

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Médecine

Par

**Romain Capoulade**

## **Physiopathology of Valvular Heart Diseases**

« Sous-titre des travaux »

**Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 11 janvier 2024**

**Unité de recherche : L'institut du Thorax, Inserm UMR 1087, CRNS 6291**

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Hélène ELTCHANINOFF	Professeure, Université de Rouen
David SMADJA	Professeur, Université Paris Cité
Stéphane ZAFFRAN	DR, INSERM, Université Aix Marseille

### **Composition du Jury :**

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice	(6)
Examineurs :	Giuseppina CALIGIURI	DR, INSERM, Université Paris Cité	
	Jean-Jacques SCHOTT	DR, INSERM, Université de Nantes	

**Titre :** Physiopathologies des Maladies Valvulaires Cardiaques

**Mots clés :** maladies valvulaires cardiaques ; prolapsus valvulaire mitral ; rétrécissement aortique calcifié ; dégénérescence des bioprothèses

**Résumé :** Mon programme de recherche développé à l'Institut du Thorax dans l'équipe 1 "Génétique Humaine" est dédié à l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des maladies valvulaires cardiaques, avec l'objectif d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques. En effet, il n'existe actuellement aucun traitement médical pour ces maladies et la seule option pour les patients est de subir une opération à cœur ouvert pour remplacer la valve malade. Ce traitement invasif de ces pathologies potentiellement mortelles n'est pas curatif et présente plusieurs inconvénients. Je développe actuellement trois projets principaux : i) l'étude des mécanismes physiopathologiques liés au développement du prolapsus de la valve mitrale,

ii) l'étude du rôle de PCSK9 dans les mécanismes physiopathologiques conduisant au rétrécissement aortique calcifié, et iii) l'étude des mécanismes liés au développement de la dégénérescence structurelle des prothèses valvulaires biologiques.

Ce programme de recherche a pour ambition d'améliorer notre connaissance des mécanismes physiopathologiques conduisant aux maladies valvulaires cardiaques, puis d'identifier des cibles thérapeutiques. Le développement de thérapies pharmacologiques pour ces maladies modifierait complètement le paradigme lié à la gestion et au traitement de la population croissante de patients atteints de maladies valvulaires.

**Title:** Physiopathology of Valvular Heart Diseases

**Keywords:** valvular heart diseases; mitral valve prolapse; aortic valve stenosis; bioprosthetic valve degeneration

**Abstract:** My research program developed at the *Institut du Thorax* in the team 1 "Human Genetics" is dedicated to the study of the pathophysiological mechanisms involved in the development of valvular heart diseases, with the objective to identify potential therapeutic targets. Indeed, there is currently no medical treatment for these diseases and the only option for the patients is to undergo an open-heart surgery to replace the diseased valve. This invasive treatment of these life-threatening pathologies is not curative and comes with several drawbacks. I am currently developing three main projects: i) the study of the pathophysiological mechanisms related to the development of mitral valve prolapse,

ii) the study of the role of PCSK9 in the pathophysiological mechanisms leading to calcific aortic valve stenosis, and iii) the study of the mechanisms related to the development of the structural biological prosthetic valve degeneration.

This research program has the ambition to improve our knowledge of the pathophysiological mechanisms leading to valvular heart diseases, and then identify therapeutic targets. The development of pharmacological therapies for these diseases would completely modify the paradigm related to the management and treatment of the growing population with valve diseases.