



ECOLE DOCTORALE **SSBCV**



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale  
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

**1. Informations administratives :**

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : [MAVEL Sylvie](#)

Unité : [INSERM U930/U1253](#)

Equipe : [IBT](#)

Filière de rattachement : [E](#)

Email de l'encadrant : [mavel@univ-tours.fr](mailto:mavel@univ-tours.fr)

Co-encadrant éventuel (NB : limité à 1 seul co-encadrant(e)) : [GALINEAU Laurent](#)

**2. Titre de la thèse :** [Cartographie du métabolome lors du neuro-développement dans un modèle de rats](#)

**3. Résumé :**

La métabolomique vise à explorer le métabolome, qui est défini comme l'ensemble des métabolites présents dans un organisme. Ceci représente une approche de choix pour la découverte de biomarqueurs utiles pour le diagnostic, le suivi thérapeutique et la meilleure compréhension de la physiopathologie d'une maladie. Le développement de cartes métaboliques quantitatives combinant les données obtenues à partir des échantillons disponibles de manière la plus large possible doit aboutir à une caractérisation de type « haute résolution » du métabolome d'un individu tout en permettant une caractérisation routinière dans un objectif de suivi longitudinal.

Une des thématiques de l'Unité INSERM U1253 « Imagerie et Cerveau » est l'étude de troubles du neurodéveloppement tels que les troubles du spectre autistique (TSA). Ces troubles se caractérisent par des déficits du développement touchant des domaines divers (comportement social, fonctions intellectuelles, limitations dans les apprentissages). Ils débutent généralement dès le début de la vie et entraînent une altération du fonctionnement adaptatif qui persiste souvent à l'âge adulte. Les TSA affectent 1 enfant sur 68 et sont considérés comme d'origine multifactorielle (génétique et/ou environnementale).

Pour mieux comprendre et caractériser ces pathologies, l'utilisation de modèles animaux permet l'accès à des prélèvements spécifiques (cerveau ...) ainsi qu'à la possibilité d'un suivi longitudinal plus aisé.

**L'objectif général** de ce projet de thèse est d'étudier le métabolome périphérique et central au cours du neurodéveloppement (fœtus mais aussi mères gestantes) chez le rongeur au moyen de cartes métaboliques. Le travail de thèse répondra à deux objectifs spécifiques :

**Objectif 1 :** Montrer que la métabolomique est un outil suffisamment sensible et robuste pour étudier le développement lors de la gestation chez le rat de manière longitudinale.

⇒ Développer une méthodologie d'analyse du métabolome cérébral de fœtus de rat

⇒ Développer l'analyse du métabolisme périphérique (sang, fèces mais aussi des matrices spécifiques telles que liquide amniotique) des rates gestantes.

**Objectif 2** : Application des méthodologies développées pour l'étude du métabolome lors du neuro-développement dans un modèle physiopathologique de TSA

Il s'agira de ⇒ comparer les métabolomes périphériques (sang, fèces, liquide amniotique) des rates contrôles *versus* pathologiques

⇒ comparer le métabolisme cérébral de fœtus nés de mères pathologiques, comparé à des fœtus contrôles.

⇒ établir des cartes métaboliques pour un suivi longitudinal

Ce travail de thèse étendra le champ d'investigation de la métabolomique à des sujets en développement et à des matrices actuellement peu explorées (ex : liquide amniotique). Il apportera également des informations importantes concernant de potentielles anomalies métaboliques centrales et périphériques dans un modèle d'autisme (modèle pré clinique TSA utilisé au Laboratoire : rates gestantes traitées à l'acide valproïque). Par ailleurs, ce travail déterminera dans quelle mesure l'étude du métabolome périphérique de la rate gestante permet de refléter des processus pathologiques chez la future progéniture. Une des retombées à long terme est une meilleure connaissance des anomalies précoces du développement dans un contexte pathologique qui permettrait des mises en place thérapeutiques précoces et spécifiques.

**Méthodologie** : dissection, extraction de métabolites, LC-MS, analyses chimiométriques, analyse de réseaux biologiques.

#### 4. Résumé en anglais :

##### **Title: Metabolic network during neurodevelopmental windows in rodent models**

Metabolomics is an exploration method of metabolome, which corresponds to all the metabolites present in biological organism. It is valuable a tool to propose biomarkers for a better understanding of pathophysiological mechanisms and also a potential aid for diagnosis. To date, having a quantitative picture of the whole metabolome is challenging and requires metabolic information from a maximum of matrices, analyzed with high resolution methodologies to achieve a longitudinal follow-up

One of the topics of team 3, INSERM U1253 "Imaging and Brain", is the study of Developmental Disorders such as the Autism Spectrum Disorder (ASD). These are characterized by developmental deficits (*i.e.* alterations in social development, intellectual functions, and learning). These disorders display early onsets and lead to an alteration of adaptive operations which often persist in the adulthood. ASD is estimated to afflict 1 to 68 children, and comes from multicausal set of processes (genetic and/or environmental).

To better understand the pathophysiology of these diseases, animal models represent a crucial way of accessing to special interesting area, *e.g.* cerebral area and offer possibilities for a longitudinal follow-up.

The **global objective** of this thesis is to study in a rodent model the peripheral and central metabolisms during neurodevelopment (fetus and pregnant mother) in the aim to establish metabolic network. The thesis work will be in two parts:

**Objective 1**: Checking that metabolomics can be a robust tool sufficiently sensitive for studying development at a fetal stage in rat, through longitudinal studies:

⇒ Optimizing metabolomics of cerebral fetus

⇒ Optimizing pregnant rat peripheral metabolomics (serum, feces and also specific matrix such as amniotic fluid)

**Objective 2:** From the developed methodology, performing metabolomics studies during the neurodevelopmental stage in a pathological model of ASD

⇒ Comparing peripheral samples (serum, feces and amniotic fluid) of pregnant control vs pathological rats (model of ASD).

⇒ Comparing cerebral control fetus metabolomics to fetus coming from pathological pregnant rats.

⇒ Constructing metabolic network for a longitudinal follow-up

This PhD project will improve knowledge of metabolomics to matrix poorly studied to date (amniotic fluid). It will provide valuable information on peripheral and central alterations in an ASD model (already used at the Laboratory, pregnant rats are treated with valproic acid), at a fetal and early post natal stages. Furthermore, this project could prove that peripheral metabolomics of pregnant rats could reflect pathological process for fetus. From this, the PhD student will be able to propose some biomarkers for each compartmental studies (discriminant metabolites) and propose network metabolic pathway for pathophysiological neurodevelopment. With this cross cutting approach, we should improve the knowledge of potential developmental disturbances at an early stage in a pathological context, in this aim to develop preventive and specific action.

**Methodology:** dissecting, metabolite extraction, LC-MS, multivariate analysis, biological network analysis.