

Qu'est-ce que le dispositif ExposUM Doctoral Nexus ?

Les Doctoral Nexus proposés par [l'Institut ExposUM](#) sont des réseaux de 3 à 4 doctorantes et doctorants, issus de disciplines différentes et affiliés à au minimum deux unités de recherche différentes.

Par rapport à une thèse classique, participer à un Doctoral Nexus favorisera la capacité à travailler en équipe et à concevoir des projets de manière transdisciplinaire tout en approfondissant son propre champ d'expertise.

Un programme pédagogique spécifique sera proposé et les doctorant(e)s concerné(e)s auront également l'opportunité d'organiser un séminaire au sein du réseau Nexus.

Les thèses sont financées d'emblée pour 4 années, comprenant le salaire du doctorant ou de la doctorante ainsi qu'une enveloppe d'environnement.



Titre du projet - INTEGRAAL (Interception, Exposome, Gut Microbiota, Rheumatoid Arthritis, Artificial Intelligence & ontological Linking)

Titre de la thèse : Compréhension intégrative du lien entre environnement, microbiote, perception du soi et polyarthrite rhumatoïde

Mots Clés : microbiote intestinal, polluants organiques persistants, polyarthrite rhumatoïde, modèles murins, souris humanisées

Contexte : Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la physiologie humaine, notamment à travers l'axe intestin-cerveau, dont le nerf vague est un acteur clé. De nombreux facteurs génétiques et environnementaux modifient la composition du microbiote, qui peut être vu comme une mémoire intégrative de ces influences. Chez les patients atteints de PR, une dysbiose intestinale est souvent observée, et celle-ci semble précéder le développement de l'arthrite. Le microbiote modifie l'activité du nerf vague en libérant des neurotransmetteurs (comme le GABA et la dopamine), en modulant les cellules immunitaires (cytokines), les sécrétions entéroendocrines (sérotonine, cholécystokinine, GLP-1), et en produisant des métabolites comme les acides gras à chaîne courte. Le nerf vague joue un rôle essentiel dans l'interoception en transmettant les informations sensorielles des organes internes vers le cerveau, permettant à l'individu de percevoir son état corporel.

Cette perception interne influence la manière dont une personne interprète et réagit à son environnement, modulant ainsi ses réponses émotionnelles, comportementales et physiologiques. En utilisant des modèles de souris humanisées avec du microbiote de patients, nous avons précédemment montré au laboratoire PhyMedExp que le microbiote de patients atteints de PR entraînait une diminution du tonus vagal et un comportement dépressif des souris.

Objectif général : Décortiquer les liens entre facteurs environnementaux, microbiote intestinal, intéroception et risque de développer une PR

Objectifs spécifiques :

- a) Lien environnement et microbiote : Evaluer l'impact des expositions environnementales et notamment des polluants organiques persistants (POPs) sur le microbiote intestinal des sujets à risque de développer une PR
- b) Lien entre microbiote intestinal et perception du soi : Evaluer l'impact fonctionnel du microbiote de sujets à risque de développer une PR sur l'intéroception, la sensibilité, la capacité de différenciation soi/autrui, l'anxiété et la dépression
- c) Lien entre microbiote et risque de PR : Evaluer l'impact fonctionnel du microbiote de sujets à risque de développer une PR sur le développement de l'arthrite murine

Méthodes et phasage

a) *Lien environnement et microbiote (années 2 et 3):*

- Modèle de corrélations entre la composition et fonction du microbiote intestinal évaluées par analyse 16S et métabolomique et les différentes expositions quantifiées dans PROMESS (activité physique, questionnaires alimentaires, questionnaires psychosociaux, exposition à la pollution, au bruit, mesures sériques des POPs)
- Exploration des liens entre POPs et microbiote : souris avec microbiotes humanisés exposées dans l'eau de boisson à différents cocktails de polluants et évaluation du microbiote avant / après
- En fonction des autres corrélations mises en évidence, confirmation dans un modèle murin du rapport entre exposition environnementale et changement du microbiote intestinal en utilisant un modèle in vivo de souris avec microbiote humanisé par transfert de selles.

b) *Démonstration du lien causal entre microbiote intestinal et perception du soi (années 1 et 2) :*

Modèles murins avec microbiote humanisé avec du microbiote de sujets à risque de développer une PR avec évaluation de :

- l'intéroception (évaluation de la fonction du nerf vague par analyse de variabilité du rythme cardiaque, distension colique), les différents test de sensibilité (tactile, thermique, etc.)
- l'anxiété et de dépression (tests comportementaux)

c) Démonstration du lien causal entre microbiote et risque de PR (Années 1 à 4) :

Modèles murins avec microbiote intestinal humanisé avec du microbiote de sujets à risque de développer une PR de la cohorte PROMESS et induction d'une arthrite par anticorps anti-collagène (CAIA) : comparer la fréquence de survenue et la sévérité de l'arthrite par rapport à des souris humanisé avec du microbiote de sujets sains. La perméabilité de la barrière intestinale et l'inflammation digestive, systémique et articulaire seront également étudiés (Années 1 et 2). Dans un 2^e temps, cette expérience sera faite avec du microbiote de sujets de la cohorte PROMESS n'ayant pas développé d'arthrite au cours du suivi de 2 ans et de sujets ayant développé une PR (année 4).

Résultats attendus : une compréhension intégrative du lien entre environnement, microbiote et PR.

Cette thèse a pour ambition d'élucider comment l'exposome influence le microbiote intestinal et, à travers lui, la perception du soi et le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde (PR). En adoptant une approche transdisciplinaire, il permettra de mieux comprendre la variabilité individuelle face aux expositions environnementales et leur impact sur la santé. Cette thèse offrira une vision intégrée des interactions entre environnement, microbiote et régulation physiologique, ouvrant la voie à de nouvelles approches de prévention et d'intervention précoce pour les maladies auto-immunes.

Modalités de candidature

La candidature doit être composée des éléments suivants :

- Un CV
- Une lettre de motivation
- De la copie du diplôme permettant l'inscription
- Des éléments spécifiques demandés par l'école doctorale CBS2 <https://edcbs2.umontpellier.fr/>
- Veuillez adresser votre candidature à Claire IMMEDIATO DAIEN c-daien@chu-montpellier.fr ; Emmanuel BOURINET e-bourinet@inserm.fr et Rachel AUDO rachel.audo@inserm.fr en mettant en copie exposum-aap@umontpellier.fr

Avant le lundi 31 mai, 14h00 CET



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



The University of Montpellier

KEY FIGURES



RESEARCH CENTERS

From space exploration and robotics to ecological engineering and chronic diseases, UM researchers are inventing tomorrow's solutions for mankind and the environment. Dynamic research, conducted in close collaboration with research organizations and benefiting from high-level technological platforms to meet the needs of 21st century society.

The UM is committed to promoting its cutting-edge research by forging close links with local industry, particularly in the biomedical and new technologies sectors.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/recherche/unites-de-recherche>

SCIENTIFIC APPEAL

Open to the world, the University of Montpellier contributes to the structuring of the European higher education area, and strengthens its international positioning and attractiveness, in close collaboration with its partners in the I-SITE Program of Excellence, through programs adapted to the major scientific challenges it faces.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/international/attractivite-scientifique>



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER