



Sophie Mathieu

« Les mécanismes sous-jacents aux effets pathologiques cardiaques de l'angiotensine II dans le remodelage électrique et contractile entre les sexes »

Lundi, 21 septembre 2015

à 9h00, salle C-1890 – Auditorium Jean-Parisien

Institut de cardiologie de Montréal

5000 rue Bélanger Est, Montréal

Jury de thèse

Président-rapporteur : Huy Ong

Directrice : Céline Fiset

Membre du jury : Michèle Brochu

Examineur externe : Susan Howlett

Représentant du doyen de la FESP : à confirmer

Résumé

- L'insuffisance cardiaque (IC) est associée à un taux de mortalité et d'hospitalisations élevé causant un fardeau économique important. Les deux causes majeures de décès de l'IC sont les arythmies ventriculaires létales et les sidérations myocardiques. Il est maintenant reconnu que l'angiotensine II (ANGII) est l'un des principaux médiateurs de l'IC. Ses effets délétères découlent de l'activation du récepteur de type 1 de l'ANGII (AT1) et entraînent le développement d'hypertrophie. Toutefois, son rôle dans la genèse d'arythmies demeure incompris. De ce fait, l'étude des mécanismes électriques et contractiles sous-jacents aux effets pathologiques de l'ANGII s'avère essentielle afin de mieux comprendre et soigner cette pathologie.
- Il est souvent perçu que les femmes sont protégées envers les maladies cardiovasculaires. Cependant, le nombre total de femmes décédant d'IC est plus grand que le nombre d'hommes. Également, l'impact des facteurs de risque diffère entre chaque sexe. Ces différences existent, mais les mécanismes sous-jacents sont encore peu connus. De plus, les femmes reçoivent fréquemment un diagnostic ou un traitement inapproprié en raison d'un manque d'information sur les différences entre les sexes dans la manifestation d'une pathologie. Ce manque de données peut découler du fait que les sujets de sexe féminin sont souvent sous-représentés dans les essais cliniques ou la recherche fondamentale ce qui a grandement limité l'avancement de nos connaissances sur ~50 % de la population. Ainsi, il semble plus que nécessaire d'approfondir notre compréhension des différences entre les sexes, notamment dans la progression de l'IC.
- L'utilisation d'un modèle de souris transgénique surexprimant le récepteur AT1 (souris AT1R) a permis d'étudier les changements électriques, structurels et contractiles avant et après le développement d'hypertrophie. Premièrement, chez les souris AT1R mâles, un ralentissement de la conduction ventriculaire a été observé indépendamment de l'hypertrophie. Ce résultat était expliqué par une réduction de la densité du courant Na^+ , mais pas de l'expression du canal. Ensuite, le rôle des protéines kinases C (PKC) dans la régulation du canal Na^+ par l'ANGII a été exploré. Les évidences ont suggéré que la PKC α était responsable de la diminution du courant Na^+ chez les souris AT1R mâles et dans les cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches induites pluripotentes (hiPSC-CM) en réponse à un traitement chronique à l'ANGII. Ensuite, les différences entre les sexes ont été comparées chez la souris AT1R. Une plus grande mortalité a été constatée chez les femelles AT1R suggérant qu'elles sont plus sensibles à la surexpression de AT1R. Le remodelage électrique ventriculaire a donc été comparé entre les souris AT1R des deux sexes. Les courants ioniques étaient altérés de façon similaire entre les sexes excluant ainsi leur implication dans la mortalité plus élevée chez les femelles. Ensuite, l'homéostasie calcique et la fonction cardiaque ont été étudiées. Il a été démontré que les femelles développaient une hypertrophie et une dilatation ventriculaire plus sévère que les mâles. De plus, les femelles AT1R avaient de petits transitoires calciques, une extrusion du Ca^{2+} plus lente ainsi qu'une augmentation de la fréquence des étincelles Ca^{2+} pouvant participer à des troubles contractiles et à la venue de post-dépolarisations précoces.
- En conclusion, l'ANGII est impliquée dans le remodelage électrique, structurel et calcique associé à l'émergence de l'IC. De surcroît, ces altérations affectent plus sévèrement les femelles soulignant la présence de différences entre les sexes dans le développement de l'IC.

Publications durant le doctorat :

- El Khoury N, **Mathieu S***, Marger L, Ross J, El Gebeily G, Ethier N, Fiset C. *Upregulation of the hyperpolarization Activated Current Increases Pacemaker Activity of the Sino-Atrial Node and Heart Rate during Pregnancy in Mice*, *Circulation*, 2013; 127(20):2009-2020.
- El Khoury N, **Mathieu S**, Fiset C. *Interleukin-1 Modulates Cardiac L-type Calcium Channel via PKC Signalling Pathways in Mice*. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289(32):21896-908.
- El Gebeily G, El Khoury N, **Mathieu S***, Brouillette J, Fiset C. *Estrogen Receptor α Regulates the Transient Outward K^+ Current in the Mouse Heart*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015; 20(86):85-94.
- **Mathieu S**, El Khoury N, Rivard K, Paradis P, Nemer M, Fiset C. *Reduction in Na^+ current by Angiotensin II is mediated by PKC α in mouse and human iPSC-cardiomyocytes*, *Heart Rhythm*, 2015. (accepté)
- **Mathieu S**, Rivard K, El Khoury N, Paradis P, Nemer M, Fiset C. *Female Mice Display More Severe Alterations in Ca^{2+} Homeostasis with Cardiac Overexpression of the Angiotensin II Type 1 Receptor*, *Circ. Heart Fail.*, 2015. (soumis)

*co-première auteure