



CNRS UMR5203 - INSERM U661 - Université Montpellier I - Université Montpellier II

Dr Hélène Hirbec - CRCN CNRS

IGF – CNRS UMR 5203

141 rue de la Cardonille

34094 Montpellier

Montpellier, 29th August 2023,

Objet : Rapport de thèse de Mme Clara Sanchez

Le travail de thèse de Mme Clara Sanchez porte sur l'étude de l'impact du rapport $\omega 6/\omega 3$ sur le développement de l'obésité, de l'inflammation et des déficits cognitifs associés.

Le manuscrit de 195 pages est présenté dans un format classique. Il est divisé en trois grandes parties : une introduction générale, une section de résultats/discussion et une conclusion générale. Les résultats centraux de ce travail de thèse donnent lieu à un article scientifique soumis à Brain Behavior and Immunity pour lequel Mme Sanchez est premier auteur. Cet article, ainsi que les 4 articles publiés auxquels elle a apporté son concours, sont présentés en annexe. En outre, Mme Sanchez a participé au développement d'un logiciel, en cours d'optimisation, pour l'analyse de la morphologie des cellules microgliales. La liste, remarquablement fournie, des présentations (posters et communications orales) réalisées est indiquée en début de manuscrit.

L'introduction d'environ 70 pages est divisée en trois chapitres principaux présentant chacun l'état de l'art dans les domaines liés au sujet de thèse, à savoir : l'obésité, l'inflammation et les lipides. Pour chacun des chapitres abordés, Mme Sanchez présente les concepts actuels, les dernières avancées et les challenges des différents domaines. Malgré l'étendue des domaines scientifiques à couvrir, la présentation est claire, synthétique et dans l'ensemble didactique. Les références bibliographiques sont nombreuses et actualisées. Certaines des figures de l'introduction ont été adaptées d'articles publiés, mais il est remarquable de noter que la plupart sont des illustrations originales préparées par Mme Sanchez. Toutes les figures sont bien choisies et illustrent les propos avec précision. L'introduction se termine par un chapitre d'une page qui présente, de manière très claire, les six différents objectifs de la thèse.

La partie Résultats du manuscrit est découpée en six chapitres correspondant à chacun des objectifs de la thèse. Chacun de ces chapitres comprend une courte partie introductive, une section présentant les matériels et méthodes mis en œuvre dans le cadre de l'objectif, la partie résultat proprement dite et finalement une discussion des résultats présentés dans le chapitre dans laquelle Mme Sanchez met en perspective ses résultats avec les données de la littérature. Cette forme de présentation, assez originale pour un manuscrit de thèse, permet de mieux juger de l'atteinte des différents objectifs de la thèse et de discuter certains résultats précis de manière plus approfondie. Néanmoins, elle oblige à certaines redites (notamment au niveau des matériels et méthodes) et limite un peu la mise en perspective des différents résultats.

Institut de Génomique Fonctionnelle

141 rue de la Cardonille - Montpellier - F-34094 Cedex 5 – France

Tel : +33 (0) 4 34 35 92 85 Fax : +33 (0) 4 67 54 24 32

Courriel : helene.hirbec@igf.cnrs.fr

Le manuscrit se termine par une conclusion générale de 6 pages dans laquelle Mme Sanchez fait le bilan des avancées apportées par son travail de thèse et propose des pistes de recherches pour approfondir et compléter son travail.

Dans son ensemble ce travail de thèse a permis de caractériser de manière très approfondie l'impact de la composition en acide gras d'un régime riche en matières grasses sur le développement d'un grand nombre de paramètres liés à l'obésité : la prise de poids et le stockage lipidique, la glycémie, l'inflammation systémique et la neuroinflammation, ainsi que les performances mnésiques. Une des grandes forces de ce travail est aussi d'avoir mis en œuvre des analyses multivariées pour mettre en évidence les corrélations entre acides gras polyinsaturés issus des régimes alimentaires et paramètres métaboliques et inflammatoires.

Dans l'ensemble ce travail révèle qu'obésité et inflammation/neuroinflammation ne sont pas directement corrélées et que la composition en acide gras polyinsaturés, en particulier le ratio $\omega 6/\omega 3$, est critique pour le développement des effets délétères associés à un régime riche en matière grasses. Au niveau du système nerveux central, ce travail a permis de mettre en évidence qu'un régime gras enrichi en $\omega 6$ engendre une réaction gliale pro-inflammatoire qui pourrait jouer un rôle clé dans le développement de l'obésité. Cette étude exhaustive ouvre ainsi donc de nombreuses perspectives pour mieux comprendre, et potentiellement traiter, l'obésité.

Le travail présenté dans ce manuscrit de thèse est extrêmement solide, les analyses et les interprétations sont présentées clairement et sans exagération. La quantité et la qualité du travail sont excellentes surtout si l'on tient compte du fait que la crise sanitaire du COVID a impacté le début de la thèse (restriction de présence au labo, nécessité de repositionner certains groupes expérimentaux).

En conclusion, Mme Clara Sanchez a réalisé un travail de très grand qualité, basé sur l'utilisation d'une grande variété d'approches qu'elle maîtrise parfaitement. Il ne fait aucun doute qu'elle a une très bonne compréhension du domaine, des implications mais aussi des limites de son travail. Les différents articles qui résulteront de son travail seront certainement d'un intérêt majeur pour la communauté scientifique.

Aux vues de la qualité et de la quantité des résultats amenés par le travail présenté, et de la qualité du manuscrit, **j'émet un avis favorable pour la soutenance de thèse de Mme Clara Sanchez à l'Université de Nice.**

Dr Hélène Hirbec

