

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : *Biologie cellulaire, biologie du développement*

Par

**Chloé CHEVALIER**

## **Glycation des protéines plasmatiques par le méthylglyoxal : impact fonctionnel et intérêt pronostique dans le diabète de type 2**

**Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 11 septembre 2025**

**Unité de recherche : Inserm UMR 1087/ CNRS UMR 6291 – L'institut du Thorax**

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Sophie Béliard            Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU Timone, Marseille  
Thomas Gauthier        Chargé de recherche (HDR), INSERM UMR 1231

### **Composition du Jury : A compléter après soutenance**

Président :            Prénom Nom            Fonction et établissement d'exercice

Examineurs : Sophie Béliard            Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU Timone, Marseille  
                  Thomas Gauthier        Chargé de recherche (HDR), INSERM UMR 1231  
                  René Valero            Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU Timone, Marseille  
                  Wieneke Djik            Chargé de recherche – INRAe, unité BIA

Dir. de thèse : Samy HADJADJ            Professeur d'université – Praticien Hospitalier, CHU Laennec  
Encadrant :    Mikaël CROYAL            Ingénieur de recherche, Nantes Université

### **Invité(s)**

Georges NOUADJE            Directeur R&D Chimie – Sebia – Evry

**Titre :** Glycation de protéines plasmatiques par le méthylglyoxal : impact fonctionnel et intérêt pronostique dans le diabète de type 2

**Mots clés :** Diabète de type 2, glycation, méthylglyoxal, apolipoprotéines, maladies cardiovasculaires

**Résumé :** Le diabète de type 2 (DT2) est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) majeur et le méthylglyoxal (MGO), métabolite issu de la glycolyse, est un agent de glycation protéique très puissant associé au surrisque CV dans le DT2. L'utilisation du MGO en tant que biomarqueur reste cependant limité du fait de son instabilité dans le plasma. Notre hypothèse était que l'environnement métabolique associé au DT2 induit une augmentation de la glycation des protéines plasmatiques par le MGO de façon déterminante dans la survenue des événements CV. Nous avons ainsi recherché des biomarqueurs de glycation induite par le MGO des protéines plasmatiques majeures : l'albumine et les apolipoprotéines, ces dernières jouant un rôle central dans le métabolisme lipidique, très souvent altéré dans le DT2. Nos analyses ont permis d'identifier des biomarqueurs de glycation de l'albumine, de

l'apoA-I, de l'apoA-II et de l'apoB100, dont les concentrations plasmatiques sont augmentées dans le DT2, et positivement associées à la survenue d'événements CV chez des patients vivants avec un DT2 et/ou à la survenue de DT2 chez des patients vivant avec un prédiabète. Par différentes approches *in vitro* et *in vivo*, nous avons établi un lien entre les concentrations circulantes de ces biomarqueurs et des anomalies du métabolisme des lipoprotéines et le risque CV dans le DT2, et nous avons pu étudier l'impact de différents traitements sur leurs concentrations plasmatiques. Ces nouveaux biomarqueurs ont ainsi révélé de nouveaux mécanismes de dyslipidémie athérogène et le rôle central du stress lié au MGO sur le métabolisme des lipoprotéines tout en ouvrant la voie à une évaluation plus précise du risque CV sous-jacent au DT2.

**Title :** Glycation of plasma protein by methylglyoxal : functional impact and prognostic value in type 2 diabetes

**Keywords :** Type 2 diabetes, glycation, methylglyoxal, apolipoproteins, cardiovascular diseases.

**Abstract :** Type 2 diabetes (T2D) is a major cardiovascular (CV) risk factor, and methylglyoxal (MGO), a metabolite derived from glycolysis, is a highly potent protein glycation agent associated with increased risk in T2D. However, the use of MGO as a biomarker remains limited due to its instability in plasma. We hypothesized that the metabolic environment associated with T2D leads to an increased glycation of plasma proteins by MGO, playing a key role in the occurrence of CV events. Therefore, we searched for glycation biomarkers induced by MGO on major plasma proteins: albumin and apolipoproteins, the latter playing a central role in lipid metabolism, which often altered in T2D. Our analysis identified glycation biomarkers of albumin, apoA-I, apoA-II, and

apoB100, whose plasma concentrations are elevated in T2D and positively associated with incidence CV events in patients living with T2D and/or new onset of diabetes in individuals living with prediabetes. Through various *in vitro* and *in vivo* approaches, we established a link between the circulating levels of these biomarkers, lipoprotein metabolism abnormalities, and CV risk in T2D. We were also able to study the impact of different treatments on their plasma concentrations. Hence, these new biomarkers have revealed novel mechanisms of atherogenic dyslipidemia and highlighted the central role of MGO-induced stress in lipoprotein metabolism, paving the way for a more precise assessment of the CV risk associated with T2D.