

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 avril 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LEOUBE Simon**

Titre de la thèse : « *Etude de la voie de signalisation HGF/MET dans deux modèles d'ischémie reperfusion* »



Résumé

Les maladies cardiovasculaires, infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) en tête, restent une des principales causes de mortalité et de handicap dans le monde. C'est un enjeu de santé publique majeur. En dehors de la prévention, la prise en charge curative de l'IDM et de l'AVC ischémique repose sur la recanalisation artérielle la plus rapide possible de l'artère coupable. Mais nous savons que paradoxalement la reperfusion bien qu'indispensable pourrait contribuer jusqu'à 50% de la taille de la nécrose finale. Malgré de nombreux succès thérapeutiques sur modèles précliniques, les traitements cardioprotecteurs n'ont jamais prouvé leur efficacité chez l'Homme. Plusieurs éléments pourraient expliquer ces échecs parmi lesquels l'utilisation de traitements anti-thrombotiques en amont de la reperfusion. En effet, l'héparine est injectée systématiquement chez les patients faisant un IDM. Or l'injection intraveineuse d'héparine provoque le relargage d'un facteur de croissance : Hepatocyte Growth Factor (HGF). HGF est connu dans la littérature pour être cardioprotecteur. L'effet théorique est mixte, sur les lésions d'ischémie

reperfusion mais également sur la modulation de la réponse inflammatoire, en favorisant la transition vers la phase de résolution. Notre hypothèse est que le relargage héparino-dépendant d'HGF à la phase aigüe de l'IDM pourrait expliquer en partie l'échec des stratégies cardioprotectrices réalisées en aigue. Nous avons donc testé l'effet de l'héparine non fractionnée (HNF) dans un modèle préclinique d'IDM chez la souris. Parallèlement à cette étude dans l'IDM, nous nous sommes intéressés au cas de l'AVCi. Contrairement à l'IDM, l'héparine est contre indiquée avant les traitements de reperfusion en cas d'AVC ischémique en raison du risque hémorragique. Cependant, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation d'une forme non anticoagulante de l'héparine appelée NAH pour N acétyl héparine pourrait être neuroprotectrice via la libération d'HGF à la phase aigüe de l'AVCi. Nous avons testé notre hypothèse dans un modèle d'AVCi chez le rat. Dans les deux études, le critère de jugement principal était la taille de l'infarctus rapportée à la zone à risque, estimée histologiquement dans l'IDM et à l'IRM dans notre modèle d'AVC ischémique. Nous retrouvons l'effet protecteur d'HGF dans l'IDM mais nous ne trouvons pas d'effet neuroprotecteur dans le cas de l'AVCi après injection intraveineuse d'HGF exogène cinq minutes avant la reperfusion. Nous ne trouvons pas de diminution de la taille de l'infarctus que ce soit cérébral ou myocardique après injection de NAH ou d'HNF. Plusieurs limites peuvent être mises en avant comme la diffusion d'HGF dans le tissu cible notamment lorsqu'il est lié à l'héparine, le pic d'HGF natif probablement moins important que le pic d'HGF exogène dans le groupe héparine ou encore le timing d'évaluation de notre critère de jugement principal, possiblement trop précoce pour voir un effet du traitement sur la réponse inflammatoire. Bien que décevants, ces premiers résultats sont originaux et méritent d'être étudiés dans des cohortes de taille plus importante.

