



**HAL**  
open science

# Quand les cardiomyocytes, maestros improvisés de l'inflammation, usent de l'interféron pour interférer avec le remodelage cardiaque

Alexandra Achab Ali, Stéphane Camus

## ► To cite this version:

Alexandra Achab Ali, Stéphane Camus. Quand les cardiomyocytes, maestros improvisés de l'inflammation, usent de l'interféron pour interférer avec le remodelage cardiaque. *Médecine/Sciences*, 2025, 41 (2), pp.121-124. <10.1051/medsci/2025004>. <hal-04975325>

**HAL Id: hal-04975325**

**<https://hal.science/hal-04975325v1>**

Submitted on 4 Mar 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

## Quand les cardiomyocytes, maestros improvisés de l'inflammation, usent de l'interféron pour interférer avec le remodelage cardiaque

Alexandra Achab Ali, Stéphane Camus

Université Paris Cité, Inserm U970,  
Paris centre de recherche cardiovasculaire  
(PARCC), Paris, France.  
[stephane.camus@inserm.fr](mailto:stephane.camus@inserm.fr)



> Les maladies cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde, sont parmi les premières causes de mortalité dans le monde [1]. Malgré l'amélioration de la prise en charge des patients après un infarctus du myocarde, la mortalité associée reste élevée et résulte notamment d'une insuffisance cardiaque [2]. Celle-ci traduit un échec des mécanismes d'adaptation du myocarde. Cette adaptation implique non seulement les cardiomyocytes, mais aussi le tissu interstitiel, c'est-à-dire la matrice extracellulaire et les fibroblastes qui la produisent, ainsi que les vaisseaux qui irriguent le myocarde. La première phase, déclenchée par la lésion ischémique originelle, est caractérisée par une mort des cardiomyocytes privés d'apport en oxygène [3], qui libèrent des facteurs de danger et déclenchent l'inflammation. Cette seconde phase implique différentes populations de cellules inflammatoires innées et adaptatives, qui s'infiltrent dans le tissu lésé pour éliminer les cellules mortes, fortement pro-inflammatoires. La réponse inflammatoire est une étape clé de la réparation après l'infarctus, mais lorsqu'elle est excessive, elle interfère avec le remodelage adaptatif du myocarde lésé, et favorise le développement d'une insuffisance cardiaque. La démonstration du bénéfice de thérapies immunomodulatrices sur la mortalité cardiovasculaire [5, 6] souligne la nécessité de comprendre les mécanismes moléculaires du contrôle de

l'inflammation impliqués dans ce remodelage adaptatif. Ce dernier est caractérisé par la migration et la différenciation des myofibroblastes et le dépôt de matrice extracellulaire pour former une cicatrice fibreuse en lieu et place des cardiomyocytes morts. Au cours du remodelage, le réseau vasculaire est également remanié afin de restaurer la perfusion tissulaire. La cicatrice fibreuse est d'une importance cruciale pour le maintien de l'intégrité du tissu cardiaque dans la partie endommagée par l'infarctus, notamment dans les zones de bordure, ces zones de tissu viable situées en périphérie immédiate du site lésionnel, qui sont particulièrement vulnérables aux contraintes mécaniques liées au fonctionnement de la pompe cardiaque ; il est donc primordial d'assurer la cohésion mécanique du tissu myocardique afin d'éviter la rupture cardiaque, une complication peu fréquente mais fatale de l'infarctus du myocarde [4].

### La voie de signalisation déclenchée par la détection d'ADN double-brin cytoplasmique dans les macrophages potentialise la réponse inflammatoire et favorise le remodelage pathologique du myocarde ischémique

Parmi les voies de signalisation intracellulaires pro-inflammatoires mises en jeu après un infarctus du myocarde, l'importance de celle menant à la sécrétion d'interférons de type I a récemment été mise en évidence. Dans une étude

princeps chez la souris, un groupe de chercheurs a identifié les macrophages comme principaux suspects dans le remodelage pathologique du myocarde ischémique induit par la sécrétion de ces interférons. Incriminer ces cellules semblait logique au vu du fonctionnement de la voie menant à la sécrétion des interférons de type I. En effet, cette voie est déclenchée par la détection cytoplasmique d'un signal de danger : l'ADN double-brin. Lors de la mort cellulaire programmée, l'ADN est dégradé en nucléotides sous l'action des désoxyribonucléases, limitant ainsi la sécrétion de ces interférons et l'activation du système inflammatoire lorsque les cellules mortes sont phagocytées par les macrophages. En revanche, ces chercheurs ont montré que lors d'un infarctus du myocarde, la phagocytose des cardiomyocytes morts par les macrophages recrutés au site ischémique amplifiait la réponse inflammatoire. Ils ont ensuite montré que la mort soudaine, non-programmée, de ces cardiomyocytes empêchait la dégradation de leur ADN. Après la phagocytose par les macrophages, cet ADN double-brin est alors détecté par leur sonde cytoplasmique cGAS (*cyclic GMP-AMP synthase*), qui catalyse la formation du second messager cGAMP (2'3' *cyclic GMP-AMP*) permettant d'activer la protéine STING (*stimulator of interferon genes*) située dans la membrane du réticulum endoplasmique. L'activation de STING induit son oligomérisation et son exportation vers l'appareil de

Golgi, où elle active des protéine kinases cytosoliques, telles que TBK1 (*tank-binding kinase 1*). TBK1 activée phosphoryle à son tour le facteur de transcription IRF3 (*interferon regulatory factor 3*), qui se dimérise, accède au compartiment nucléaire et y active l'expression d'une multitude de gènes, dont ceux codant les interférons de type I. En conséquence, les interférons sécrétés se lient à leur récepteur IFNAR (*interferon- $\alpha/\beta$  receptor*) à la surface des cellules du microenvironnement et contrôlent ainsi l'expression, par ces cellules, des « gènes de réponse à l'interféron » (*interferon-stimulated genes*) [7-11] (→). (→ Voir m/s n° 6-7, 2021, page 677

Enfin, en utilisant différents modèles de souris mutantes ou des anticorps bloquant l'action des interférons de type I, ce groupe a montré que cette réponse, bien qu'efficace pour la défense de l'organisme contre les infections, est néfaste dans le cadre de l'infarctus du myocarde car elle amplifie la réponse inflammatoire et favorise le remodelage pathologique du myocarde et le développement d'une insuffisance cardiaque [12].

### Les cellules « induites par les interférons » sont rassemblées dans la zone de bordure de l'infarctus du myocarde

Dans une autre étude, dont les résultats ont été récemment publiés [13], cette équipe a complété l'analyse chez la souris en constatant que les colonies de cellules « induites par les interférons » (*interferon-induced cells*, IFNIC)<sup>1</sup> n'étaient pas distribuées uniformément au sein du myocarde ischémiq ue, mais qu'elles étaient plutôt localisées dans la zone de bordure, c'est-à-dire là où les contraintes mécaniques sont maximales. Pour comprendre les raisons d'une telle distribution, ces chercheurs ont analysé la distribution spatiale des colonies de cellules IFNIC, identifiées à partir d'un

ensemble de données transcriptomiques spatiales provenant à la fois de cœurs ischémiq ues dans différents modèles de souris génétiquement modifiées, mais aussi de biopsies de cœurs humains ischémiq ues. Cette analyse a tout d'abord permis de confirmer que chez l'Homme aussi, ces colonies de cellules IFNIC étaient surtout présentes dans la zone de bordure de l'infarctus. Elle a également permis de découvrir que ces colonies de cellules IFNIC n'étaient plus présentes dans des cœurs ischémiq ues provenant de souris mutantes invalidées pour le gène *Irf3*, ou pour les gènes *cGas*, *Sting* ou *Ifnar*. Ce constat suggère que la formation de ces colonies de cellules IFNIC dépend d'une activation locale des IFNAR par les interférons de type I dans la zone de bordure de l'infarctus.

### Les cardiomyocytes de la zone de bordure sont la principale source d'interférons de type I à l'origine des colonies de cellules IFNIC

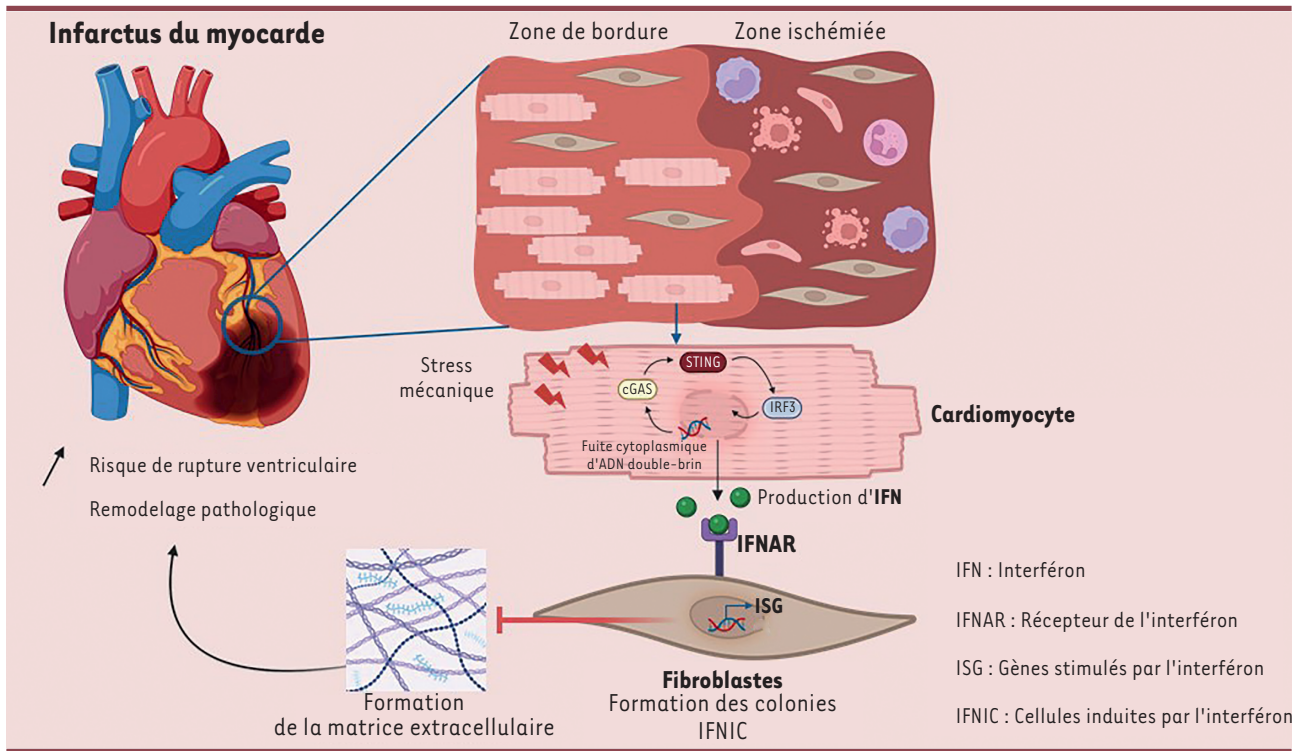
Afin d'identifier le type cellulaire à l'origine de la réponse aux interférons de type I et de la formation des colonies de cellules IFNIC dans la zone de bordure, les chercheurs ont d'abord entrepris de déterminer la principale source cellulaire de transcrits codant ces interférons par imagerie intracellulaire (*multiplexed error-robust fluorescence in situ hybridization*) chez la souris. Ils ont constaté qu'après un infarctus du myocarde, les cellules produisant des interférons de type I étaient en grande majorité des cardiomyocytes (80 %) et, dans une moindre proportion, des fibroblastes (20 %). Pour confirmer cette observation, l'équipe a ensuite utilisé différentes souris mutantes invalidées pour le gène *Irf3* dans certaines populations cellulaires particulières : les cardiomyocytes, les fibroblastes, les macrophages, les granulocytes neutrophiles, ou les cellules endothéliales. L'analyse de ces différents modèles a montré que seule la délétion de *Irf3* dans les cardiomyocytes suffisait à empêcher la formation de colonies de cellules IFNIC dans la zone

de bordure. De plus, les chercheurs ont montré que la formation de ces colonies n'avait été empêchée ni dans le cœur ischémiq ue de souris déficientes pour le récepteur CCR2 (*C-C chemokine receptor type 2*), impliqué dans l'infiltration du site inflammatoire par les cellules myéloïdes, ni dans celui des souris pour lesquelles les macrophages recrutés étaient déficients pour *Irf3*, ce qui indique que les cardiomyocytes, et non les macrophages comme précédemment envisagé, sont la principale source d'interférons de type I et sont donc responsables de la formation des colonies de cellules IFNIC.

### La rupture nucléaire dans les cardiomyocytes déclenche la sécrétion d'interférons de type I

Par sa fonction contractile, le cœur est continuellement sous contraintes mécaniques. Après un infarctus du myocarde, le remodelage myocardique couplé à l'apposition d'une fibrose interstitielle et d'une cicatrice fibreuse mutilante amplifie ces contraintes mécaniques [14]. Plusieurs études ont notamment révélé qu'à l'échelle cellulaire, de fortes contraintes mécaniques déforment les cellules et provoquent des dégâts des organelles, notamment du noyau cellulaire, ce qui peut entraîner une fuite d'ADN vers le cytoplasme [15, 16], activer la voie de signalisation cGAS-STING-IRF3, et déclencher une réponse de l'immunité innée [17]. Les chercheurs ont donc émis l'hypothèse que les fortes contraintes mécaniques exercées sur les cardiomyocytes de la zone de bordure induisent une perte d'intégrité de leur membrane nucléaire et une fuite cytoplasmique d'ADN double-brin. Pour tester cette hypothèse, ils ont provoqué une blessure myocardique par l'insertion d'une aiguille dans la paroi ventriculaire, et ont alors constaté la formation de colonies de cellules IFNIC à proximité de la zone blessée. L'analyse morphologique du noyau des cardiomyocytes dans la zone de bordure jouxtant la blessure a également révélé la présence de déformations. À l'aide de

<sup>1</sup> Les colonies de cellules IFNIC sont constituées de divers types cellulaires, parmi lesquels les macrophages et surtout les fibroblastes sont majoritaires.



**Figure 1. La sécrétion d'interférons de type I par les cardiomyocytes de la zone de bordure favorise la rupture cardiaque après un infarctus du myocarde.** Le modèle proposé suggère qu'après l'infarctus du myocarde, dans la zone de bordure à l'interface entre le myocarde sain et le tissu non-contractile à cause de la mort des cardiomyocytes par ischémie, la forte contrainte mécanique sur les cardiomyocytes conduit à l'activation de la voie cGAS-STING-IRF3 et à la sécrétion d'interférons de type I. Ces interférons induisent à leur tour à la formation de colonies de cellules IFNIC, composées principalement de fibroblastes dont la capacité de remodelage matriciel est fortement inhibée (figure réalisée avec BioRender).

souris « rapporteuses » produisant un marqueur nucléaire fluorescent spécifiquement dans les cardiomyocytes, ils ont constaté que la fluorescence était plus diffuse dans ceux de la zone de bordure et s'étendait dans leur cytoplasme, signe d'une rupture de la membrane nucléaire. Ils ont de plus constaté une franche augmentation de la quantité d'ADN extranucléaire dans ces cardiomyocytes par rapport à ceux situés à distance de la lésion. Ces constats indiquent que les contraintes mécaniques accrues dans la zone de bordure provoquent une perte de l'intégrité de la membrane nucléaire dans les cardiomyocytes situés dans cette zone, ce qui cause une fuite cytoplasmique de l'ADN double-brin et l'activation de la voie cGAS/STING-IRF3, entraînant la sécrétion d'interférons de type I, à l'origine de la formation des colonies de cellules IFNIC dans cette zone.

### Les colonies de cellules IFNIC sont associées aux sites à risque de rupture de la paroi du ventricule gauche

Après un infarctus du myocarde, le remodelage pathologique du ventricule gauche augmente significativement le risque de rupture de la paroi ventriculaire [4, 18], qui concerne préférentiellement la zone de bordure, où sont observées les colonies de cellules IFNIC induites par les cardiomyocytes sous forte contrainte mécanique. L'équipe s'est donc ensuite intéressée à la relation entre ces colonies de cellules IFNIC et la rupture cardiaque, et a constaté que les fibroblastes étaient le type cellulaire le plus abondant dans les colonies de cellules IFNIC de cœurs ayant subi une rupture. La vulnérabilité du myocarde à la contrainte mécanique traduit une inadéquation entre la force mécanique qui s'exerce et la résistance du tissu myocardique à cette force. Or, la résistance du

myocarde après l'infarctus est en grande partie liée au compartiment interstitiel, composé notamment de matrice extracellulaire et de myofibroblastes, dont la contraction a un effet protecteur contre la rupture [19]. L'analyse transcriptomique des tissus cardiaques ischémiés a montré une relation inverse entre l'expression des gènes de réponse à l'interféron et celle des gènes impliqués dans l'apposition de matrice extracellulaire. Cette relation inverse a été confirmée *in vitro*, lorsque les chercheurs ont traité des fibroblastes avec un interféron de type I (interféron- $\beta$ ) en présence ou non de TGF- $\beta$ , un facteur de croissance stimulant la production de matrice extracellulaire : ils ont en effet constaté la répression, par l'interféron- $\beta$ , des gènes impliqués dans la sécrétion de matrice extracellulaire et la cohésion tissulaire. Ces résultats indiquent que la réponse aux interférons de type I augmente le

risque de rupture au niveau du myocarde de la zone de bordure en inhibant l'apposition de matrice extracellulaire et la contraction des myofibroblastes.

En résumé, l'étude par Ninh *et al.* a permis de mettre en évidence le rôle prépondérant des cardiomyocytes de la zone de bordure après un infarctus du myocarde [13]. Ces cardiomyocytes sont soumis à de fortes contraintes mécaniques, qui compromettent l'intégrité de leur membrane nucléaire et conduisent à une fuite d'ADN double-brin vers le cytoplasme. La présence anormale d'ADN dans le cytoplasme active alors la voie de signalisation associée au danger cGAS-STING-IRF3, ce qui aboutit à la sécrétion d'interférons de type I. Ces interférons induisent la formation des colonies de cellules IFNIC, majoritairement composées de fibroblastes, dont les capacités de sécrétion de matrice extracellulaire et de contraction sont inhibées par les interférons. Ce mécanisme établit donc un cercle vicieux en fragilisant le tissu de la zone de bordure, qui devient ainsi plus vulnérable à la rupture (Figure 1). ♦

**Cardiomyocytes: Unlikely conductors using interferon to remix heart remodeling**

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, *et al.* 2024 heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation* 2024 ; 149 : e347-e913.
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, *et al.* Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail* 2021 ; 8 : 222-37.
- Sahara M, Santoro F, Chien KR. Programming and reprogramming a human heart cell. *EMBO J* 2015 ; 34 : 710-38.
- Damluji AA, van Diepen S, Katz JN, *et al.* Mechanical complications of acute myocardial infarction: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021 ; 144 : e16-e35.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1119-31.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 11-22.
- Bacar H, Michallet MC. La voie cGAS-STING : une nouvelle arme « innée » contre le cancer. *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 677-80.
- Sun L, Wu J, Du F, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 2013 ; 339 : 786-91.
- Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature* 2009 ; 461 : 788-92.
- Sheehan KCF, Lai KS, Dunn GP, *et al.* Blocking monoclonal antibodies specific for mouse IFN- $\alpha/\beta$  receptor subunit 1 (IFNAR-1) from mice immunized by in vivo hydrodynamic transfection. *J Interferon Cytokine Res* 2006 ; 26 : 804-19.
- Decout A, Katz JD, Venkatraman S, *et al.* The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2021 ; 21 : 548-69.
- King KR, Aguirre AD, Ye Y-X, *et al.* IRF3 and type I interferons fuel a fatal response to myocardial infarction. *Nat Med* 2017 ; 23 : 1481-7.
- Ninh VK, Calcagno DM, Yu JD, *et al.* Spatially clustered type I interferon responses at injury borderzones. *Nature* 2024 ; 633 : 174-81.
- Hieda M, Sarma S, Hearon CM, *et al.* Increased myocardial stiffness in patients with high-risk left ventricular hypertrophy: The hallmark of stage-B heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2020 ; 141 : 115-23.
- Denais CM, Gilbert RM, Isermann P, *et al.* Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science* 2016 ; 352 : 353-8.
- Nava MM, Miroshnikova YA, Biggs LC, *et al.* Heterochromatin-driven nuclear softening protects the genome against mechanical stress-induced damage. *Cell* 2020 ; 181 : 800-17.e22.
- Sladitschek-Martens HL, Guarneri A, Bruma G, *et al.* YAP/TAZ activity in stromal cells prevents ageing by controlling cGAS-STING. *Nature* 2022 ; 607 : 790-8.
- Honda S, Asaumi Y, Yamane T, *et al.* Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. *J Am Heart Assoc* 2014 ; 3 : e000984.
- Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 802-12.



Tarifs d'abonnement m/s - 2025  
**Abonnez-vous  
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès  
des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur  
[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)

