

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **04 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Maëlle CHERPAZ**

Titre de la thèse : Évaluation de l'impact du diabète de type 2 sur le remodelage myocardique et recherche d'éléments diagnostiques et pronostiques de la cardiomyopathie diabétique : Hypothèse d'un rôle clef de la signalisation calcique mitochondriale

### Résumé



Actuellement, plus de 500 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète de type 2 (DT2), associé au syndrome métabolique et autres comorbidités. Indépendamment de ces facteurs, le DT2 double le risque de développer une insuffisance cardiaque (IC). Dès 1972, Rubler décrivait la cardiomyopathie diabétique (CMD) comme une entité clinique distincte. La CMD suit une évolution progressive, débutant par une phase asymptomatique caractérisée par des altérations métaboliques et inflammatoires et un remodelage myocardique, menant à une phase symptomatique, souvent caractérisée par une IC à fraction d'éjection préservée, dite « cardio-métabolique ». Dès les stades précoces, des dysfonctionnements mitochondriaux et de la signalisation calcique sont observés au niveau des cardiomyocytes. Cependant, les mécanismes précis à l'origine de ces anomalies restent à élucider, dans l'objectif d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Par ailleurs, accélérer le diagnostic et la prise en charge de ces patient.e.s constitue un enjeu majeur de santé publique. Or, chez les patient.e.s en surpoids, les symptômes (comme la dyspnée d'effort) manquent de spécificité. Les biomarqueurs actuels, souvent influencés par l'adiposité, sont peu fiables pour prédire ou diagnostiquer l'évolution vers l'IC. Il est donc nécessaire d'identifier de nouveaux biomarqueurs permettant un dépistage et une prise en charge ciblée plus précoce. C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail de thèse. Objectifs : Évaluer l'impact du DT2 sur le myocarde à travers des analyses fonctionnelles, structurelles et mécanistiques et identifier des éléments diagnostiques et pronostiques de la CMD. Pour cela 3 études ont été menées. 1. Etude de l'impact du DT2 sur le myocarde humain en contexte de sténose aortique sévère (DIAPASON) Cette étude, incluant 34 patient.e.s DT2 et 50 non diabétiques, a mis en évidence que les patient.e.s diabétiques présentent une hypertrophie et une dysfonction diastolique et systolique myocardique plus sévère en pré- et postopératoire d'un remplacement valvulaire aortique. Les analyses des biopsies myocardiques peropératoires ont notamment révélé une réduction de la communication entre le réticulum sarcoplasmique et les mitochondries chez les patient.e.s DT2, suggérant une altération de la signalisation calcique impliquée dans la fonction contractile. Les analyses transcriptomiques ont

montré chez les DT2, une dérégulation à la baisse de processus biologiques mitochondriaux, ainsi qu'un remaniement de la composition de l'uniport calcique mitochondrial (MCU) et un déséquilibre du ratio entre la protéine du pore MCU et son régulateur MICU1. La cohorte a également permis d'identifier des biomarqueurs associés à la sévérité de l'atteinte myocardique. 2. Etude exploratoire du fonctionnement et de la composition de l'uniport calcique mitochondrial dans les sous-types de mitochondries myocardiques chez le rat Mes travaux exploratoires ont consisté à isoler les deux sous-types de mitochondries myocardiques chez le rat : interfibrillaires (IFM) et sous-sarcolemmales (SSM) et à réaliser une analyse fonctionnelle et structurale. Les résultats préliminaires montrent que les IFM présentent une consommation d'oxygène plus élevée et un seuil d'activation du MCU et un ratio MICU1/MCU plus bas que les SSM. Les perspectives sont de reproduire ces analyses sur un modèle murin de CMD notamment pour tester l'hypothèse d'une altération plus précoce des IFM par le DT2. 3. Recherche de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et/ou pronostiques de la CMD (cohorte MOBI). L'étude MOBI a pour objectif principal d'évaluer l'utilisation des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) comme biomarqueurs potentiels de la CMD. La cohorte MOBI est en cours de constitution avec actuellement 60 patient.e.s inclus.

**Mots-clés :** Diabète de type 2, Cardiomyopathie diabétique, Signalisation calcique mitochondriale, Rétrécissement aortique, PBMC, Syndrome métabolique,