

Avis de Soutenance

Madame Zohra REBAOUI

RECHERCHES BIOMEDICALES Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude translationnelle des lymphocytes T CD8+ circulants pour identification de biomarqueurs de la myocardite induite par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

dirigés par Madame Nathalie LALEVEE et Monsieur Franck THUNY

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

Lieu : 27 BD JEAN MOULIN 13005 MARSEILLE FACULTE DE PHARMACIE

Salle : SALLE DES THESES PHARMACIE

Composition du jury proposé


Mme Nathalie LALEVEE	Aix Marseille Université-CNRS-INSERM	Directrice de thèse
M. Franck THUNY	Aix Marseille Université - AP-HM	Co-directeur de thèse
Mme Stéphanie BARRERE	IGF- Université de Montpellier	Examinatrice
Mme FREDERIQUE MAGDINIER	INSERM, MMG - Aix Marseille université	Président
M. Eric MOREL	UNIVERSITE PARIS-SACLAY	Rapporteur
M. Joachim ALEXANDRE	Université et CHU de CAEN NORMANDIE	Rapporteur
Mme Jennifer CAUTELA	AMU-APHM-C2VN	Invitée

Mots-clés : Myocardite induite par immunothérapie, Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, Lymphocytes T CD8+, Biomarqueurs, Approche translationnelle, Chimiokines/ cytokines

Résumé :

Introduction Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICIs) ont transformé la prise en charge des cancers mais ils peuvent induire des toxicités cardiovasculaires sévères, notamment la myocardite (ICI-M) dont la mortalité atteint 25–40 %. L'ICI-M se caractérise par une infiltration myocardique composée majoritairement de lymphocytes T CD8+, suggérant leur rôle central dans la pathogenèse. Toutefois, les liens entre profils immunitaires circulants, infiltration cardiaque et évolution clinique restent mal élucidés. Objectif L'objectif de ma thèse a été de caractériser les sous-populations de lymphocytes T CD8+ circulants chez des patients traités par ICIs, cela afin d'identifier des biomarqueurs spécifiques de l'ICI-M. Résultats Un travail préalable essentiel et très lourd a été de constituer, à partir de la cohorte gMEDICO, une biobanque d'échantillons rigoureusement sélectionnés (patients avec et sans ICI-M, avant et après traitement par ICI, avec ou sans corticothérapie). La rareté et la quantité limitée des prélèvements m'ont conduit à développer une méthodologie expérimentale permettant d'analyser en parallèle tous les échantillons lors d'une décongélation unique des PBMC prélevés (étude CD8-ImmunoMYOC). L'analyse des

résultats a montré que les lymphocytes T CD8+ des patients avec ICI-M présentaient un profil effecteur différencié (TEMRA), associé à une augmentation des chimiokines de l'axe CCR5 (CCL3/MIP-1 α et CCL4/MIP-1 β), du TNF- α , de l'IFN- γ , ainsi qu'une élévation modérée de perforine. Les concentrations d'IP-10 (CXCL10) demeuraient basses dans les deux groupes, avec et sans ICI-M tandis que celle de l'IL-7 était augmentée uniquement chez les patients sans ICI-M. Conclusion – Perspectives Ces travaux ont mis en évidence un profil immunitaire périphérique signant l'activation Th1 et un chimiotactisme CCR5, profil spécifiquement associée à l'ICI-M. L'approche translationnelle combine sélection clinique rigoureuse et profilage fonctionnel ex vivo à partir des échantillons d'une biobanque dédiée. C'est un atout majeur de l'étude. Ces résultats, qui seront à valider sur un plus grand nombre d'échantillons, et à compléter par des approches protéomiques à grande échelle, pourraient ouvrir la voie à l'identification de biomarqueurs diagnostiques précoces de l'ICI-M.

LE DOYEN

Georges LEONETTI