

# Avis de Soutenance

Madame Emilie DOCHE

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

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Intérêt de la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS) dans la recherche translationnelle sur l'infarctus cérébral*

Travaux dirigés par Monsieur Laurent SUISSA

Soutenance prévue le **vendredi 19 juin 2026** à 14h00

Lieu : Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales, Aix Marseille Université Bâtiment de la Faculté de Médecine 27 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille

Salle : Gastaut

### Composition du jury proposé

M. Laurent SUISSA	Professeur des universités - praticien hospitalier	Aix Marseille Université, AP-HM; C2VN	Directeur de thèse
M. Yannick BEJOT	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université de Bourgogne Europe, CHU de Dijon Bourgogne; PEC2	Rapporteur
M. Mikaël MAZIGHI	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Paris Cité, AP-HP, Hôpital Fondation Rothschild; OpTEN	Rapporteur
Mme Marie-Christine ALESSI	Professeur des universités - praticien hospitalier	Aix Marseille Université, APHM; C2VN	Examinatrice
M. Lorenz HIRT	Associate Professor	Université et CHU de Lausanne; CRN	Examineur
M. Jean-Charles MARTIN	Directeur de recherche	INRAE, Aix Marseille Université, C2VN	Président
M. Thierry POURCHER	Directeur de recherche	CEA, Université Côte d'Azur, TIRO	Examineur
Mme Angèle VIOLA	Directeur de recherche	CNRS, Aix Marseille Université, CRMBM	Examinatrice

**Mots-clés :** infarctus cérébral, métabolomique, proteomique, LC-MS, thrombus, corps cétoniques


**Résumé :**

Malgré les avancées récentes dans la prise en charge de l'infarctus cérébral, cette pathologie demeure un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Des progrès restent nécessaires pour améliorer le pronostic fonctionnel des patients et réduire le risque de récurrence. Dans ce contexte, la métabolomique et la protéomique par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS) s'imposent comme des approches omiques innovantes en recherche neurovasculaire. Grâce à leur sensibilité et à leur capacité d'analyse à haut débit, ces technologies permettent l'identification et la semi-quantification de l'ensemble des métabolites et des protéines d'un échantillon, même présents à de très faibles concentrations. Ce travail met en évidence l'intérêt croissant de ces techniques omiques à travers l'analyse de trois types d'échantillons biologiques, afin de répondre à différentes problématiques neurovasculaires concernant la phase aiguë et la prévention secondaire de l'infarctus cérébral. Appliquée à des thrombi cérébraux extraits par thrombectomie mécanique, l'approche protéomique a montré que la concentration en fibrine favorisait la fibrinolyse à la surface du thrombus, influençant ainsi le pronostic fonctionnel, tout en limitant la pénétration du fibrinolytique (t-PA). En revanche, la fibrinolyse à l'intérieur du thrombus était favorisée par la teneur en globules rouges, elle-même corrélée au taux d'hémoglobine. Les érythrocytes modulent la densité et l'organisation de la chape fibrineuse, conditionnant ainsi la réponse thérapeutique. Dans un modèle murin d'occlusion permanente de l'artère cérébrale moyenne, l'étude métabolomique du tissu cérébral a permis d'établir la pharmacodynamie d'un candidat neuroprotecteur, un ester de cétone administré par voie orale. Le catabolisme de ce substrat énergétique alternatif s'est révélé neurotoxique, en aggravant l'état réducteur du tissu cérébral ischémié et en conduisant à une majoration de la sévérité de l'œdème cytotoxique. Appliquée à des plaques d'athérome carotidiennes, la métabolomique a mis en évidence l'influence de l'exposome alimentaire sur le risque d'infarctus cérébral. Les biomarqueurs de la consommation de café et du régime méditerranéen étaient associés aux plaques stables, tandis que les catabolites de la niacine, témoignant d'un apport excessif, étaient liés aux plaques instables ainsi qu'à une inflammation locale et systémique. Dans leur ensemble, ces travaux illustrent l'apport majeur de la LC-MS à la recherche translationnelle sur l'infarctus cérébral. Ils contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, et à l'identification de biomarqueurs diagnostiques. Ces recherches se poursuivent au sein de notre équipe afin de consolider ces résultats et d'explorer de nouvelles problématiques en pathologie neurovasculaire.

### **Summary:**

Despite recent advances in the management of cerebral infarction, this condition remains a major global public health challenge. Further progress is needed to improve patients' functional outcomes and reduce the risk of recurrence. In this context, metabolomics and proteomics based on liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS) have emerged as innovative omics approaches in neurovascular research. Owing to their high sensitivity and high-throughput analytical capabilities, these technologies enable the identification and semi-quantification of the full spectrum of metabolites and proteins within a biological sample, even at very low concentrations. This work highlights their growing relevance through the analysis of three types of biological samples, addressing key neurovascular issues related to the acute phase and secondary prevention of cerebral infarction. Applied to cerebral thrombi retrieved by mechanical thrombectomy, the proteomic approach demonstrated that fibrin concentration promotes fibrinolysis at the thrombus surface, thereby influencing functional prognosis while limiting the penetration of the fibrinolytic agent (t-PA). In contrast, fibrinolysis inside the thrombus was promoted by the red blood cell content, which was correlated with hemoglobin levels. Erythrocytes modulate the density and organization of the fibrin, thereby conditioning the therapeutic response. In a murine model of permanent middle cerebral artery occlusion, metabolomic analysis of brain tissue established the pharmacodynamics of a neuroprotective candidate, an orally administered ketone ester. The

catabolism of this alternative energy substrate proved to be neurotoxic, exacerbating the reductive state of ischemic brain tissue and leading to increased severity of cytotoxic oedema. Applied to carotid atherosclerotic plaques, metabolomics revealed the influence of the dietary exposome on the risk of cerebral infarction. Biomarkers of coffee consumption and Mediterranean diet were associated with stable plaques, whereas niacin catabolites, indicative of excessive intake, were linked to unstable plaques as well as to local and systemic inflammation. Taken together, these findings underscore the major contribution of LC-MS to translational research in cerebral infarction. They enhance the understanding of pathophysiological mechanisms and facilitate the identification of biomarkers. These investigations are ongoing within our research team to consolidate these results and explore new challenges in neurovascular pathology.

**LE DOYEN**  
  
**Georges LEONETTI**