

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par

**Hugo MILLET**

**Étude du potentiel arythmogène des canaux sodiques TTX-S  
cardiaques par une approche de photopharmacologie innovante**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 3 Octobre 2025

Unité de recherche : L'institut du thorax, INSERM UMR1087, CNRS UMR 6291, Nantes Université

## Rapporteurs avant soutenance :

Stéphanie BARRÈRE-LEMAIRE

Directeur de Recherche, Université de Montpellier

Evelyne BENOIT

Chargé de Recherche, Université Paris-Saclay

## Composition du Jury :

Président :

Prénom Nom

Fonction et établissement d'exercice

Examineurs :

Isabelle BARÓ

Directeur de Recherche, Nantes Université

Pietro MESIRCA

Chargé de Recherche, Université de Montpellier

Alexandre MOUROT

Directeur de Recherche, ESPCI Paris

Dir. de thèse :

Michel DE WAARD

Directeur de Recherche, Nantes Université

Co-enc. de thèse :

Jérôme MONTNACH

Chargé de Recherche, Nantes Université

**Titre :** Etude du potentiel arythmogène des canaux sodiques TTX-S cardiaques par une approche de photopharmacologie innovante

**Mots clés :** Arythmies, Canaux sodiques, Isoformes TTX-S, Peptide de venin, Photopharmacologie

**Résumé :** Les arythmies cardiaques représentent un enjeu majeur de santé publique, souvent liées à des dysfonctionnements des canaux ioniques. Mon projet de thèse s'intéresse particulièrement aux canaux sodiques voltage-dépendants exprimés dans le cœur, notamment aux isoformes sensibles à la tétrodotoxine (TTX-S). Bien que leur expression soit minoritaire par rapport à Nav1.5, leurs rôles dans l'émergence d'arythmies restent mal compris. Mon objectif est d'identifier les isoformes impliquées dans ces troubles et de mieux comprendre leurs fonctions aux différentes échelles du vivant. Pour cela, j'utilise des peptides issus de venins d'animaux, qui présentent une affinité et une sélectivité

remarquable pour certaines isoformes, afin de les cibler de manière précise. Une partie de mon projet vise également à développer des approches de photopharmacologie pour contrôler au niveau spatio-temporel l'activité de ces peptides. Ces outils innovants me permettent d'explorer l'impact fonctionnel de ces canaux dans des modèles cellulaires, tissulaires et animaux. En combinant approches pharmacologiques et photopharmacologie, cette recherche vise à éclairer les mécanismes moléculaires des arythmies et à poser les bases du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées, plus efficaces et présentant moins d'effets secondaires que les traitements actuels

**Title :** Innovative photopharmacological approach to investigate implication of TTX-S cardiac sodium channels in arrhythmias

**Keywords :** Arrhythmias, Sodium channels, TTX-S isoforms, Venom-derived peptide,

Photopharmacology

**Abstract :** Cardiac arrhythmias represent a major public health issue, often linked to ion channel dysfunction. My thesis project focuses on voltage-gated sodium channels expressed in the heart, in particular tetrodotoxin-sensitive isoforms (TTX-S). Although their expression is in the minority compared with Nav1.5, their role in the emergence of arrhythmias remains unclear. My aim is to identify the isoforms involved in these disorders and to better understand their function at different scales of life. To this end, I am using peptides derived from animal venoms, which have remarkable affinity and selectivity for specific isoforms, to target them precisely.

Part of my project also aims to develop photopharmacological approaches allowing spatio-temporal control of peptides activities. These innovative tools will enable me to explore the functional impact of these channels in cellular, tissue and animal models. By combining pharmacological approaches and photopharmacology, this research aims to shed light on the molecular mechanisms of arrhythmias and pave the way for the development of new targeted therapeutic strategies, more effective and with fewer side effects than current treatments.