

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **03 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Juliette GEOFFRAY**

Titre de la thèse : Caractérisation de l'inflammation aiguë en réponse à un infarctus du myocarde par une approche transcriptomique chez l'humain et la souris

Résumé



L'infarctus du myocarde touche environ 120 000 personnes par an en France. Cette pathologie correspond à l'obstruction d'une artère coronaire. Privées d'oxygène et de nutriments, les cellules du myocarde, dont les cardiomyocytes, vont progressivement mourir. Le traitement principal de l'infarctus du myocarde consiste à éliminer le thrombus afin de provoquer la reperfusion du champ vasculaire. Néanmoins, le retour rapide et massif de l'oxygène accroît les dégâts cellulaires. C'est pourquoi, le champ de recherche de la cardioprotection vise l'identification de traitements complémentaires permettant de limiter les lésions de reperfusion. Parmi les cibles d'intérêt, l'inflammation est récemment devenue une piste de recherche majeure. D'après la littérature, l'inflammation s'installe progressivement au cours du développement de la pathologie, quelques jours après la reperfusion. Les études antérieures ont par conséquent souvent ciblées le rôle de l'inflammation dans la phase dite de remodelage cardiaque plutôt que son induction dans la phase aiguë. Cet angle mort de la recherche sur l'inflammation en cardioprotection pourrait bénéficier d'une caractérisation de sa dynamique d'initiation et de son interaction avec les autres processus cellulaires lors de la phase aiguë de la reperfusion. L'objectif de mon travail est de décrire la dynamique des processus moléculaires, dont l'inflammation, lors de la phase aiguë de la reperfusion dans un modèle murin d'un infarctus du myocarde via l'étude de données transcriptomiques. Un premier travail a permis de construire un modèle de la dynamique de réponse des fonctions cellulaires lors de l'ischémie et de la reperfusion cardiaque chez la souris. Une cohorte en bulk RNAseq a été conçue avec 8 prélèvements de cœur, de la zone infarctée et de la zone préservée, à 12 temps précoces, depuis les 5 premières minutes d'ischémie jusqu'à 24 heures après la reperfusion. En l'absence de pipeline efficace et utilisé en routine par la communauté, cette étude a nécessité de développer une stratégie de comparaison de logiciels de pré-traitement ainsi que le développement d'un pipeline d'analyse temporel. Ce travail a permis de montrer la régulation très précoce : durant l'ischémie, des acteurs de la gestion de l'énergie cellulaire dans les mitochondries. Ce résultat attendu dans la littérature mais dont la dynamique n'avait jamais été mise en évidence, nous permet de valider la pertinence de notre pipeline d'analyse. De nombreux processus liés à l'inflammation, dont la transcription de chimiokines, ont également été identifiés dès la première heure de

reperfusion. Dans un second travail, j'explore les profils transcriptomiques des PBMC de patients STEMI, la forme la plus grave d'infarctus du myocarde, prélevées à leur arrivée à l'hôpital et 48 heures après la reperfusion. Les données de séquençage en cellule unique permettent une caractérisation fine des populations de cellules immunitaires. Cependant, les coûts financiers et computationnels rendent impossible l'analyse d'une cohorte entière. Pour pallier cette limite, nous avons développé une stratégie de déconvolution qui permettra d'identifier les proportions des cellules immunitaires présentes dans 160 prélèvements (80 patients à H0 et H48). Corrélés aux données cliniques, ces résultats pourraient nous permettre d'identifier des profils inflammatoires associés aux événements cliniques secondaires. En conclusion, nous avons réalisé une cartographie transcriptionnelle, depuis l'ischémie et jusqu'aux 24 premières heures de reperfusion sur un modèle animal de l'infarctus du myocarde. Couplé à l'analyse de prélèvements sanguins provenant d'une cohorte de patients STEMI : nous sommes en mesure de proposer des résultats qui pourrait permettre de détecter de nouvelles cibles thérapeutiques, de préciser ou de définir des fenêtres thérapeutiques ou encore d'identifier de possible biomarqueurs pronostiques parmi les PBMC.

Mots-clés : Times-séries, Transcriptomique, Maladie cardio-vasculaire, Inflammation, Single-cell, Déconvolution