DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 3 décembre 2019

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Vincent JAHANDIEZ**

Titre de la thèse : *« Hypothermie thérapeutique et transition de perméabilité dans le syndrome post-arrêt cardiaque post-arrêt cardiaque »*

Résumé

L'arrêt cardiaque (AC) est un problème de santé publique dont la mortalité reste très élevée malgré les progrès de la réanimation. La majorité des décès à distance de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) initiale est la conséquence du syndrome post-AC provoqué par les lésions cellulaires d'ischémie-reperfusion (I/R) qui touchent principalement le cœur et le cerveau. L'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondrial (PTP), en lien avec la cyclophiline D (CypD), est un déterminant majeur des lésions d'I/R. L'hypothermie thérapeutique est le seul traitement adjuvant de la RCP qui a démontré un bénéfice sur la survie des patients en limitant le syndrome post-AC. Ses mécanismes d'action complexes ne sont que partiellement compris. Dans ce travail de thèse, nous avons, dans un premier temps, utilisé notre modèle d'AC chez le lapin pour étudier les mécanismes mitochondriaux de l'hypothermie thérapeutique. Notre modèle a d'abord permis de mettre en évidence le rôle important joué par la température dans la gravité du syndrome post-AC et les effets protecteurs de l'hypothermie sur le cœur et le cerveau. Notre travail montre également que l'hypothermie inhibe l'ouverture du PTP par un mécanisme dépendant de la CypD et agit sur une voie de signalisation cellulaire. Nous avons, dans un second temps, mis au point un nouveau modèle d'AC chez la souris déficiente en CypD montrant que l'inhibition complète du mécanisme dépendant de la CypD d'ouverture du PTP améliore le succès de la RCP ainsi que le pronostic à long terme des animaux traités par hypothermie thérapeutique. Ainsi, nos travaux contribuent à identifier les mécanismes d'action mitochondriaux de l'hypothermie thérapeutique ainsi que des pistes pour améliorer le pronostic des patients après un AC réanimé.