

## Avis de Soutenance

Monsieur Jonatane ANDRIEU

### RECHERCHES BIOMEDICALES Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Inflammation : des troubles du placenta à la drépanocytose*

dirigés par Madame Soraya MEZOUAR et Monsieur Jean-Louis MEGE

Soutenance prévue le **vendredi 21 novembre 2025** à 14h00

Lieu : 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : visioconférence

#### Composition du jury proposé


Mme Soraya MEZOUAR	AMU	Directrice de thèse
M. Patrice MORAND	Université Grenoble Alpes - CHU Grenoble	Rapporteur
Mme Sonia SEVERIN	INSERM - Université Paul Sabatier	Rapporteuse
M. Christophe DUBOIS	AMU	Examinateur
Mme Laurence CAMOIN	AMU - APHM	Président
Mme Joana VITTE	Université et CHU de Reims	Examinatrice
M. Jean-Louis MEGE	AMU - APHM	Invité

**Mots-clés :** Placenta, Immunité inée, Maladies infectieuses, Drépanocytose, Mégacaryocytes, Plaquettes

#### Résumé :

L'inflammation est une réponse biologique fondamentale dont la dérégulation est au cœur d'un large spectre de pathologies. Cette thèse explore les mécanismes inflammatoires à l'interface de l'obstétrique, de l'immunologie et de l'hématologie, avec pour objectif de disséquer le rôle des cellules immunitaires dans la pré-éclampsie (PE), les infections placentaires virales émergentes et la drépanocytose (SCD). Dans le contexte des pathologies placentaires, la rupture de l'équilibre immunitaire materno-fœtal est un événement initiateur majeur. Notre approche transcriptomique sur une cohorte de patientes a permis d'identifier la phosphatase DUSP1 comme un nouveau biomarqueur sanguin et tissulaire de la PE, directement lié à la physiopathologie de la maladie. En parallèle, nous avons étudié l'impact des infections virales. Face au SARS-CoV-2, nous avons montré que les macrophages materno-fœtaux (MFM), bien que non répliquatifs, adoptent une polarisation pro-inflammatoire M1 biaisée, avec une surexpression du récepteur ACE2, une signature plus prononcée dans les placentas de fœtus masculins. Lors de l'infection par le virus de la variole du singe (MPXV), nous avons identifié les trophoblastes comme des cibles permissives, et les MFM comme un réservoir viral potentiel. Le MPXV induit une réponse M1 robuste mais module la réponse de l'hôte, notamment en supprimant l'IL-1 $\beta$  et en induisant sélectivement l'IFN-alpha mais pas l'IFN-bêta, suggérant une stratégie d'évasion immunitaire. Enfin, dans le cadre de la drépanocytose,

reconnue comme un état inflammatoire chronique, nous avons exploré l'impact de l'inflammation médullaire sur la mégacaryopoïèse. En utilisant un modèle murin Townes, nos travaux ont révélé une mégacaryopoïèse défectueuse, caractérisée par une augmentation du nombre de mégacaryocytes de grande taille et de grande ploïdie. Cette altération de la maturation, corrélée à un défaut d'expression du facteur de transcription NFE2, conduit à la production de proplaquettes structurellement anormales, liant pour la première fois l'inflammation chronique de la niche médullaire à la production de plaquettes intrinsèquement dysfonctionnelles. Collectivement, ces travaux démontrent comment l'inflammation façonnent la physiopathologie de ces maladies distinctes, identifiant des mécanismes communs de dysrégulation cellulaire et ouvrant de nouvelles pistes pour le développement de biomarqueurs et de stratégies thérapeutiques ciblées.

LE DOYEN  
  
Georges LEONETTI