



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **25 septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Mme CROLA DA SILVA Claire**

Titre de la thèse : « *Etude spatio-temporelle de l'inflammation au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.* »



Malgré l'efficacité croissante de la prise en charge des patients ayant subi un infarctus du myocarde, la mortalité et la morbidité pour cette pathologie restent trop élevées. De nombreuses stratégies ont été étudiées dans des modèles expérimentaux pour limiter la taille d'infarctus, dont plusieurs ont montré des effets bénéfiques sur la taille d'infarctus et la fonction cardiaque comme l'utilisation de la ciclosporine A. Cependant nous nous heurtons toujours au problème du transfert de ces recherches à la recherche clinique, qui ne donnent pas les résultats attendus.

Parmi ces stratégies, le ciblage de l'inflammation est devenu une piste de recherche thérapeutique dans la prise en charge clinique des maladies cardiovasculaires. Quelques études cliniques ont été menées sur des cibles de l'inflammation comme l'interleukine 1 beta. Bien que les résultats soient prometteurs il n'y a pas encore d'effets significatifs sur tous les paramètres cliniques.

A la suite de l'infarctus, des cellules immunitaires sont recrutées au sein du myocarde : des neutrophiles suivis des macrophages qui vont d'abord assurer la phase de nettoyage puis ensuite celle de réparation. Les études dans la littérature se concentrent plutôt sur la phase chronique de J1 à J7. Aucune étude nous propose un décryptage précis des événements dans les premières 24h concernant le recrutement des macrophages et des sécrétions cytokiniques.

Notre hypothèse de travail est que les événements précoces (premières 24h) conditionnent les événements plus tardifs. Mais pour agir pendant cette phase précoce, il faut d'abord comprendre la cinétique des événements inflammatoires qui prennent place lors de cette phase précoce.

Nous aborderons la question en ciblant les macrophages et les sécrétions cytokiniques. Le projet s'organisera en 4 axes :

- une étude *in vitro* qui nous permettra d'identifier les cellules résidentes responsables du recrutement des macrophages et de comprendre quels sont les signaux initiaux responsables de ce recrutement.

- un axe d'étude *in vivo*. Après une séquence d'ischémie-reperfusion chez la souris, nous étudierons l'infiltration des macrophages en 3 dimensions dans le cœur entier grâce à la méthodologie originale de la clarification d'organes. Nous quantifierons cette infiltration en fonction des différentes zones (zone à risque-zone saine-zone nécrosée)

en fonction des différents temps de reperfusion (T0, 1h, 3h, 6h, 24h). Nous évaluerons des méthodes de protection (post-conditionnement pharmacologique ou modèle KO d'animaux) sur cette infiltration et si le fait de moduler cette infiltration joue dans la cardioprotection.

-établir la corrélation entre les sécrétions cytokiniques et le recrutement des macrophages chez la souris. Les plasmas des souris à différents temps ont été congelés et nous permettront de doser par méthode ELISA les différentes cytokines d'intérêt.

-Evaluer les sécrétions cytokiniques chez l'homme grâce à l'utilisation de la cohorte de patients ayant subi un infarctus du myocarde HIBISCUS-STEMI.

Nous espérons décrypter de façon plus précises les événements précoces afin de mieux connaître les acteurs de cette phase et la cinétique des événements. Nous espérons que cette meilleure compréhension nous permettra d'identifier de nouveaux marqueurs et /ou cibles thérapeutiques ainsi que les fenêtres pour l'administration de traitements anti inflammatoires dans la phase aigüe de l'infarctus du myocarde