

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **02 décembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BOCHATONThomas**

Titre des travaux : *Cinétique de l'inflammation et identification de biomarqueurs pronostiques dans l'ischémie-reperfusion myocardique*

### Résumé



Mon activité de recherche s'articule autour de deux axes complémentaires : la recherche clinique et la recherche fondamentale. Ma thématique principale est l'infarctus du myocarde, une des principales causes de mortalité dans le monde. J'étudie cette pathologie à la fois dans le cadre d'études cliniques, en participant activement à des essais randomisés, et sous un angle fondamental et physiopathologique, en me concentrant notamment sur l'inflammation aiguë post-infarctus. Cette thématique de l'inflammation m'a naturellement conduit à élargir mes travaux à une pathologie apparentée : la myocardite aiguë, qui constitue aujourd'hui une nouvelle orientation de mes recherches.

#### Recherche clinique

Sur le plan clinique, je collabore étroitement avec le Centre d'Investigation Clinique (CIC) des Hospices Civils de Lyon. Je suis investigateur principal de l'étude ARGO, un essai multicentrique, randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité de la colchicine dans le traitement de la myocardite aiguë. Cette étude inclura 300 patients répartis dans 30 centres français, avec un rythme actuel de 15 inclusions par mois ; à ce jour, 90 patients ont été inclus. Il s'agira de la plus vaste étude randomisée jamais réalisée sur cette pathologie.

Par ailleurs, je participe à plusieurs études visant à évaluer l'impact de traitements administrés en post-infarctus sur la réduction de la taille de l'infarctus et ses conséquences (développement d'insuffisance cardiaque, mortalité). J'ai notamment été impliqué dans l'étude Covert-MI (Pr Nathan Mewton), publiée dans *Circulation* (IF = 39.9), qui a évalué l'effet anti-inflammatoire de la colchicine en phase aiguë de l'infarctus. Je suis également co-investigateur dans l'étude Carioca (PHRC national), qui explore les effets combinés de procédures de post-conditionnement ischémique. Enfin, je siège au comité de pilotage de l'étude CORSAIR, coordonnée par le Pr Mewton, qui examine l'effet de l'hydrocortisone en phase aiguë d'infarctus chez des patients présentant une insuffisance cardiaque débutante. Par ailleurs, je participe à

de nombreuses études industrielles en lien avec les pathologies cardiaques aiguës (ARTEMIS, ARCHER, ABYSS, DAPA-MI,...), toujours en collaboration avec le CIC.

### **Recherche fondamentale et physiopathologique**

Sur le plan fondamental, je suis rattaché au laboratoire CarMeN (INSERM U1060), au sein de l'équipe IRIS (Pr Hubert Vidal, Dr Gabriel Bidaux). J'y ai effectué mon Master 2 (2011–2012) puis ma thèse de doctorat (2012–2016) sous la direction du Pr Michel Ovize et la co-direction du Dr Delphine Baetz. Mes travaux portaient sur les mécanismes de régulation de la transition de perméabilité mitochondriale et le rôle de l'inflammation locale et systémique au cours de l'ischémie/reperfusion myocardique. J'ai notamment mis en évidence le rôle protecteur de la Sirtuine 3 (SIRT3) et exploré différentes voies inflammatoires impliquant cytokines, chimiokines et DAMPs.

Depuis ma thèse, j'ai poursuivi ces travaux et consacré environ un quart de mon temps à cette activité fondamentale. Ma thématique principale est désormais centrée sur la réponse inflammatoire induite par l'ischémie/reperfusion, en particulier dans l'infarctus du myocarde. Je suis investigateur principal de la biobanque HIBISCUS-STEMI et HIBISCUS STEMI 2, une cohorte unique au monde de près de 500 patients présentant un infarctus du myocarde. Pour chaque patient, nous disposons d'échantillons biologiques (sérum, plasma, PBMC) collectés à plusieurs temps (admission, 4h, 24h, 48h, 1 mois), d'une IRM cardiaque à 1 mois, et d'un suivi clinique sur deux ans. Cette richesse nous permet d'identifier des biomarqueurs pronostiques et des cibles thérapeutiques potentielles. Cette cohorte a permis de nombreuses publications scientifiques de haut rang.

Je développe également un modèle de culture de macrophages murins permettant d'étudier *in vitro* la mécanistique des processus inflammatoires et de tester de nouvelles molécules à visée anti-inflammatoire. En parallèle, nous disposons d'un modèle murin d'infarctus du myocarde, permettant d'explorer les conséquences de l'ischémie/reperfusion sur la réponse inflammatoire *in vivo*.

### **Collaborations et nouvelles thématiques**

Mon expertise dans l'inflammation aiguë m'a permis d'élargir mes collaborations, notamment avec l'équipe de neurologie des Prs Mechtouff et Cho. Nous utilisons la cohorte HIBISCUS-STROKE, construite sur le même modèle que HIBISCUS-STEMI, pour étudier les biomarqueurs inflammatoires dans l'AVC ischémique. Nous avons mis en évidence que l'inflammation constitue également un marqueur pronostique fort dans cette pathologie, et identifié des cibles thérapeutiques prometteuses.

Enfin, dans le cadre du développement de ma thématique sur la myocardite aiguë (étude ARGO), j'ai mis en place un modèle pré-clinique de myocardite chez le rat, en collaboration avec le Dr Mélanie Paillard et le Dr Claire Crola Da Silva au sein du laboratoire CarMeN. Ce modèle repose sur une immunisation par injection de myosine porcine associée à l'adjuvant de Freund. La myocardite se développe en général à partir du 14<sup>e</sup> jour. Ce modèle nous permet d'explorer les mécanismes physiopathologiques de la myocardite aiguë et d'évaluer de nouvelles approches thérapeutiques. La sévérité de la myocardite est évaluée par IRM cardiaque chez le petit animal.

**Au total**, mes travaux s'inscrivent dans une approche translationnelle complète, reliant étroitement recherche fondamentale, modèles précliniques, et essais cliniques. Mon activité se structure autour de l'étude de l'inflammation aiguë post-ischémique, avec des applications en cardiologie (infarctus du myocarde) et en neurologie (AVC). Le fil conducteur de ma recherche reste la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux lésions d'ischémie/reperfusion, dans le but d'identifier de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles approches thérapeutiques.