



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 juin 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **M. Alexandre PACCALET**

Titre de la thèse : *Rôles des cytokines IL-6 et MCP-1 dans le recrutement précoce de macrophages anti-inflammatoires lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde*

Résumé



L'infarctus du myocarde touche environ 80 000 personnes par an en France chaque année. Malgré l'amélioration de la prise en charge des patients avec notamment le développement des techniques de reperfusion, la mortalité associée demeure trop élevée. Durant l'ensemble de la séquence d'ischémie et de reperfusion, un statut inflammatoire s'installe au niveau local et systémique.

Ce projet de thèse a pour but de mieux décrire les évènements précoces afin d'améliorer les stratégies de cardioprotection visant l'inflammation dans l'infarctus du myocarde en se concentrant sur les sécrétions cytokiniques et l'infiltration des macrophages.

Les travaux de thèse sont divisés en trois axes de travail avec un premier axe visant à déterminer les cinétiques de sécrétions cytokiniques dans une cohorte de patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. S'appuyant sur un modèle *in vivo* d'infarctus du myocarde, le second axe a pour but d'évaluer la cinétique d'infiltration cardiaque de macrophages en trois dimensions durant les 24 premières heures post infarctus en corrélation avec les sécrétions cytokiniques. Enfin, un troisième axe de travail s'appuie sur un modèle *in vitro* de culture de cardiomyocytes adultes primaires pour déterminer si les cardiomyocytes participent au recrutement et à l'activation précoce des macrophages.

Cette étude translationnelle a permis de montrer qu'un grand nombre de cytokines étaient secrétées post infarctus, parmi lesquelles IL-6 et MCP-1 qui atteignent un pic de libération à 24H. Des taux circulants élevés d'IL-6 et de MCP-1 sont associés à la survenue d'évènements secondaires majeurs chez le patient. Nous avons également démontré que les cardiomyocytes souffrant sont au moins en partie responsable de ces sécrétions systémiques et induisent un recrutement de macrophages anti-inflammatoires. Ce recrutement de macrophages anti-inflammatoire est observé également *in vivo* dans le modèle pré-clinique d'infarctus du myocarde. Enfin nous avons démontré qu'une réduction de ce recrutement précoce de macrophages anti-inflammatoires était bénéfique en réduisant la taille d'infarctus.

L'ensemble des résultats de cette thèse démontrent l'importance de la notion de temporalité dans la régulation de l'inflammation post infarctus et suggèrent qu'une activation trop précoce des mécanismes anti-inflammatoires pourrait être délétère.