



Anh Tuan Ton

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

SOUTENANCE DE THÈSE

Mercredi, 19 décembre 2018
à 14h00

Salle C-1890 (auditorium)
Institut de cardiologie de Montréal

**Le rôle du système rénine-angiotensine et de la différence liée au sexe
dans la prévalence à la fibrillation auriculaire chez la souris**

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : Gaétan Mayer

Directrice : Céline Fiset

Codirectrice : Anique Ducharme

Membre du jury : Lucie Parent

Examineur externe : Éric Rousseau

Représ. de la doyenne de la FESP: Daniel Curnier

Résumé :

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque soutenue la plus fréquente mondialement. En effet, elle touche 1 à 2 % de la population générale et augmente jusqu'à 10% chez les personnes âgées de plus de 80 ans. En plus d'être une importante source de complications cardiovasculaires, de morbidité et de mortalité, elle représente plus de 33 % des hospitalisations liées à des troubles cardiovasculaires. Plusieurs facteurs de risque peuvent entraîner la FA, tels que le sexe masculin et l'âge, mais également des conditions cliniques comme l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, le diabète et l'exercice physique d'endurance.

De ce fait, cette thèse porte sur l'association entre le système rénine angiotensine, le sexe masculin et la prévalence à la fibrillation auriculaire. Des expériences au niveau cellulaire et moléculaire ont été effectuées dans le but d'étudier le remodelage électrophysiologique et structurel impliqué dans le développement de la fibrillation auriculaire.

Les résultats démontrent qu'une surexpression spécifique au niveau cardiaque des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II cause une diminution de l'expression des courants Na⁺ et des connexines 40 perturbant ainsi la conduction auriculaire. Parallèlement, les souris mâles sont deux fois plus susceptibles aux événements de fibrillation auriculaire que les femelles et cette prévalence est associée à une plus faible expression de connexines 40. Par contre, suite à la castration, le nombre d'événements de fibrillation ainsi que l'expression génique de connexines 40 atteignent des niveaux similaires à ceux retrouvés chez les souris femelles, confirmant la contribution des androgènes dans la genèse de la FA.

En somme, cette baisse de vitesse de conduction, causée par une diminution de connexines 40, entraîne une augmentation du risque de fibrillation auriculaire via l'apparition de foyers d'activités ectopiques et de phénomènes de réentrées. De plus, nous avons démontré que les androgènes jouent un rôle majeur dans la diminution de l'expression des connexines 40 et qu'elle est associée à la plus haute prévalence de fibrillation auriculaire observée chez les hommes. Nos résultats tendent à prouver que l'on pourrait développer des thérapies spécifiques au sexe ou à certains mécanismes impliqués dans le déclenchement de la fibrillation auriculaire.

Publications :

Ton AT, Huynh F, Paradis P, Nemer M and Fiset C. Atrial Electrical Remodeling in Mice with Cardiac Specific Overexpression of Angiotensin II Type 1 Receptor (en préparation).

Ton AT, Huynh F, Ducharme A and Fiset C. Androgen Increases Atrial Fibrillation Susceptibility in Male Mouse Through Connexin 40 Remodeling (en préparation).

Tadros R, **Ton AT**, Fiset C, Nattel S. Sex Differences in Cardiac Electrophysiology and Clinical Arrhythmias : Epidemiology, Therapeutics, and Mechanisms. Can J Cardiol. 2014 Jul;30(7):783-92. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.032. Epub 2014 Mar 28.