

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

Directeur de thèse HDR :  
Nom : VERGELY  
Prénom : Catherine

Co-directeur de thèse éventuel :  
Nom : GUENANCIA  
Prénom : Charles

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

**STRUCTURE D'ACCUEIL**

Nom et label de l'unité de recherche : Equipe d'Accueil « Physiopathologie et Epidémiologie Cérébro-Cardiovasculaires (PEC2, EA7460) »

Localisation : UFR des Sciences de Santé – Université de Bourgogne-Franche Comté – 7 Bd Jeanne d'Arc – 21000 Dijon

Nom du directeur de Thèse : Pr. Catherine VERGELY

Adresse courriel du contact scientifique : cvergely@u-bourgogne.fr

**TITRE DU PROJET**

**PROGRAMMATION METABOLIQUE DE LA FIBRILLATION ATRIALE**

**DESCRIPTION DU PROJET**

**1. Contexte scientifique général et situation du sujet de recherche**

La **fibrillation atriale (FA)** constitue l'arythmie cardiaque la plus fréquente<sup>1</sup>. Elle est associée à des complications majeures telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) emboliques, l'insuffisance cardiaque et à une mortalité accrue. Ses principaux facteurs de risque sont le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, le diabète, le vieillissement, mais un consensus fort soutient également l'implication de la **dysfonction endothéliale** dans la physiopathologie de la FA<sup>2</sup>.

Le **Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)** est un membre de la famille des facteurs de croissance neuronale, exprimé dans les neurones<sup>3</sup>, mais aussi dans d'autres cellules comme les **cardiomyocytes**, les cellules musculaires lisses et les **cellules endothéliales**<sup>4</sup>. En particulier, l'activation du récepteur au BDNF (TrkB) dans les cellules endothéliales coronaires stimule le développement de capillaires cardiaques<sup>5</sup>. Par ailleurs, dans les plaquettes<sup>6</sup>, le BDNF joue un rôle autocrine-paracrine important dans la fonction plaquettaire et la physiologie vasculaire<sup>7</sup>.

S'il est désormais bien établi que la voie BDNF/TrkB est étroitement associée au développement et à l'évolution des maladies cardiovasculaires<sup>8, 9</sup>, on ne sait pas à ce jour si elle est impliquée dans l'augmentation du risque de FA et de ses conséquences délétères. Dans ce contexte, il a été montré que **des concentrations sériques élevées de BDNF étaient associées à une incidence plus faible de FA**<sup>10</sup> et qu'un traitement à faible dose de BDNF pourrait réduire la charge arythmique et les récives de FA<sup>11</sup>. Outre son implication au sein

du système cardiovasculaire, le BDNF exerce aussi des **fonctions métaboliques**. Par exemple, les taux circulants de BDNF sont diminués chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) ainsi que dans le myocarde de rats DT2, et la restauration des niveaux et/ou de l'activité du BDNF pourrait s'avérer bénéfique sur le plan cardiovasculaire<sup>12 13</sup>. En outre, le BDNF régule le comportement alimentaire et l'activité locomotrice chez la souris<sup>14</sup>, joue un rôle majeur dans le contrôle autonome de la fonction cardiovasculaire<sup>15</sup>, et module le métabolisme du glucose dans les tissus périphériques<sup>16</sup>. L'ensemble de ces résultats montre que le BDNF joue un rôle important dans la **régulation de l'homéostasie énergétique**.

Ainsi, étant donné la physiopathologie de la FA impliquant un remodelage cardiaque structurel et électrique, une dysrégulation du système nerveux autonome, un rôle paracrine du tissu épicaudique<sup>17</sup> et une dysfonction endothéliale, le **BDNF apparaît comme un lien prometteur pour relier les altérations métaboliques à la cardiomyopathie atriale et à la FA**. Peu de **modèles expérimentaux précliniques** permettent d'explorer les aspects multifactoriels du risque cardiovasculaire tels qu'ils sont rencontrés en pratique clinique. Le laboratoire PEC2 de l'Université de Bourgogne a développé **un modèle original et pertinent de syndrome métabolique durable chez la souris**<sup>18, 19</sup>, induit par l'effet de "programmation" d'une suralimentation postnatale (SAPN). Dès le sevrage et jusqu'à un âge avancé de 12-18 mois, les souris SAPN présentent une **surcharge pondérale** associée à une adiposité accrue, une **intolérance au glucose/résistance à l'insuline**, une **réduction de la contractilité ventriculaire gauche** et une **augmentation de la taille de l'infarctus** après une ischémie-reperfusion expérimentale<sup>20, 21</sup>.

En collaboration avec le laboratoire PEC2, des données récentes non publiées obtenues par le laboratoire PhyMedExp (CNRS 9214 - INSERM 1046) de Montpellier ont montré que **ce modèle présente également des épisodes spontanés de FA**. Des données provenant d'autres équipes ont suggéré une diminution des niveaux de BDNF cérébral dans ce modèle<sup>22</sup>, mais son implication dans le développement de la cardiomyopathie auriculaire et de la FA reste inconnu.

Notre hypothèse est que **le BDNF joue un rôle critique en tant que lien entre les caractéristiques métaboliques associées à la cardiomyopathie atriale et les effets néfastes de la FA**. Plus précisément, nous postulons que le syndrome métabolique, **sur le plan clinique et fondamental**, diminue la voie de signalisation du BDNF, induit un dysfonctionnement endothélial et augmente par la suite le risque de FA<sup>23, 24</sup>.

## 2. Objectifs du projet présenté

Les deux objectifs de notre projet seront de :

1. Etudier le **lien entre l'expression du BDNF atrial et la survenue d'une cardiomyopathie atriale** dans un modèle murin préclinique de syndrome métabolique
2. Établir un **lien entre les taux circulants de BDNF et les caractéristiques métaboliques de la cardiomyopathie atriale** chez les patients atteints de fibrillation atriale.

## 3. Méthodologie

**Objectif 1 : Etudier le lien entre l'expression du BDNF atrial et la survenue d'une cardiomyopathie atriale dans un modèle murin préclinique de syndrome métabolique**

Des souris « sauvages » mâles et femelles, atteintes de syndrome métabolique induit par la SAPN seront utilisées à différents âges (4, 6 et 12 mois). La survenue d'épisodes spontanés et induits de FA sera étudiée. Les taux circulants et tissulaires de BDNF seront mesurés, ainsi que d'autres biomarqueurs connus de la FA. Les oreillettes gauche et droite seront prélevées et étudiées pour évaluer les niveaux d'expression biochimique et histologique de BDNF, TrkB, collagène, lipides, facteur de von-Willebrand, ...

Dans un deuxième temps, des souris présentant une délétion conditionnelle du BDNF endothélial seront étudiées avec un protocole similaire à celui précédemment décrit, afin

d'évaluer la survenue de la FA et les marqueurs circulants/tissulaires de la cardiomyopathie atriale.

**Objectif 2 : Établir un lien entre les taux circulants de BDNF et les caractéristiques métaboliques de la cardiomyopathie atriale chez les patients atteints de FA**

300 patients ayant subi un AVC ischémique seront inclus sur 20 mois. Les niveaux circulants de BDNF des patients ayant subi un AVC athéromateux seront comparés à ceux des patients ayant subi un AVC cardio-embolique, en fonction de la présence d'un thrombus de l'auricule gauche et/ou d'une FA lors du suivi. Une tomодensitométrie cérébrale et cardiaque réalisée à la phase aiguë permettra de diagnostiquer un thrombus cardiaque et d'apprécier la morphologie de l'auricule gauche<sup>25</sup>. Elle inclura la mesure automatisée du volume et de la densité de la graisse épıcardique<sup>26</sup>.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brundel B. *et al. Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:21
2. Black N. *et al. J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33:109-16
3. Li Y. *et al. Front Aging Neurosci.* 2022;14:986443
4. Kermani P. *et al. Front Physiol.* 2019;10:455
5. Donovan M.J. *et al. Development.* 2000;127:4531-40
6. Fujimura H. *et al. Thromb Haemost.* 2002;87:728-34
7. Boukhatem I. *et al. Blood Adv.* 2021;5:3568-80
8. Amadio P. *et al. Sci Rep.* 2019;9:389
9. Amoureux S. *et al. Fund Clin Pharmacol.* 2012;26:227-34
10. Rahman F. *et al. Am Heart J.* 2017;183:69-73
11. Fioranelli M. *et al. Minerva Cardiol Angiol.* 2023
12. Chan C.B. *et al. Curr Top Med Chem.* 2019;19:2188-204
13. Sefidgari-Abrasi S. *et al. Clin Nutr.* 2021;40:190-201
14. Kemie S.G. *et al. EMBO J.* 2000;19:1290-300
15. Fujitani M. *et al. Biomolecules.* 2021;11
16. Marosi K. *et al. Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:89-98
17. Hatem S.N. *et al. Cardiovasc Res.* 2014;102:205-13
18. Josse M. *et al. Int J Mol Sci.* 2020;21
19. Habbout A. *et al. J Nutr.* 2013;143:553-62
20. Li N. *et al. Sci Rep.* 2016;6:30817
21. Habbout A. *et al. PLoS One.* 2013;8:e56981
22. Salari A.A. *et al. Sci Rep.* 2018;8:11281
23. Aguilar M. *et al. Cardiovasc Res.* 2021;117:1645-61
24. Embi A.A. *et al. N Am J Med Sci.* 2014;6:586-90
25. Bernard A. *et al. Int J Stroke.* 2021;16:692-700
26. Brailon A. *et al. Eur Stroke J.* 2023;8:175-82

## FINANCEMENT DU PROJET

Le projet sera financé sur les crédits récurrents de l'équipe (Ministériels) et grâce à une bourse de 25k€ de la Région Bourgogne Franche Comté. Ce projet est intégré dans deux projets de recherche, déposés à l'ANR (pour un montant total de 920 k€) et à la Fédération Française de Cardiologie (pour un montant total de 100 k€).

## CONNAISSANCES ET COMPETENCES REQUISES

Les connaissances suivantes sont **requises** :

- Physiologie, physiopathologie du système cardiovasculaire

Les compétences techniques suivantes sont **souhaitées** :

- Biochimie, PCR, Western Blot
- Expérience préalable de l'expérimentation animale : intérêt pour la chirurgie du petit animal

Les qualités suivantes seront **appréciées** :

- maîtrise correcte du français et/ou de l'anglais, oral et écrit
- capacités d'organisation du travail, autonomie, ponctualité, sérieux, rigueur expérimentale
- sens du travail en équipe

## RESUME/ABSTRACT

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

La **fibrillation atriale** (FA) constitue l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Elle est associée à des complications majeures telles que les accidents vasculaires cérébraux emboliques, l'insuffisance cardiaque et à une mortalité accrue. Le **Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)** est un membre de la famille des facteurs de croissance neuronale, exprimé dans les neurones, mais aussi dans d'autres cellules comme les **cardiomyocytes** et les **cellules endothéliales**. S'il est désormais bien établi que la voie du BDNF est étroitement associée au développement et à l'évolution des maladies cardiovasculaires, on ne sait pas à ce jour si elle est impliquée dans l'augmentation du risque de FA et quelles en seraient ses conséquences délétères. Dans ce contexte, il a été montré que des **concentrations sériques élevées de BDNF étaient associées à une incidence plus faible de FA**. Outre son implication au sein du système cardiovasculaire, le BDNF exerce aussi des **fonctions métaboliques** car il joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Notre hypothèse est que le BDNF joue un rôle critique en tant que lien entre les **caractéristiques métaboliques** associées à la **cardiomyopathie auriculaire** et les **effets néfastes de la FA**.

Les **deux objectifs** de notre projet seront de :

1. **Etudier le lien entre l'expression du BDNF auriculaire et la survenue d'une cardiomyopathie atriale** dans un modèle murin préclinique de syndrome métabolique
2. **Établir un lien entre les taux circulants de BDNF et les caractéristiques métaboliques de la cardiomyopathie atriale** chez les patients atteints de fibrillation atriale.

Ce travail permettra de mieux comprendre, sur le plan clinique et fondamental, les **liens entre le syndrome métabolique et le développement d'une cardiopathie atriale**, et plus particulièrement

comment une diminution de la voie de signalisation du **BDNF**, induit un dysfonctionnement endothélial et augmente par la suite le risque de FA.

 **Atrial fibrillation (AF)** is the most common cardiac arrhythmia. It is associated with major complications such as embolic stroke, heart failure and increased mortality. **Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)** is a member of the neuronal growth factor family, expressed in neurons but also in other cells such as **cardiomyocytes and endothelial cells**. While it is now well established that the BDNF pathway is closely associated with the development and progression of **cardiovascular disease**, it is not yet known whether it is involved in increasing the **risk of AF** and what its deleterious consequences might be. In this context, it has been shown that higher serum concentrations of BDNF are associated with a lower incidence of AF. In addition to its involvement in the cardiovascular system, BDNF also has **metabolic functions**, playing an important role in the regulation of energy homeostasis. Our hypothesis is that **BDNF plays a critical role as a link between the metabolic features associated with atrial cardiomyopathy and the adverse effects of AF**.

The **two objectives** of this PhD project are:

1. To study the **link between atrial BDNF expression and the development of atrial cardiomyopathy** in a preclinical mouse model of metabolic syndrome.
2. To establish a **link between circulating levels of BDNF and the metabolic characteristics of atrial cardiomyopathy** in patients with atrial fibrillation

This work will provide a better clinical and fundamental understanding of the **links between metabolic syndrome** and the development of **atrial cardiomyopathy**, and more specifically how a reduction in the **BDNF** signaling pathway induces endothelial dysfunction and subsequently increases the **risk of AF**.

**DOMAINE DE COMPETENCE :**

Biologie  
Santé, médecine humaine, vétérinaire

**MOTS CLES :**

Cardiologie  
Troubles du rythme cardiaque  
Métabolisme  
Fibrillation atriale  
BDNF