

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 5 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Thomas BOCHATON**

Titre de la thèse : « Lésions d'ischémie-reperfusion myocardiques : Régulation de la transition de perméabilité et rôle de l'activation de l'inflammation locale et systémique. »

Résumé de la thèse :

L'infarctus du myocarde (IDM) est la première cause de mortalité dans le monde. La taille de l'infarctus est corrélée à la mortalité et à l'évolution vers l'insuffisance cardiaque. La reperfusion précoce est le traitement central de la prise en charge thérapeutique afin de diminuer la taille de l'IDM. Mais bien que salvatrice, la reperfusion peut s'accompagner, elle-même, de lésions. Ce processus est appelé lésion d'ischémie-reperfusion (I/R) et constitue une cible pour le développement de nouveaux traitements. La mitochondrie et l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) sont au centre de ces lésions de reperfusion. Le dysfonctionnement mitochondrial et la nécrose cellulaire entraînent par ailleurs une intense réponse inflammatoire locale et systémique. Le post-conditionnement ischémique et pharmacologique (par la cyclosporine A, CsA) constitue une voie de recherche importante afin de limiter les lésions de reperfusion. Mes travaux de thèse se sont attachés à étudier le rôle de la Sirtuine 3 dans la cardioprotection ainsi que d'étudier la réponse inflammatoire locale et systémique induite par l'I/R myocardique.

Ainsi, nous avons précisé le mécanisme d'action du post-conditionnement ischémique, qui semble médié par l'activation de la sirtuine 3 et la désacétylation de la cyclophiline D qui contribue à inhiber l'ouverture du mPTP. Nous avons ensuite montré que l'I/R myocardique induisait une intense réponse inflammatoire chez l'homme avec un rôle particulier d'IL-17A, IL-6, IL-8 et IL-10. Cependant, cette réponse inflammatoire n'est pas modifiée par l'utilisation de CsA. Enfin, nous avons pu montrer que le facteur induit par l'hypoxie 1α (HIF- 1α), qui est surexprimé lors de l'I/R est un important activateur la réponse inflammatoire, notamment de l'inflammasome, et que le Nicotinamide Mononucléotide possède un rôle anti-inflammatoire en empêchant la stabilisation de HIF- 1α . Tous ces éléments sont autant de cibles thérapeutiques potentielles qui pourront être développées avec de nouvelles études.

Title : "Myocardial ischemia and reperfusion injuries: permeability transition regulation and role of local and systemic inflammation activation."

Myocardial infarction (MI) is one of the leading cause of death in the world. Infarct size (IS) is associated with heart failure and mortality following myocardial infarction (MI). Early reperfusion is currently the most effective treatment to reduce IS resulting from MI. Although reperfusion reduces infarct size, it causes injuries by itself. This process is called ischemia-reperfusion (I/R) injuries and constitutes a target for the development of new therapies to reduce the final IS. The mitochondria and the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening are the main mechanisms of these I/R injuries. Furthermore, mPTP opening and cell necrosis initiate an intense local and systemic inflammatory response. Ischemic and pharmacologic (with Cyclosporine A, CsA) post-conditioning (postC) can reduce I/R injuries and IS. During my thesis, I studied the role of Sirtuin 3 in cardioprotection and the local and systemic inflammation response induce by MI.

We demonstrate that ischemic postC is mediated by activation of Sirtuin 3 and deacetylation of Cyclophilin D that contribute to inhibit mPTP opening. We also showed that myocardial I/R induces an intense inflammatory response in Human with a special role for IL-17A, IL-6, IL-8 and IL-10. This inflammatory response is not modulated by CsA when administrated in Human before reperfusion. Finally, we showed that Hypoxia Inducible Factor 1 α (HIF-1 α), that is overexpressed during I/R is an important activator of inflammation, especially inflammasome. Furthermore, Nicotinamide Mononucleotide has a powerful anti-inflammatory effect by preventing HIF-1 α stabilization. All these elements constitute interesting therapeutic targets to reduce IS following MI.

Mots-clés : Infarctus du myocarde, Ischémie, Reperfusion, Sirtuine 3, Inflammation, Inflammasome, HIF-1 α

Discipline : Physiologie cardiovasculaire

Intitulé et adresse du laboratoire

IHU OPERA, INSERM U1060 CarMeN, Equipe 5 Cardioprotection - Pr M. Ovize
Groupement Hospitalier Est, Bâtiment B13, 59 boulevard Pinel, 69500 BRON