

# Avis de Soutenance

Monsieur Florentin MOULIN

Physiologie, Biologie organique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Etude des lymphocytes B dans l'infarctus du myocarde : du métabolisme cellulaire aux marqueurs circulants de l'inflammation post-infarctus*

Travaux dirigés par Madame Sylvie DUCREUX

Soutenance prévue le **lundi 29 juin 2026** à 14h00

Lieu : Hopital Femme Mère Enfant 59 boulevard Pinel, Amphithéâtre Rabelais (Aile 2, 6ème étage)  
69500 Bron

## Composition du jury proposé

Mme Sylvie DUCREUX	Maître de conférences	Lyon 1 Université	Directrice de thèse
M. Jean-Sébastien SILVESTRE	Directeur de recherche	INSERM Paris	Rapporteur
M. Cyril REBOUL	Professeur des universités	Avignon Université	Rapporteur
Mme Emmanuelle CANET-SOULAS	Professeure des universités	Lyon 1 Université	Examinatrice
Mme Claire CROLA DA SILVA	INSERM Lyon	Invitée	
Mme Mélanie PAILLARD	INSERM Lyon	Invitée	

**Mots-clés :** Lymphocytes B, Infarctus du myocarde, Inflammation, Biomarqueurs

## Résumé :

L'infarctus du myocarde (IDM) est l'une des principales causes de mortalité à l'échelle mondiale. Malgré une amélioration de la prise en charge des patients au cours des dernières années, 20 % d'entre eux développent une insuffisance cardiaque un an après l'évènement. La réponse inflammatoire post-IDM joue un rôle déterminant dans l'évolution clinique, mais ses mécanismes demeurent mal définis. Parmi les acteurs impliqués, les lymphocytes B (LB) apparaissent comme des régulateurs potentiels. Des études précliniques suggèrent que les LB contribuent aux dommages tissulaires, tandis que certaines sous-populations semblent, à l'inverse, être associées à une meilleure récupération cardiaque. De plus, plusieurs biomarqueurs circulants associés à l'évolution post-IDM ont été identifiés, mais peu d'entre eux sont spécifiquement associés aux LB. Il a également été montré que des altérations du métabolisme cellulaire, notamment de l'homéostasie calcique des LB, pourraient constituer une signature de pathologies telles que l'insuffisance cardiaque. Ces éléments mettent en évidence la nécessité d'approfondir la compréhension du rôle des LB dans l'inflammation post-IDM. Dans ce contexte, ce travail de thèse vise à caractériser la réponse des LB au cours de la phase inflammatoire post-IDM, afin d'évaluer leur potentiel en tant

que biomarqueurs. Nous émettons l'hypothèse que la réponse des LB dans les premiers jours suivant un IDM comporte une composante systémique mesurable, susceptible de refléter les événements locaux survenus au sein du tissu cardiaque chez des patients ayant subi un STEMI (IDM avec sus-décalage du segment ST). Afin de vérifier cette hypothèse, deux axes complémentaires ont été développés. Le premier axe consiste à évaluer le profil temporel des cytokines circulantes impliquées dans l'activité des LB, telles que BAFF, CCL7 et lymphotoxine  $\alpha$ , chez les patients ayant subi un STEMI. Par la méthode ELISA, nous avons quantifié ces cytokines à partir d'échantillons plasmatiques prélevés à 5 temps, de l'admission jusqu'à un mois post-STEMI. Le second axe repose sur la caractérisation du métabolisme cellulaire des LB, comprenant des analyses structurales et fonctionnelles visant à évaluer l'homéostasie calcique intracellulaire, le métabolisme mitochondrial et le phénotype inflammatoire de ces cellules. Pour cela, des lignées lymphoblastoïdes dérivées de LB prélevés à l'admission et à 48 heures post-STEMI chez des patients ont été comparées à celles de patients sains. Nos résultats montrent que : (i) des concentrations plasmatiques élevées de BAFF sont associées à la survenue d'événements cardiovasculaires secondaires majeurs (MACE) et (ii) des altérations du métabolisme des LB pourraient constituer une signature cellulaire de l'IDM. Ces travaux apportent de nouveaux éléments de compréhension du rôle des LB dans l'inflammation post-IDM et ouvrent la voie à leur utilisation comme biomarqueurs potentiels de la pathologie. À plus long terme, ces travaux pourront contribuer au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les LB, afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patients.

### Summary:

Myocardial infarction (MI) remains one of the leading causes of mortality worldwide. Despite significant improvements in patient management over recent years, approximately 20% of patients develop heart failure within one year following the event. The post-MI inflammatory response plays a critical role in clinical outcomes, yet its underlying mechanisms remain poorly understood. Among the cellular actors involved, B lymphocytes (B cells) have emerged as potential regulators. Preclinical studies suggest that B cells contribute to tissue damage, whereas certain subpopulations appear to be associated with improved cardiac recovery. Furthermore, several circulating biomarkers of post-MI progression have been identified, but only a few are specifically linked to B cells. In addition, alterations in cellular metabolism, particularly calcium homeostasis in B cells, have been shown to represent a signature of pathologies such as heart failure. Together, these findings highlight the need to further investigate the role of B cells in post-MI inflammation. In this context, this PhD work aims to characterize the B cell response during the post-MI inflammatory phase and to evaluate its potential as a biomarker. We hypothesize that the B cell response in the early days following MI includes a measurable systemic component that reflects local events occurring within cardiac tissue in patients with STEMI (ST-elevation myocardial infarction). To test this hypothesis, two complementary approaches were developed. The first approach involved assessing the temporal profile of circulating cytokines involved in B cell activity, including BAFF, CCL7, and lymphotoxin  $\alpha$ , in STEMI patients. Using ELISA, these cytokines were quantified from plasma samples collected at five time points, from admission to 1 month post-STEMI. The second approach focused on characterizing B cell metabolism, including structural and functional analyses of intracellular calcium homeostasis, mitochondrial metabolism, and the inflammatory phenotype. For this purpose, lymphoblastoid cell lines derived from B cells collected at admission and 48 hours post-STEMI in patients were compared to those from healthy individuals. Our results show that: (i) elevated plasma levels of BAFF are associated with the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE), and (ii) alterations in B cell metabolism may constitute a cellular signature of MI. Overall, this work provides new insights into the role of B cells in post-MI inflammation and supports their potential use as biomarkers of the disease. In the longer term, these findings may contribute to the development of novel therapeutic strategies targeting B cells to improve patient management and clinical outcomes.