**PROPOSITION DE CONTRAT DOCTORAL 2024-2027**

L’équipe « Approche translationnelle des lésions épithéliales et de leur réparation » dirigée par le Pr. Vincent SAPIN et le Dr. Loïc BLANCHON (HDR) dispose d’un financement doctoral pour une période de 3 ans (à partir du 1er Octobre 2024).

Notre équipe appartient au laboratoire iGReD (INSERM U1103 UMR CNRS 6293 Université Clermont Auvergne) localisé géographiquement au sein de l’UFR Médecine et des Professions Paramédicales situé au 28 place Henri Dunant à Clermont-Ferrand (<https://www.gred-clermont.fr/>).

Ce financement soutenu par une convention avec un laboratoire privé en ophtalmologie sera géré par l’Université Clermont Auvergne et vous permettra d’intégrer notre équipe pour travailler sur la sphère oculaire humaine. Vous trouverez ci-dessous le détail du sujet proposé (encadré) et quelques informations sur l’équipe. Cette thèse sera encadrée à 100% par le Dr. Blanchon.

Les candidatures sont à faire parvenir par mail avant le 31 Aout 2024 aux 2 adresses suivantes : vincent.sapin@uca.fr et loic.blanchon@uca.fr. Chaque candidature devra être composée de votre C.V., d’une lettre de motivation et d’un relevé des notes obtenues en Master 2 indiquant clairement votre classement dans la promotion. Après une première sélection sur dossier ; si ce dernier est retenu, vous serez contacté pour un entretien (en personne ou en visio) au début du mois de septembre 2024 pour une prise effective du poste au 1er Octobre 2024

**Sujet de la thèse : Etude de la dérégulation des voies de signalisations des récepteurs nucléaires au sein de la sphère oculaire sous l’influence des phtalates et des polluants environnementaux**

En Septembre 2019, Santé Publique France a communiqué les résultats de l’étude Esteban confirmant l’exposition de la population Française à de nombreux polluants. Parmi ceux-ci, les phtalates sont connus pour être des perturbateurs de nombreuses voies cellulaires et moléculaires pouvant entrainer l’apparition de pathologies dont potentiellement les pathologies de la surface oculaire. Les phtalates sont couramment utilisés par l’industrie en tant que « ramolisseurs » des plastiques et ils sont donc présents dans de nombreux produits de consommation quotidienne, tels que les emballages alimentaires, les cosmétiques ainsi que dans les dispositifs et conditionnement médicaux. Dès lors, l’Homme y est exposé par le biais de voix exogènes tels que l’ingestion, l’inhalation et le contact occulaire dans notre cas car ils sont pour la plupart libérés par les « contenants » dans le « contenu » suivant le temps de stockage et les conditions de celui-ci. En cas d’utilisation de flaconnages plastiques pour les collyres, la surface oculaire peut donc être aussi directement exposée. Ces substances toxiques vont donc se retrouver rapidement dans la plupart des fluides biologiques tels que les larmes. Afin de prévenir les risques liés à l’utilisation de ces substances, les industriels ont développé ces dernières années des plastifiants alternatifs aux phtalates mais il n’existe à l’heure actuelle qu’une quantité limitée de données disponibles sur leur toxicité et leur bénéfice par rapport aux phtalates traditionnels.

Dans le cadre de ce projet, l’équipe de recherche se propose de tester l’influence de plusieurs phtalates (dont le DEHP qui est le plus utilisé) et de plastifiants alternatifs (dont le DINCH, le plus connu) sur les cascades de signalisation cellulaire régulées par les récepteurs nucléaires. Parmi ceux-ci, le récepteur nucléaire PPARγ (récepteur à action anti-inflammatoire) a déjà été démontré par l’équipe comme étant dérégulé par le MEHP (métabolite primaire du DEHP) mais pas par le MINCH (métabolite primaire du DINCH) au sein de la sphère amniotique. En se basant sur ces résultats déjà valorisés sur le récepteur PPARγ, l’équipe souhaite appliquer les mêmes techniques de laboratoire pour tester in-vitro l’influence d’un panel de ces substances (phtalates ou plastifiant alternatifs) sur les cellules de la surface oculaire (cornéennes ou conjonctivales). Ce travail sera réalisé pour la cascade de régulation PPARγ mais sera étendu à d’autres récepteurs nucléaires tels que : les récepteurs à la vitamine A (RAR et RXR), le récepteur à la vitamine D (VDR), le récepteur aux oxystérols (LXR) et le récepteur aux Aryls d’hydrocarbone (AhR, également appelé récepteur aux polluants). L’ensemble de cette première partie du travail se concentrera sur la possibilité qu’ont ces substances de déréguler des phénomènes tels que : la viabilité cellulaire, la migration cellulaire, le déclenchement/contrôle d’une réaction inflammatoire (ex : relargage de cytokines), la régulation transcriptionnelle des gènes (RNAseq), ou le contrôle de la cicatrisation de l’épithélium oculaire.

Publications de l’équipe en lien avec la thématique de recherche proposée :

[P1]. Gross C, Belville C, Lavergne M, Choltus H, Jabaudon M, Blondonnet R, Constantin JM, Chiambaretta F, **Blanchon L**, Sapin V. (2020). Advanced Glycation End Products and Receptor (RAGE) Promote Wound Healing of Human Corneal Epithelial Cells.

Investigate Ophthalmology and Visual Science. 61(3):14.

[P2]. Navel V, Sapin V, Henrioux F, **Blanchon L**, Labbé A, Chiambaretta F, Baudouin C, Dutheil F (2022). Oxidative and antioxidative stress markers in dry eye disease: A systematic review and meta-analysis. Acta Ophthalmologica. 100(1):45-57.

[P3]. Navel V, Malecaze J, Belville C, Choltus H, Henrioux F, Dutheil F, Malecaze F, Chiambaretta F, **Blanchon L**, Sapin V. (2022) Dysregulation of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Expression as a Biomarker of Keratoconus. Disease Markers. 2022:1543742.

[P4]**.** Henrioux F, Navel V, Belville C, Charnay C, Antoine A, Chiambaretta F, Sapin V, **Blanchon L**. Inflammation of Dry Eye Syndrome: A Cellular Study of the Epithelial and Macrophagic Involvement of NFAT5 and RAGE. Int J Mol Sci. 2023 Jul 4;24(13):11052

# *A] Liste des thèses dirigées par le directeur de thèse de 2013 à 2024*

\* *Marion ROUZAIRE* / Université d’Auvergne, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand / Sujet : Fonctions des rétinoïdes dans les membranes fœtales humaines : action pro-cicatrisante médiée par LOXL4 / Septembre 2012 → Septembre 2015

\* *Marilyne LAVERGNE* / UCA, UFR Médecine et Professions Paramédicales, Clermont-Ferrand / Sujet : Inflammasome et membranes fœtales / Septembre 2016 → Octobre 2019.

\* Co-direction de la thèse de M. Valentin Navel avec le Pr. Frédéric Chiambaretta (taux d'encadrement de 50%) / Sujet : Implications du récepteur RAGE dans la physiopathologie du kératocône et du syndrome de sècheresse Oculaire (Novembre 2019 → Mai 2023).

\* Co-direction de la thèse de Melle Fanny Henrioux avec le Pr. Vincent Sapin (taux d'encadrement de 50%) / Sujet : Implications du récepteur RAGE dans la physiopathologie du syndrome de sècheresse Oculaire / (Novembre 2019 → Juin 2023).

\* Direction de la thèse de Melle Coline Charnay / Sujet : Etudes des polluants environnementaux de type Phtalates et plastifiants alternatifs sur la rupture prématurée des membranes fœtales en lien avec le récepteur nucléaire PPARγ. (Janvier 2022 – Soutenance programmée début 2025).

# *B] Devenir des anciens étudiants mentionnés ci-dessus*

*\* Marion ROUZAIRE*: Attachée de Recherche Clinique au CHU de Clermont-Ferrand.

*\* Marilyne LAVERGNE* : Stage Postdoctoral Suisse.

\* Valentin NAVEL : Installation en tant que médecin ophtalmologiste

\* Fanny HENRIOUX : Ingénieur de recherche CHU Clermont-Ferrand

\* \* \* \* \*