Avis de Soutenance

Monsieur Baptiste MAILLE

Biologie-Santé: Biochimie structurale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Adénosine et récepteurs à l'adénosine : implications dans la fibrillation atriale

dirigés par Monsieur Régis GUIEU

Soutenance prévue le ***jeudi 05 octobre 2023*** à 16h30
Lieu : Faculté de pharmacie
Salle : C2VN - de conférence

Composition du jury proposé

M. Régis GUIEU	C2VN - Aix Marseille université	Directeur de thèse
M. Antoine DA COSTA	Faculté de Medecine, Université Jean Monnet, Saint-Etienne	Rapporteur
M. Jean-jacques RISSO	Equipe Résidente de Recherche Subaquatique Opérationnelle, Toulon – Université Lyon I	Rapporteur
M. Jean-Eric BLATTEAU	IRBA	Examinateur
M. Jean-Claude DEHARO	C2VN - Aix Marseille université	Président
Mme Giovanna MOTTOLA-GHIGO	C2VN - Aix Marseille université	Examinatrice

Mots-clés : adenosine,fibrillation atriale,récepteurs de l'adénosine,arythmies cardiaque,

Résumé :

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie Cardiaque la plus fréquente dans le monde. La clé pour développer et inventer des thérapeutiques innovantes pour limiter la récurrence des épisodes de FA et la progression vers la FA persistante, est de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents de la survenue de FA. Parmi les mécanismes moléculaires sous-jacents, l'implication du système adénosinergique dans la survenue de FA est suspectée. En effet, plusieurs éléments dans la littérature font suspecter que l'augmentation de la concentration sanguine en adénosine et le remodelage des récepteurs de l'adénosine peuvent être impliquée dans la physiopathologie de la FA. Dans une première étude, nous avons montré que la survenue de FA était associée à une augmentation importante de la concentration en adénosine dans les oreillettes qui se normalise après le retour en rythme sinusal. Dans une deuxième étude, nous avons montré que la survenue d'une FA en post-opératoire de chirurgie cardiaque était associée à une augmentation de la concentration centrale en adénosine et à une hyperexpression des récepteurs A2AR et A2BR, particulièrement dans l'oreillette gauche, Enfin dans une revue de la littérature nous avons détaillé les potentiels effets pro-arythmogène de l'adénosine. L'activation des récepteurs de l'adénosine

semblent effectivement favoriser la survenue de FA par différents mécanismes. Elle entraine notamment le raccourcissement de la durée des potentiels d'action ainsi qu'une hyperpolarisation du potentiel de repos atrial. Elle peut favoriser la survenue de post-dépolarisations tardives. Enfin, elle interagie avec la régulation de la fibrose atriale et du système nerveux autonome. Malgré tout cela, il persiste encore la question de savoir si ces modifications du système adénosinergique sont une cause ou une conséquence de la FA.

Résumé

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie Cardiaque la plus fréquente dans le monde. La clé pour développer et inventer des thérapeutiques innovantes pour limiter la récurrence des épisodes de FA et la progression vers la FA persistante, est de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents de la survenue de FA. Parmi les mécanismes moléculaires sous-jacents, l'implication du système adénosinergique dans la survenue de FA est suspectée. En effet, plusieurs éléments dans la littérature font suspecter que l'augmentation de la concentration sanguine en adénosine et le remodelage des récepteurs de l'adénosine peuvent être impliquée dans la physiopathologie de la FA.

Dans une première étude, nous avons montré que la survenue de FA était associée à une augmentation importante de la concentration en adénosine dans les oreillettes qui se normalise après le retour en rythme sinusal. Dans une deuxième étude, nous avons montré que la survenue d'une FA en post-opératoire de chirurgie cardiaque était associée à une augmentation de la concentration centrale en adénosine et à une hyperexpression des récepteurs A2AR et A2BR, particulièrement dans l'oreillette gauche, Enfin dans une revue de la littérature nous avons détaillé les potentiels effets pro-arythmogène de l'adénosine.

L'activation des récepteurs de l'adénosine semblent effectivement favoriser la survenue de FA par différents mécanismes. Elle entraine notamment le raccourcissement de la durée des potentiels d'action ainsi qu'une hyperpolarisation du potentiel de repos atrial. Elle peut favoriser la survenue de post-dépolarisations tardives. Enfin, elle interagie avec la régulation de la fibrose atriale et du système nerveux autonome. Malgré tout cela, il persiste encore la question de savoir si ces modifications du système adénosinergique sont une cause ou une conséquence de la FA.

Mots clés : Adénosine ; récepteurs à l'adénosine ; Fibrillation atriale ; arythmies cardiaques

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in the world. Because the key of developing innovative therapies to limit the onset and the progression of AF is to fully understand the underlying molecular mechanisms of AF,

Among these molecular mechanisms, the implication of the adenosinergic system in AF grew up since the accumulation of experimental data suggests that the increase of adenosine blood level and the remodeling expression of the adenosine receptors might be part of the AF pathophysiology.

In a first study, we found that the occurrence of AF was associated with a strong increase of blood adenosine concentration in the atrium, which normalized in sinus rhythm. In a second study, we found that peri-operative AF was associated high blood adenosine concentration and high A2AR and A2BR expression, especially in the left atrium, in patients with structural heart disease, who underwent cardiac surgery. Furthermore we observed a correlation between adenosine receptors production evaluated on PBMC and those in left and right atrium. In a third narrative review, we focused on the arrhythmogenic effects of adenosine and concludes with the association between AF risk factors and the adenosinergic system disturbance.

Adenosine receptors activation can lead to AF through several mechanisms including shortening of the action potential duration and effective refractory period, hyperpolarization of the resting membrane potential, enhancement of delayed after depolarization and modulations of the atrial fibrosis and the autonomic nervous system. Question remains about the adenosine release and the adenosine receptors activation whether it would be a cause or consequence of AF.

Keywords : Adenosine; Adenosine receptors; Atrial fibrillation; Arrhythmia