

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

Directeur de thèse HDR :

- Nom : **TOTOSON**

- Prénom : **Perle**

- Section CNU : **86**

- Grade : **MCU**

- HDR : **Date de soutenance 19/12/2024** Discipline : **Physiopathologie/Pharmacologie**
l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

- Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : UFR Sciences de Santé, 19 rue Ambroise Paré, 25000 Besançon, perle.totoson@univ-fcomte.fr, 03 63 08 23 29

- Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : UMR RIGHT EFS INSERM 1098, équipe TAI-IT / Axe "Resolution of inflammation and therapeutic innovation", directeur : Pr Olivier ADOTEVI.

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

- nom et label de l'unité de recherche : **UMR RIGHT EFS INSERM 1098**

- localisation : **UFR Sciences de Santé, 19 rue Ambroise Paré, 25030 BESANCON**

- nom du directeur de thèse : **Perle Totoson**

- adresse courriel du contact scientifique : perle.totoson@univ-fcomte.fr

- titre du projet : **inflammation et dysfonctions cardiaques en cas d'arthrite :
physiopathologie, marqueurs et traitements.**

- description du projet (2 pages maximum)

Contexte général :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique ciblant les articulations où elle induit un gonflement, une douleur, une destruction ainsi qu'une déformation articulaire. De prédominance féminine, il s'agit du plus répandu des rhumatismes chroniques. Malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années ayant amélioré la prise en charge de la maladie au niveau articulaire, le sur-risque de pathologies cardiovasculaires chez ces patients est toujours d'actualité^{1,2}. Les prévalences d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, de dysrythmies restent toujours élevées chez ce groupe de patient^{3,4} ; et sont responsables d'une plus forte mortalité d'origine cardiovasculaire. Les effets des traitements antirhumatismaux (DMARDs) sur ces complications cardiaques restent aujourd'hui controversés^{5,6}, et il n'existe aucun traitement spécifique pouvant prévenir ou retarder l'apparition de ces comorbidités. Ainsi, il est primordial de mieux comprendre la physiopathologie des anomalies cardiaques associées à la PR, afin de trouver des

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.

éléments pouvant aider à mieux prédire leur survenue, et afin de développer de stratégies thérapeutiques innovantes.

L'insuffisance cardiaque, en particulier, représente un véritable poids dans la surmortalité cardiovasculaire des patients PR. Elle se définit par une altération de la contraction cardiaque (dysfonction systolique) et/ou de sa relaxation (dysfonction diastolique) conduisant à un débit cardiaque insuffisant pour assurer les besoins de l'organisme. Malgré la présence des deux formes de dysfonctions cardiaques chez les patients PR, c'est la prédominance de la dysfonction ventriculaire diastolique qui explique la forme silencieuse de leur insuffisance cardiaque⁷⁻⁹. En effet, la fraction d'éjection systolique reste préservée chez ces patients^{10,11}, rendant le diagnostic difficile et retardant la prise en charge. De plus cette dysfonction ventriculaire peut être présente même chez des patients PR indemnes de tout symptôme cardiaque¹¹. Toutefois, le moment d'apparition de ces dysfonctions cardiaques, leurs cinétiques d'évolution, et les mécanismes qui sous-tendent leurs sévérités restent aujourd'hui énigmatiques.

Il est bien établi que la dysfonction diastolique est associée, du moins en partie, à une hypertrophie cardiaque et à un remodelage ventriculaire concentrique¹². De plus, l'altération progressive de la relaxation cardiaque pouvant apparaître indépendamment d'atteintes obstructives ou ischémiques¹³, laisse suggérer une contribution de l'inflammation myocardique. Ces données sont à rapprocher des résultats de notre laboratoire montrant que l'inflammation ventriculaire (expression de VCAM-1) et la fibrose cardiaque sont présentes dès la phase aiguë d'un modèle animal d'arthrite induite au pristane (PIA) et persistent à la phase chronique, tandis que la réduction de la pression développée par le ventricule gauche, mesurée en condition *ex vivo*, n'est visible qu'à la phase chronique¹⁴. Aucune donnée n'est disponible pour les phases plus précoces.

Objectifs :

Sur la base de ces données, le présent projet a pour objectif de caractériser les anomalies structurales et fonctionnelles cardiaques en cas d'arthrite, en termes de temporalité et de lien avec l'inflammation systémique et l'immunité. Le rôle de la plasticité macrophagique dans l'installation de la fibrose cardiaque sera aussi étudié afin d'identifier des stratégies de prévention. Les expérimentations seront conduites sur le modèle animal d'arthrite PIA que nous disposons au laboratoire¹⁵, en incluant des animaux mâles et femelles.

La première partie de la thèse consistera à déterminer la cinétique des anomalies cardiaques à des stades : préclinique (J4 post-induction), symptomatique (J11), aiguë (J28), rémission (J50) et chronique (J120) du modèle. À chaque temps, les anomalies fonctionnelles seront étudiées en condition *in vivo* par la mesure de « boucles » pression-volume ventriculaire, par l'enregistrement de l'électrocardiogramme et la réalisation d'échocardiographie. Les changements structuraux seront évalués par technique d'histologie (coloration au rouge Picro Sirius) et par la mesure de l'expression ventriculaire (RT-qPCR) des marqueurs d'activation endothéliale et d'inflammation (VCAM1, TNF- α , IL17A et IL-1 β), de marqueurs macrophagiques (CD68 et CD206), de marqueurs fibroblastiques (périostine, fibronectin, vimentin) et des protéines de remodelage (arginase-2, arginase-1, TGF- β , collagène-1, α -SMA, galectine-3 et intégrines). La contribution des cellules de l'immunité (CD45+, CD4+, CD8+) sera vérifiée par analyse immunohistochimique. Enfin, ces investigations seront couplées à une analyse transcriptomique (RNAseq) afin d'identifier des changements d'expression de gènes de protéines cardiaques non détectables par les méthodes précédentes.

Pour rechercher des marqueurs potentiels de ces anomalies structurales et fonctionnelles cardiaques, ces dernières seront corrélées à la sévérité de l'arthrite (score arthritique), aux taux circulants des marqueurs d'inflammation systémique (IL6, IL-17, IL-1, TNF α), et de marqueurs d'atteintes cardiaques (galectine-3, Brain-type natriuretic peptide et NT-proBNP).

La dernière partie de la thèse visera à déterminer des options thérapeutiques des anomalies cardiaques associées à la PR. Par des actions pleiotropes anti-inflammatoires et anti-oxydants, les inhibiteurs du cotransporteur tubulaire Na⁺/glucose (iSGLT2) se présentent comme des candidats intéressants, notamment pour prévenir l'insuffisance cardiaque à fraction systolique préservée¹⁶. L'intérêt d'une stratégie pro-résolutive et anti-fibrosante sera aussi testée. Ainsi, en comparatif des DMARDs (methotrexate), les effets préventifs et curatifs des traitements par des gliflozines et/ou par des inhibiteurs de galectine seront évalués chez le rat PIA.

Références bibliographiques :

1. Abhishek A, Nakafero G, Kuo CF, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):977-981. doi:10.1093/rheumatology/key013.
2. Raadsen R, Hansildaar R, Pouw LC, et al. Cardiovascular disease risk in patients with inflammatory arthritis nowadays still substantially elevated. *RMD Open*. 2023;9(4):e003485.
3. Kadier K, Dilixiati D, Zhang X, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of heart failure: results from the cross-sectional study in the US population and mendelian randomization analysis in the European population. *Front Immunol*. 2024;15:1377432.
4. Rodrigues P, Ferreira B, Fonseca T, et al. Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(3):847-859. doi:10.1007/s10554-020-02057-3
5. Baniaamam M, Handoko ML, Agca R, et al. The Effect of Anti-TNF Therapy on Cardiac Function in Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *J Clin Med*. 2020;9(10). doi:10.3390/jcm9103145
6. Vizzardi E, Cavazzana I, Franceschini F, et al. Left ventricular function in rheumatoid arthritis during anti-TNF- α treatment: a speckle tracking prospective echocardiographic study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2016;84(1-2):716. doi:10.4081/monaldi.2015.716
7. Garza-García C, Rocío S-S, Orea-Tejeda A, et al. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *ISRN Cardiol*. 2013;2013:635439.
8. Rodrigues P, Ferreira B, Fonseca T, et al. Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(3):847-859. doi:10.1007/s10554-020-02057-3
9. Renjith AS, Marwaha V, Aggarwal N, et al. Prevalence of left ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(3):622-626.
10. Brahem M, Amor HIH, Sarraj R, et al. Echocardiography Coupled with Strain Method in the Screening for Cardiac Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2024;20(1):72-81. doi:10.2174/1573397119666230727111601
11. Qian Y, Zhang B, Nian F. The association between rheumatoid arthritis and left ventricular diastolic dysfunction: pathogenesis, predictors and managements. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(1):135-144.
12. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, et al. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1713-1718.
13. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis-Related Chronic Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(10):e014661. doi:10.1161/JAHA.119.014661
14. Peyronnel C, Kessler J, Bobillier-Chaumont Devaux S, Houdayer C, Tournier M, Chouk M, Wendling D, Martin H, Totoston P, Demougeot C. A treadmill exercise reduced cardiac fibrosis, inflammation and vulnerability to ischemia-reperfusion in rat pristane-induced arthritis. *Life Sci*. 2024 Mar 15;341:122503.
15. Chouk M, Bordy R, Moretto J, Wendling D, Totoston P, Demougeot C. Pristane-induced arthritis in dark Agouti rat is a relevant model for mimicking vascular dysfunction and lipid paradox in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 Jul;86(4):483-490.
16. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353-1368.

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

Acquis : 10 kEuros/an, sur ressources propres de l'unité

- connaissances et compétences requises

- ✓ **connaissance de la physiologie/physiopathologie de l'inflammation et/ou de la physiologie/physiopathologie cardiovasculaire**
- ✓ **avoir eu une première expérience en expérimentation animale**
- ✓ **maîtriser les techniques courantes de biologie moléculaire et de biochimie**

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

La polyarthrite rhumatoïde (PR), le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, est caractérisée par des comorbidités cardiovasculaires réduisant l'espérance de vie du patient. L'insuffisance cardiaque est l'une des pathologies cardiaques du patient PR, se manifestant de manière atypique et silencieuse. Il est établi que des processus tels qu'une dysfonction ventriculaire, une hypertrophie et une fibrose cardiaque précèdent l'insuffisance cardiaque. Cependant, les causes exactes, les mécanismes à l'origine de ces anomalies, tout comme l'influence de l'inflammation et du système immunitaire sont loin d'être compris. Les options thérapeutiques sont par conséquent encore non optimales. Notre équipe a récemment montré sur un modèle animal d'arthrite induite au pristane PIA que l'inflammation et les modifications structurales précèdent les dysfonctions fonctionnelles cardiaques. L'objectif du projet est de : 1) déterminer la temporalité des anomalies cardiaques fonctionnelles et structurales à différentes phases du modèle PIA (préclinique, symptomatique, aigu, rémission et chronique), chez le mâle et la femelle ; 2) de relier les anomalies observées à l'inflammation articulaire, à l'inflammation systémique et cardiaque, et d'identifier des biomarqueurs circulants de ces atteintes. 3) Dans le but de découvrir de nouveaux traitements des comorbidités cardiaques associées à l'arthrite, l'effet des traitements de la PR (methotrexate) sur les anomalies identifiées seront évalués et comparés à des traitements à visée cardiaque (exemple : gliflozines) et/ou des molécules anti-fibrosantes (inhibiteur de galectine).

Rheumatoid arthritis (RA), the most common chronic inflammatory rheumatic disease, is characterized by cardiovascular comorbidities reducing the patient's life expectancy. Heart failure is one of the cardiac pathologies of RA patients, manifesting in an atypical and silent manner. Therefore, therapeutic options of these cardiac abnormalities are still not optimal. It is established that processes such as ventricular dysfunction, cardiac hypertrophy and fibrosis precede heart failure. However, the exact cellular and molecular mechanisms involved in these abnormalities, as well as the role of inflammation and the immune system, are far from being understood. In Besancon, we recently showed that inflammation and cardiac fibrosis occur at acute phase and preceded the decrease on left ventricular diastolic pressure in a pristane-induced rat model of arthritis (PIA). The objective of the project is: 1) to determine the temporality of functional and structural cardiac abnormalities at different phases of this PIA model (preclinical, symptomatic, acute, remission and chronic), in male and female rats; 2) to link these abnormalities to joint inflammation, systemic and cardiac inflammation, and to identify circulating biomarkers of these manifestations. In the third part of the project, the effect of curative RA treatments on the identified abnormalities will be evaluated and compared to cardiac treatments (gliflozins) and/or with an anti-fibrotic molecule (inhibitor of galectin).

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous

Biologie

Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés : Arthrite – dysfonction cardiaque – inflammation – rat – traitements