

Un Traitement par un Antagoniste du récepteur minéralocorticoïde permet-t-il de limiter une aggravation de l'Insuffisance Cardiaque à fraction d'éjection préservée suite à l'Ovariectomie de souris en Syndrome Métabolique ? (TRAGICO-SMet)

Does the Treatment with a mineralocorticoid Receptor Antagonist limits an aggravation of diastolic heart failure after Oophorectomy of mice with Metabolic Syndrome? (TRAGICO-MetS)

Unité de recherche / Research Unit

INSERM UMR 1096 EnVI

Université de Rouen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

Nous nous intéressons à la maladie cardiaque la plus répandue chez les femmes : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFep) dont le caractère douloureux se révèle à l'effort ou en situation de fatigue, qui est associée à un risque accru de décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque et d'infarctus, pour laquelle il n'existe pas de traitement thérapeutique reconnu, et qui peut évoluer vers une insuffisance cardiaque systolique à fraction d'éjection réduite. La prévalence de l'ICFep est élevée (> 40%) chez les patients en syndrome métabolique (SMet) présentant au moins 3 des 5 critères suivant : obésité, hypertension artérielle, hyperglycémie à jeun, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie. Chez les femmes en SMet ou non, la protection endothéliale attribuée aux œstrogènes disparaît après la ménopause, contribuant possiblement à une aggravation du risque cardiovasculaire et de l'ICFep.

Ces dernières années, des études cliniques ont suggéré que les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (ARM) à l'aldostérone constituent un espoir thérapeutique (Pfeffer et al. Circulation 2015, PMID 25406305). Dans un modèle de souris femelles obèses en SMet suite à l'administration d'un régime riche en graisses, nous souhaitons caractériser l'aggravation de l'ICFep liée à la transition de la ménopause post-ovariectomie, et évaluer l'efficacité d'un ARM pour limiter la progression de la maladie. Le projet repose sur des explorations cardiovasculaires et d'aptitude à l'exercice (échographie, IRM, tapis de course en télémétrie pression, cathétérisme intraventriculaire, artériographie), avant des analyses histologiques et moléculaires, puis s'ouvrira à des collaborations internationales impliquant le doctorant (valves aortiques avec la Dr Lopez-Andrés, NavarraBiomed Pampelune Espagne ; tissu adipeux avec le Dr Caprio, Institut San-Rafaele-Roma, Italie ; micro-ARN tissulaires et circulant avec la Pr Davies, Institut for Medical Science, Glasgow, RU).

We are interested in the most common heart disease in women: heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), the painful feature of which is revealed during exertion or tiredness. There is no recognized therapeutic treatment for HFpEF, which is associated with increased risks of acute decompensation of heart failure and infarction, and may progress to systolic heart failure with reduced ejection fraction. The prevalence of HFpEF is especially high (> 40%) in patients with metabolic syndrome (MetS) presenting at least 3 out of 5 of the following criteria: obesity, hypertension, fasting hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia. In women without or with MetS, the endothelial protection assigned to estrogens disappears after menopause, rendering them at risk of worsening cardiovascular function (and on the other hand, the incidence of MetS increases after the menopause).

In the recent years, clinical studies have suggested that the aldosterone Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs) might offer therapeutic hope (Pfeffer et al. Circulation 2015, PMID 25406305). In a model of obese female mice with MetS, after being fed a High Fat Diet, we wish to characterize the worsening of HFpEF linked to the post-menopausal condition after ovariectomy, and to assess MRA ability to limit the progression of the disease. The project is based on explorations of cardiovascular function and of exercise capacity (ultrasound, MRI, treadmill with pressure telemetry, intraventricular catheterization, arteriography) before histological and molecular analyzes. The project will be open up to international collaborations involving the doctoral student (about aortic valves with Dr Lopez-Andrés, NavarraBiomed Pamplona Spain; about adipose tissue with Dr Caprio, Institut San-Rafaele-Roma, Italy; about tissue micro-RNA and circulating with Pr Davies, Institute for Medical Science, Glasgow, UK).

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Au plan théorique, le candidat possédera des connaissances quant aux fonctions de l'aldostérone et du récepteur minéralocorticoïde dans le cœur, les vaisseaux, le tissu gras et le rein. Il aura des notions d'endocrinologie du système rénine-angiotensine-aldostérone, des connaissances concernant l'insuffisance cardiaque, notamment dans sa forme à fraction d'éjection préservée (ICFep) et concernant le syndrome métabolique. Au plan pratique, les aptitudes suivantes sont requises : i) analyses fonctionnelle in vivo en échocardiographie et pléthysmographie, ii) mesures métaboliques in vivo de sensibilité au glucose et à l'insuline, iii) mesures in vivo et analyse des vaisseaux rétiniens en fond d'œil, iv) épreuve d'effort chez les souris sur tapis de course, v) suivi des animaux dans un protocole de longue durée (habilitation à l'expérimentation animale niveau 2), vi) prélèvements d'organes (cœur, rein, tissu adipeux), vii) immuno-histologie et analyse d'images.

Theoretically, the candidate will have knowledge about the functions of aldosterone and its mineralocorticoid receptor in heart, vessels, adipose tissue and kidney. He will have notions of endocrinology of the renin-angiotensin-aldosterone system, knowledge concerning heart failure, notably heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and concerning the metabolic syndrome.

In practice, the following skills are required: i) in vivo functional analyzes by echocardiography and plethysmography, ii) in vivo metabolic measurements of glucose and insulin sensitivity, iii) in vivo measurements and analysis fundus retinal vasculature, iv) measurement of exercise capacity in mice on treadmill, v) monitoring of animals in a long-term protocol (authorization for animal experimentation, level-2) vi) organ collection (heart, kidney, adipose tissue), vii) immuno-histology and image analysis.

Contacts

OUVRARD-PASCAUD Antoine

antoine.ouvrard-pascaud@univ-rouen.fr

02 35 14 83 66 ou 06 62 02 43 15