

Est-ce que le genre influence la tolérance myocardique à l'ischémie-reperfusion dans un modèle de rat prédiabétique ?

Natacha Fourny, Carole Lan, Monique Bernard and Martine Desrois

Aix-Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France

Objectifs : Le prédiabète est un facteur de risque de diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde [1, 2]. Cependant peu d'études explorent les effets du genre dans ce contexte. L'objectif de cette étude a été de comparer les effets d'un régime riche en graisse et en sucre (HFS) sur la sensibilité du myocarde à un épisode d'ischémie-reperfusion chez des rats mâles et femelles.

Matériels et méthodes : Pendant cinq mois, des rats Wistar mâles et femelles ont reçu un régime HFS (M-HFS et F-HFS) ou standard (M-CTRL et F-CTRL). Ensuite, des expériences *ex vivo* sur le modèle du cœur isolé perfusé ont été réalisées afin d'évaluer la tolérance à un épisode d'ischémie-reperfusion. Les cœurs ont été perfusés avec un tampon physiologique contenant du palmitate pendant 24 minutes, avant de subir une ischémie à faible flux et une reperfusion de 32 minutes chacune. Le métabolisme énergétique (ATP, PCr, Pi) et le pH intracellulaire ont été mesurés pendant tout le protocole à l'aide de la SRM du phosphore-31, en simultané avec la mesure de la fonction cardiaque. A la fin des expériences, les cœurs ont été conservés à -80°C pour des analyses biochimiques ultérieures.

Résultats : Après cinq mois, le régime HFS a induit une prise de poids uniquement chez les M-HFS vs. M-CTRL, mais pas chez les F-HFS vs. F-CTRL. Le pourcentage de masse grasse est significativement augmenté chez les M-HFS et F-HFS vs. leurs CTRL respectifs. Dans les deux sexes, une intolérance au glucose et une hyperglycémie modérée à jeun a été observée avec le régime HFS (vs. CTRL respectifs), avec une intolérance au glucose plus marquée chez les F-HFS vs. M-HFS. Le ratio poids du cœur / longueur du tibia, utilisé comme marqueur d'hypertrophie cardiaque, est augmenté uniquement chez les M-HFS vs. M-CTRL. *Ex vivo*, le régime HFS n'a pas induit d'altérations de la fonction cardiaque et du métabolisme énergétique en conditions basales. Cependant à la reperfusion, une altération de la fonction cardiaque et du métabolisme énergétique (ATP et PCr) a été observée chez les mâles et femelles HFS (vs. CTRL respectifs), sans effet du sexe. Afin d'approfondir les mécanismes impliqués dans les altérations induites par le régime HFS, nous étudierons dans les cœurs le pourcentage en eau, le stress oxydant (MDA), la fonction mitochondriale (citrate synthase) et la fonction endothéliale (voie du NO).

Conclusion : Cinq mois de régime HFS a induit le développement d'un prédiabète chez des femelles et des mâles Wistar, avec des différences entre les sexes concernant la tolérance au glucose et l'hypertrophie cardiaque. Le régime HFS a également diminué la tolérance myocardique à un épisode d'ischémie-reperfusion, sans effet du sexe.

Références : [1] Grundy S.M., *Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk*, J Am Coll Cardiol 2012;59: 635-43. [2] Huang D., et al., *Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes*, Biomed Res Int 2017;2017:7839101.