



SOUTENANCE DE THÈSE



VALÉRIE LONG

Contribution du remodelage électrique, structurel et contractile du nœud sinusal et des oreillettes dans la survenue des arythmies supraventriculaires associées à la grossesse

Mercredi, 21 août 2024 à 14 h 30

Salle C-1890 - Auditorium de l'Institut de cardiologie de Montréal

JURY DE THÈSE	
Présidente-rapporteuse : Lucie Parent	Membre du jury : Rafik Tadros
Directrice : Céline Fiset	Examineur externe : Mohamed Boutjdir
Représentante des ESP : Marie Lordkipanidzé	

RÉSUMÉ

Afin de subvenir aux besoins et au bon développement du fœtus, la femme enceinte subit de nombreux changements cardiovasculaires. Notamment, la grossesse cause une accélération significative de la fréquence cardiaque au repos, créant ainsi un environnement arythmogène. Les arythmies supraventriculaires sont les arythmies cardiaques les plus fréquentes pendant la grossesse. Les femmes peuvent développer des arythmies de novo, tandis que d'autres peuvent voir leurs arythmies préexistantes exacerbées pendant leur grossesse. Bien que les arythmies supraventriculaires puissent compromettre la santé de la mère et du fœtus, les mécanismes qui en sont responsables restent à être explorés. Puisque les arythmies supraventriculaires peuvent être d'origine sinusale et auriculaire, l'objectif principal de cette thèse était de déterminer la contribution du remodelage du nœud sinusal et des oreillettes dans la survenue de ces arythmies.

Depuis près de 20 ans, le laboratoire s'est intéressé aux mécanismes sous-jacents à l'accélération de la fréquence cardiaque associée à la grossesse. Plus précisément, le rôle des courants ioniques responsables de la dépolarisation diastolique et de la dépolarisation principale du potentiel d'action spontané du nœud sinusal ont été étudiés. Toutefois, bien que les courants ioniques responsables de la phase de repolarisation sont tout aussi importants dans l'automatisme cardiaque, le remodelage des courants K⁺ par la grossesse n'a pas encore été étudié. Ainsi, la première étude de cette thèse avait pour but d'examiner la contribution du courant potassique activé par l'acétylcholine (IKACH) dans l'accélération de l'automatisme cardiaque pendant la grossesse. Sachant que le remodelage des oreillettes peut également contribuer au développement d'arythmies supraventriculaires, le but de la deuxième étude était d'explorer le remodelage électrique, structurel et contractile des oreillettes pendant la grossesse. Afin de répondre aux objectifs de cette thèse, une analyse détaillée a été réalisée in vivo, sur les tissus et/ou les cellules isolées du nœud sinusal et des oreillettes de souris femelles non-gestantes et gestantes.

Dans la première étude, nous avons montré que la fonction de IKACH, l'expression d'une des sous-unités formant le canal ionique (Kir3.1/Kcnj3) et l'expression du récepteur muscarinique de type 2 (M2R) sont diminuées dans le nœud sinusal de souris gestantes. En accord avec ces changements, des études cellulaires et in vivo ont montré que la réponse du nœud sinusal aux agents muscariniques est réduite pendant la grossesse. Les résultats de cette étude suggèrent que la réduction de IKACH contribue à l'accélération de la fréquence cardiaque pendant la grossesse.

Dans la seconde étude, nous avons démontré que les oreillettes de souris gestantes subissent une hypertrophie physiologique, en plus d'une augmentation de leur fonction contractile. Cette augmentation de contraction est expliquée par 1) un remodelage des unités contractiles cellulaires, soit les sarcomères, et 2) un prolongement de la durée du potentiel d'action auriculaire expliqué par la réduction du courant potassique transitoire sortant indépendant du Ca²⁺ (I_{to}) et de l'expression de son canal potassique KV4.3 (Kcnd3). Par ailleurs, des contractions spontanées et des relâches spontanées de Ca²⁺ diastoliques sont plus fréquemment observés dans les oreillettes de souris gestantes. Ce remodelage structurel, contractile et électrique des oreillettes crée un environnement favorable au développement d'arythmies supraventriculaires pendant la grossesse.

Ces études permettent une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires responsables du remodelage du nœud sinusal et des oreillettes causés par la grossesse. Les nouvelles connaissances acquises dans ces études sont d'une grande importance pour la santé des femmes et, à terme, pourraient permettre d'améliorer la gestion des arythmies induites par la grossesse. De nos jours, ce sujet de recherche est encore plus essentiel, considérant l'âge maternel avancé et la présence de comorbidités chez les femmes enceintes, des facteurs de risque supplémentaires d'arythmies cardiaques.

PUBLICATIONS DURANT LE DOCTORAT

1. **Long V**, Motok B, Leblanc E, Pyle G, Fiset C. Arrhythmogenic atrial remodeling during pregnancy in mice. *Heart Rhythm*. 2024. (article accepté avec révision).
2. **Long V**, El Gebeily G, Leblanc E, Senhadji M, Fiset C. Cardiac automaticity is modulated by IKACH in sinoatrial node during pregnancy. *Cardiovasc Res*. 2024. (article sous presse).
3. Thibault S, **Long V**, Fiset C. Higher Na⁺-Ca²⁺ exchanger function and triggered activity contribute to male predisposition to atrial fibrillation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10724.
4. Desrosiers A, Derbali RM, Hassine S, Berdugo J, **Long V**, Lauzon D, De Guire V, Fiset C, DesGroseillers L, Leblond Chain J, Vallée-Bélisle A. Programmable, self-regulated molecular carrier for precise, sustained drug delivery. *Nat Comm*. 2022;13(1):6504.
5. **Long V**, Mathieu S, Fiset C. The pregnancy-induced increased heart rate is independent of thyroid hormones. *Heart Rhythm O2*. 2021;2:168-173.
6. **Long V**, Fiset C. Contribution of estrogen to the pregnancy-induced increase in cardiac automaticity. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;147:27-34.