

Ecole doctorale Environnements-Santé
Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »
ANNEE 2025

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :
Nom : MOUGIN-GUILLAUME
Prénom : Fabienne
Section CNU : 74è section
Grade : PU
HDR : Date de soutenance : 04 juillet 2001. Discipline : STAPS - Physiologie de l'exercice
L'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.
Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : UFR STAPS Besançon, 31 rue de l'Épitaphe,
25030 Besançon Cedex : fabienne.mougin-guillaume@univ-fcomte.fr
Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : SINERGIES UR 4662 : Dir. Pr. Frédéric AUBER

Co-directeur de thèse éventuel :
Nom : WANE
Prénom : Cheikh Tidiane
Grade : Maître de Conférences
HDR : non ; oui Date de soutenance..... Discipline :
Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : UFR STAPS Besançon, 31 rue de l'Épitaphe,
25030 Besançon Cedex : cheikh_tidiane.wane@univ-fcomte.fr
Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : C3S : Dir. Pr. Christian VIVIER

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- **Nom et label de l'unité de recherche** (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu) : **UR 4662 SINERGIES – « Axe Soins Intégrés et Personnalisés »**
- **Localisation** : UFR STAPS, 31 Chemin de l'Épitaphe / UFR Santé 19 rue Ambroise Paré 25000 Besançon
- **Nom du directeur de thèse et du co-directeur** s'il y a lieu : **Pr Fabienne MOUGIN-GUILLAUME (50%) et Dr Cheikh Tidiane WANE (50%)**
- **adresse courriel** du contact scientifique : fabienne.mougin-guillaume@univ-fcomte.fr

- **Titre du projet** : Effets d'un programme d'exercices physiques en aérobic combiné à du renforcement musculaire sur les réponses hormonales impliquées dans le contrôle de l'appétit chez des adolescents en surpoids ou obèses, suivis pour une prise en charge de 3^{ème} recours.

- **Description du projet (2 pages maximum)**

Contexte scientifique :

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

L'obésité chez l'enfant et l'adolescent est un véritable problème de santé publique. En France, selon l'enquête ObEpi-Roche de 2020, 21% des jeunes de 8 à 17 ans sont en situation de surpoids et 6% sont obèses (Fontbonne et al, 2023). L'obésité infantile est un facteur prédictif d'obésité à l'âge adulte. Par ailleurs, elle accroît le risque de troubles musculo-squelettiques (Walsh et al, 2018), de troubles du sommeil (Roche et al, 2019, 2020), de maladies cardio-vasculaires (Obert et al, 2012) et l'agressivité des cancers du sein et de la prostate (Bray et al, 2024, Hernandez et al, 2022).

Le processus de survenue de l'obésité est en partie lié à un déséquilibre de la balance énergétique mais aussi à une dérégulation neuro-hormonale de la prise alimentaire (PA) résultant de deux mécanismes : hédonique et homéostatique. Le mécanisme hédonique (Galmiche et Déchelotte, 2022) comprend plusieurs composantes : le « liking » associé au plaisir, le « wanting » associé à la motivation, et le « learning » associé à l'apprentissage. Ces composantes sont elles-mêmes régulées par l'interaction entre l'hypothalamus et les systèmes dopaminergique (phénomène de récompense), sérotoninergique (contrôle inhibiteur de la PA, contribuant à la satiété) et endocannabinoïde (stimulation de la PA et préférence de certains aliments) (Cansell et Luquet, 2014). Le mécanisme homéostatique (Disse, 2017) de la PA se fait par l'intégration de signaux hormonaux ayant une action périphérique (vidange gastrique, motilité intestinale) et centrale (activation de l'hypothalamus). Lors d'un repas, des cellules entéro-endocrines de l'intestin sécrètent des hormones anorexigènes (GLP-1, glucagon, cholécystokinine, oxyntomoduline), lesquelles activent d'autres hormones périphériques telles que la ghréline qui favorise la vidange gastrique ainsi que la leptine qui régule l'équilibre énergétique. Il est important de souligner que la sécrétion de ces différentes hormones est dérégulée chez des sujets en surpoids. A titre d'exemple, nous avons déjà rapporté que les taux de ghréline étaient anormalement bas chez des adolescents obèses comparés à ceux des sujets normo-pondérés. Quant à la leptine, les taux étaient anormalement élevés (par comparaison à ceux des adolescents normo-pondérés), conférant une leptino-résistance (Gueugnon et al, 2012), à l'origine d'une suppression de l'effet anorexigène de cette hormone (Disse et al, 2017).

Toutes ces hormones et circuits neuronaux, exerçant des influences au sein du système de contrôle de l'appétit, peuvent être sensibles aux changements induits par l'exercice physique (Thackray et Stensel, 2023). Anderson et al (2024) ont confirmé que l'exercice physique améliore non seulement le contrôle hédonique, notamment la récompense alimentaire, par une préférence sensorielle pour les aliments moins riches en lipides, et une diminution du rôle du « wanting », principal responsable de la surconsommation mais aussi le contrôle homéostatique, caractérisée par une meilleure sensibilité de l'hypothalamus aux hormones de l'appétit, avec une atténuation de la sensation de faim et une augmentation de la satiété postprandiale (Beaulieu et al, 2020).

Par ailleurs, si la leptine est majoritairement sécrétée par le tissu adipeux blanc, elle est aussi produite par le muscle squelettique et participe à la régulation de l'appétit et de la satiété après un exercice aigu (Grannell et al., 2022). Il en est de même pour l'irisine. Cette myokine hormone-like, dérivée du clivage de la protéine transmembranaire FDCP-5 (*Fibronectin domain-containing protein 5*), est libérée en excès sous l'action d'un exercice musculaire aigu chez des sujets sains et obèses (Asri et al, 2024). Cette irisine possède des récepteurs de colocalisation avec le NPY dans le noyau paraventriculaire et est associée à la suppression de l'appétit (Huh et al., 2012).

À notre connaissance, seules quelques études se sont intéressées aux myokines et cytokines en réponse à l'exercice chez des personnes obèses. Archundia-Herrera et al. (2017) ont rapporté, chez des adolescentes en situation d'obésité, que la concentration d'irisine n'était pas modifiée, après 45 minutes d'exercice aérobique à 65 % de la fréquence cardiaque maximale tandis que Blizzard LeBlanc et al. (2017) ont montré qu'un exercice à 60

% de la fréquence cardiaque de réserve pendant 45 minutes augmentait le taux d'irisine. D'autres études ont confirmé qu'un entraînement augmente le taux d'irisine, associée à une amélioration de la condition physique et des paramètres métaboliques, ainsi qu'à une diminution du risque métabolique chez des adultes en surpoids ou obèses (Kim et al, 2016).

À ce jour, aucune étude n'a évalué, chez des sujets jeunes en situation d'obésité sévère, pris en charge dans un établissement de soins de 3^{ème} recours, les effets de l'exercice (aigu et chronique) sur le niveau basal et post-entraînement de l'irisine et sur les sensations d'appétit et de satiété.

Le projet de recherche développé dans le cadre de cette thèse a pour but d'évaluer l'irisine mais aussi les hormones impliquées dans la prise alimentaire, la récompense alimentaire et la sensation d'appétit, en réponse à un exercice physique (en aigu et en chronique) chez des adolescents obèses pris en charge dans un centre spécialisé de 3^{ème} recours (HAS, 2022) et de vérifier s'il existe une relation entre les réponses des hormones orexigènes et anorexigènes et la perte de poids.

Méthodologie : Trente adolescents (es) présentant une obésité sévère, accueillis (es) au sein de l'établissement de soins Médicaux et de Réadaptation (La Belin, Salins les Bains - Jura), un centre spécialisé dans le traitement de l'obésité infantile, participeront à cette étude. Ces adolescents suivent durant 9 mois une prise en charge multidisciplinaire, incluant un programme d'activités physiques (endurance aérobie et renforcement musculaire) à raison de 5heures/semaine associé à une modification des habitudes alimentaires.

L'irisine, la leptine, la ghréline, l'insuline plasmatiques (analysées par méthode ELISA), le métabolisme glucidique et lipidique, les données anthropométriques (IMC, masse grasse, maigre, mesurées par impédancemètre) seront évalués à l'entrée dans l'étude (M0) mais aussi à 3, 6 et 9 mois (M3, M6, M9) en condition basale et à l'issue d'un exercice physique aérobie. Quant à la récompense alimentaire et la sensation subjective d'appétit et de satiété, elles seront appréciées par l'échelle visuelle analogique (Flint et al, 2002) avant et après la prise d'un repas, avant et après un session unique d'exercice aux différents temps de l'étude. A l'issue de la prise en charge, les adolescents seront divisés en deux groupes en fonction de leur perte de poids (réduction ou non du z-score IMC $\geq 0,05$) afin de vérifier si les réponses hormonales à l'entraînement varient en fonction du degré d'obésité.

Le projet se focalisera sur les aspects biologiques de l'obésité, sans toutefois exclure les aspects socio-culturels et psychologiques, pris en charge par le centre et qui seront traités par le co-directeur. Les troubles de l'estime de soi, conséquences de la restriction cognitive, des préjudices et des processus de discrimination dont les adolescents sont victimes, seront étudiés.

Résultats attendus : Au-delà d'une réduction du poids, d'une modification de la composition corporelle, les résultats attendus sont une augmentation du taux d'irisine, de la ghréline, une diminution du taux de leptine et de l'insuline, accompagnées d'une réduction des triglycérides, du cholestérol LDL, et de l'insulino-résistance. Il est par ailleurs attendu que l'entraînement diminue la sensation d'appétit, en corrigeant les anomalies de la sécrétion des hormones orexigènes et anorexigènes.

Conclusion : Cette étude devrait nous permettre non seulement de mieux comprendre l'implication de l'irisine dans le processus du dysfonctionnement de l'appétit et de la satiété mais aussi d'appréhender son rôle dans la régulation du métabolisme musculaire et énergétique pour une meilleure gestion du poids et de la santé en général.

Bibliographie

1. Archundia-Herrera C, Macias-Cervantes M, Ruiz-Muñoz B, Vargas-Ortiz K, Kornhauser C, Perez-Vazquez V. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 ; 9 : 101.
2. Asri S, Rahmani-nia F, Saidie P, Fairchild T, Khodabandeh S. Acute effect of exercise on appetite-related factors in males with obesity : A pilot study. *Physiological Reports*, 2024 ; 12 : e70167.
3. Beaulieu K, Oustric P, Finlayson G. (2020). The Impact of Physical Activity on Food Reward : Review and Conceptual Synthesis of Evidence from Observational, Acute, and Chronic Exercise Training Studies. *Curr Obes Rep*. 2020 ; 9(2) : 63-80.
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 ; 74 : 229–263.
5. Blizzard LeBlanc DR, Rioux BV, Pelech C, Moffatt TL, Kimber DE, Duhamel TA, Dolinsky VW, McGavock JM, Sénéchal M. Exercise-induced irisin release as a determinant of the metabolic response to exercise training in obese youth: the EXIT trial. *Physiol Rep*. 2017 ; 5 (23) : e13539.
6. Cansell C, Luquet S. La détection centrale des lipides et la régulation du comportement alimentaire : implication dans l'obésité. *Cah Nutr Diététique*. 2014 ; 49(1) : 32-43.
7. Disse E. La régulation neuro-hormonale de la prise alimentaire. *Annales Endocrinol*. 2017 ; 78(4) : 204.
8. Grannell A, Kokkinos A, le Roux CW. Myokines in Appetite Control and Energy Balance. *Muscles*. 2022 ; 1(1) : 26–47.
9. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes*. 2000 ; 24(1) : 38-48.
10. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the “Ligue Contre l'Obésité”. *J Clin Med*. 2023 ; 12(3) : 925.
11. Galmiche M, Déchelotte P. Les approches thérapeutiques non invasives de l'obésité : hier, aujourd'hui et demain. *Nutr. Clin. Metab*. 2022 ; 36(4) : 226-246.
12. Gueugnon C, Mougín F, Nguyen NU, Bouhaddi M, Nicolet-Guenat M, Negre V, Dumoulin G. Ghrelin and PYY levels in adolescents with severe obesity: effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits. *Eur J Appl Physiol*. 2012 ; 112 (5): 1797-805.
13. Gueugnon C, Mougín F, Simon-Rigaud ML, Regnard J, Negre V, Dumoulin G. Effects of an in-patient treatment program based on regular exercise and a balanced diet on high molecular weight adiponectin, resistin levels, and insulin resistance in adolescents with severe obesity. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012 ; 37 (4) : 672-9.
14. HAS Santé. Guide de parcours de soins : surpoids et obésité de l'enfant et adolescent(e). 2022.
15. Hernandez M, Shin Sauyeun, Muller C, Attan C. The role of bone marrow adipocytes in cancer progression: the impact of obesity. *Cancer Metastasis Rev*. 2022 ; 41(3) : 589-605.
16. Huh JY, Panagiotou G, Mougiosb V, Brinkoettera M, Vamvinia MT, Schneiderc BE, Mantzoros CS. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012 ; 61(12): 1725–1738.
17. Kim HJ, Lee HJ, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of Aerobic Training and Resistance Training on Circulating Irisin Level and Their Association With Change of Body Composition in Overweight/Obese Adults: a Pilot Study. *Physiol. Res*. 2016 ; 65 : 271-279.
18. ObEpi-Roche. Enquête ObEpi-Ligue contre l'obésité 2020.
19. Obert P., Gueugnon C., Nottin S., Vinet A., Gayrard S., RuppT., Dumoulin G., Tordi N., Mougín F. Two-Dimensional Strain and Twist by Vector Velocity Imaging in Adolescents With Severe Obesity. *Obesity*. 2012, 20 (12) : 2397-2405.
20. Roche J., Isacco L., Perret F., Dumoulin G., Gillet V., Mougín F. Beneficial effects of a lifestyle intervention program on C-reactive protein: Impact of cardiorespiratory fitness in obese adolescents with sleep disturbances. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019, 1;316(4) : R376-R386
21. Roche J, Corgosinho FC, Damaso AR, Isacco L, Miguet M, Fillon A, Guyon A, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S, de Mello MT. Gillet V, Pereira B, Duclos M, Boirie Y, Masurier J, Franco P, Thivel D, Mougín F. Sleep-disordered breathing in adolescents with obesity: When does it start to affect cardiometabolic health? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020, 12 ; 30(4) : 683-693.

2 Thackray AE, Stensel DJ. The impact of acute exercise on appetite control : Current insights and future perspectives. *Appetite*. 2023, 1 (186) : 106557.

Walsh TP, Arnold JB, Evans AM, Yaxley A, Damarell RA, Shanahan EM. The association between body fat and musculoskeletal pain : a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018, 19 (233) : 1-13.

- **Financement du projet** – partie Recherche (montants acquis, type de contrat) :

Tout le financement est obtenu :

L'équipement nécessaire à la réalisation de ce projet (évaluations des différents paramètres de la composition corporelle, musculaires, cardio-métaboliques et hormonaux...) est déjà disponible au sein de l'UR SINERGIES, de la plateforme EPSI qui servira en partie de support aux travaux, ainsi qu'au sein des structures partenaires (notamment l'établissement de soins Médicaux et de Réadaptation, La Beline, Salins les Bains - Jura).

+ Soutien à l'émergence de projets de recherche en éducation portés par l'UFC et inscrits dans les axes du RT Éducation (<https://rtp-education.cnrs.fr>) : **FR-EDUC 2024 : 5 000 euros**

Les consommables : Les paramètres biochimiques et les hormones seront analysés au sein de la plateforme PACE du CHU avec une contribution d'un budget résiduel du porteur sur un projet précédent (11 000 euros) d'une part et du budget récurrent de l'UR SINERGIES d'autre part (pour le « delta » final).

Ce projet nécessite une demande d'allocation doctorale d'une durée de 3 ans.

- **Connaissances et compétences requises**

Le (la) candidat (e) doit faire état de connaissances dans les domaines de la physiologie et de la physiopathologie de l'exercice. Les études réalisées dans le cadre d'un master, comme la participation à des protocoles de recherche impliquant une population en situation de surpoids ou d'obésité seront valorisées. L'expérience du (de la) candidat (e) dans la considération et la prise en charge d'un public en surpoids ou obèse sera appréciée. Ce projet s'appuyant sur une collaboration active entre les enseignants-chercheurs de deux unités de recherche et un établissement de soins 3ème recours, le (la) candidat (e) devra montrer de grandes capacités d'organisation, des qualités pour la communication et un intérêt particulier pour le travail en équipe.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Résumé : Au regard de la prévalence croissante de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent et de ses conséquences en termes de santé publique, il est nécessaire de mieux comprendre les mécanismes biologiques qui sous-tendent le développement de cette maladie. Au-delà du déséquilibre de la balance énergétique, l'obésité peut être liée à une dérégulation neuro-hormonale de la prise alimentaire tant au niveau central (hédonique et homéostatique) que périphérique. Il est bien admis que les circuits neuronaux, qui contrôlent l'appétit, sont sensibles aux modifications induites par l'exercice physique. L'exercice agit efficacement sur la récompense alimentaire et augmente la sensibilité de l'hypothalamus aux hormones impliquées dans la régulation de l'appétit et de la satiété. Parmi ces hormones, la leptine, majoritairement sécrétée par le tissu adipeux blanc, et produite aussi par le muscle squelettique, participe à la régulation du comportement alimentaire, après un exercice aigu. Il en est de même pour l'irisine, une myokine hormone-like, dérivée du clivage de la protéine

transmembranaire FDCP-5 (*Fibronectin domain-containing protein 5*), libérée en excès sous l'action d'un exercice musculaire aigu chez des sujets sains et obèses. Malgré un grand intérêt pour cette myokine dans la physiopathogenèse de l'obésité au cours de ces dernières décennies, aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à évaluer l'impact d'un entraînement de 9 mois sur les réponses de l'irisine et de la satiété chez des adolescents obèses pris en charge dans un centre spécialisé pour l'obésité. L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'irisine, la leptine, la ghréline, l'insuline plasmatiques (méthode ELISA), le métabolisme glucidique et lipidique, les données anthropométriques (IMC, masse grasse, maigre) à l'entrée dans l'étude (M0) mais aussi à 3, 6 et 9 mois (M3, M6, M9) en condition basale et à l'issue d'un exercice physique aérobie. La récompense alimentaire et la sensation subjective d'appétit seront appréciées par l'échelle visuelle analogique de Flint et al (2002) avant et après la prise d'un repas aux différents temps de l'étude.

Abstract: Given the increasing prevalence of childhood obesity and its public health consequences, it is necessary to better understand the mechanisms underlying the development of this disease. Beyond the imbalance of the energy balance, obesity may be linked to a neuro-hormonal deregulation of food intake at central (hedonic and homeostatic) and peripheral levels. It is well accepted that the neural circuits that control appetite are also sensitive to changes induced by physical exercise. Indeed, exercise acts on food reward and increases the sensitivity of the hypothalamus to hormones involved in appetite regulation. Among these hormones, leptin, mainly secreted by the white adipose tissue, but also produced by skeletal muscle, is involved in the regulation of appetite and satiety after acute exercise (Grannell et al., 2022), This is likewise for irisin, a hormone-like myokine, derived from the cleavage of the transmembrane protein FDCP-5 (*Fibronectin domain-containing protein 5*), that is released in excess during an acute aerobic exercise in healthy and obese subjects. Despite great interest for this myokine in the physiopathogenesis of obesity, in recent decades, to our knowledge no study, has evaluated the impact of a 9-month training on irisin and satiety responses in obese adolescents treated in a specialized obesity center. The aim of this thesis work is to evaluate plasma irisin, leptin, ghrelin, insulin, carbohydrate and lipid metabolism, anthropometric data, at the start of the study (M0) but also at 3, 6 and 9 months (M3, M6, M9) before and at the end of an aerobic physical exercise. Food reward and subjective sensation of appetite will be assessed by the visual analog scale of Flint et al (2002) before and after a meal, at different times of the study.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Biologie

Santé, médecine humaine, vétérinaire

Sciences de l'ingénieur

Mots clés : adolescent, activité physique, exercice, entraînement, biomarqueurs, hormones, physiologie, cardiométabolique
