

## Proposition de thèse avec un financement de type « contrat doctoral Etablissement »

**Localisation :** Laboratoire de Physiologie et de Pharmacologie, UR-4267 PEPITE (Pathologies et Epithéliums : Prévention, Innovation, Traitements et Evaluation), UFR Santé, 19 rue Ambroise Paré, 25030 BESANÇON

**Titre de la thèse :** Dysfonction cérébrovasculaire et arthrite : physiopathologie et traitements

### Résumé du projet :

La polyarthrite rhumatoïde (PR), le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, est caractérisée par des comorbidités qui réduisent l'espérance de vie du patient (comorbidités cardiaques et cérébrovasculaires) ou son adhésion aux recommandations thérapeutiques (comorbidités cognitives). Il est établi qu'un lien existe entre le risque de pathologies cardiovasculaires et le risque de déclin cognitif en cas de PR, suggérant un rôle central de la dysfonction cérébrale vasculaire dans ces comorbidités. Les anomalies cérébrovasculaires en cas de PR ont été peu étudiées et sont difficiles à explorer chez le patient de façon prospective. Par ailleurs, le rôle de l'inflammation systémique d'une part, et l'effet des traitements anti-arthritiques d'autre part ne sont pas connus. Notre unité a récemment montré que le modèle d'arthrite induite à adjuvant (AIA) présentait une dysfonction endothéliale cérébrale (Artère cérébrale moyenne, ACM) à la phase d'inflammation maximale du modèle.

L'objectif du projet est de déterminer la temporalité des anomalies vasculaires cérébrales à différentes phases du modèle AIA (préclinique, début de l'arthrite, aigu, rémission), chez le mâle et la femelle, de relier les anomalies observées à l'inflammation articulaire, à l'inflammation systémique et cérébrale, et d'identifier des biomarqueurs circulants de ces atteintes. Les anomalies cérébrales macrovasculaires seront étudiées par mesure de la réactivité vasculaire sur un modèle d'ACM isolée pressurisée/perfusée, et les anomalies microvasculaires par mesure de l'expression des marqueurs d'activation/dysfonction endothéliale et des protéines de jonctions de la barrière hématoencéphalique sur des microvaisseaux isolés. Dans un deuxième temps, l'effet des traitements curatifs de la PR seront évalués sur les anomalies identifiées.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une recherche translationnelle en collaboration étroite avec le service de Rhumatologie du CHU de Besançon, et sera encadré par **C. Demougeot** (Pharmacologue) et **C. Prati** (Rhumatologue).

### Quelques références de notre laboratoire :

- Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):404-420.
- Bordy R, Verhoeven F, Tournier-Nappey M, Wendling D, Demougeot C, Totoson P. Methotrexate did not Improve Endothelial Function in Rheumatoid arthritis: A Study in Rats with Adjuvant-Induced Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019, 37:81-88
- Bordy R, Quirié A, Marie C, Wendling D, Totoson P, Demougeot C. Vascular Arginase is a Relevant Target to Improve Cerebrovascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Evidence from the Model of Adjuvant-Induced Arthritis. *Translational Stroke Res* 2020,11:4-15.
- Totoson P, Santini C, Prigent-Tessier A, Marie C, Demougeot C. Endothelial trkB receptor activation controls vascular tone in rat middle cerebral artery. *Vasc Pharmacol* 2021;141:106930.
- Peyronnel C, Totoson P, Martin H, Demougeot C. Relevance of circulating markers of endothelial activation for cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis: a narrative review. *Life Sci* 2023;314, 121264. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121264.

Une expérience antérieure dans le domaine de l'expérimentation animale est demandée.



La thèse bénéficiera d'une allocation (**contrat doctoral établissement, dépôt de candidature avant le 10 mai 2023, 12h**), sur concours (du 4 au 6 juillet 2023).

L'intégralité du **projet de thèse** ainsi que les **modalités de dépôt des candidatures** est disponible sur le site de l'École doctorale « Environnements-Santé » de Bourgogne-Franche-Comté: <https://e2s.ubfc.fr/concours-2023-sujets-et-calendrier/>

**Si vous êtes intéressé(e), merci de contacter et d'envoyer CV et lettre de motivation par courriel à :**  
Pr. Céline Demougeot ([cdemouge@univ-fcomte.fr](mailto:cdemouge@univ-fcomte.fr))  
Tél : 03 63 08 23 25