

## UN TRAITEMENT AU LOSARTAN DIMINUE LA TAILLE DE L'INFARCTUS ET LE PROCESSUS APOPTOTIQUE OBSERVÉ DANS LE CA3 APRÈS UNE ISCHÉMIE MYOCARDIQUE

Allard C, Hale T, Wann BP, de Blois D, Rousseau G.  
Université de Montréal, Département de pharmacologie, Montréal, Québec.

L'hypertension artérielle constitue un facteur de risque pour l'infarctus du myocarde. Des données préliminaires nous indiquent qu'une réduction de la pression artérielle moyenne (PAM) par le losartan permet de diminuer significativement les dommages causés par une ischémie myocardique. Récemment, nous avons démontré que l'infarctus du myocarde provoquait une mort cellulaire par apoptose dans certaines régions du système limbique, phénomène associé à la dépression post-infarctus. **Objectif:** Le but de cette étude est de démontrer l'effet de l'hypertension, diminuée ou non par le losartan, sur l'apoptose observée dans le système limbique après un infarctus du myocarde.

**Méthode:** L'infarctus (IM) a été provoqué par une occlusion de 40 minutes de l'artère coronaire descendante gauche suivie d'une reperfusion de 72 heures chez des rats SHR (spontanément hypertendus) anesthésiés qui ont été traités ou non auparavant avec le losartan (30mg/kg/jour) pendant 21 jours suivi d'un arrêt pour 10 jours. Deux groupes témoins, sans infarctus, traités ou non avec le losartan, ont été constitués. La pression artérielle et la taille de l'infarctus ont été évaluées. L'activité de la caspase-3, d'AKT et le rapport Bax/Bcl-2 ont été mesurés dans l'hippocampe (CA1, CA3, corps godronné) et l'amygdale (latérale et médiale).

**Résultats:** Le traitement préalable au losartan a diminué de façon chronique la PAM de 20% (171±6 vs 136±6 mm Hg) en plus d'inclure une diminution de la taille de l'infarctus de 30% (80±5 vs 56±6% de la zone à risque). Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes témoins dans les différents paramètres mesurés au niveau du système limbique. Des différences ont toutefois été retrouvées dans le CA3 entre les groupes IM pour le rapport Bax/Bcl-2 (IM: 649±270% IM traité: 282±25% de la valeur témoin) et l'activité d'AKT (anti-apoptotique; IM: 31±6% vs IM traité: 79±24% de la valeur témoin). L'activité de la caspase-3 n'était pas différente entre les groupes.

**Conclusion:** Un traitement préalable au losartan diminue la pression artérielle et la taille de l'infarctus chez les rats SHR. De plus, le losartan atténue les effets apoptotiques observés dans le CA3 après un infarctus du myocarde.

## INVESTIGATION NON-INVASIVE DE LA RÉPONSE AU STRESS OXYDATIF DANS LES CARDIOMYOCYTES VIVANTS PAR LA MESURE DU NAD(P)H

Aneba S<sup>1</sup>, Chorvat D Jr<sup>2</sup>, Comte B<sup>1</sup>, Chorvatova A<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Centre de recherche de CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Canada;  
<sup>2</sup>Centre International des Lasers, Bratislava, Slovaquie.

Des changements métaboliques en réponse à un stress oxydatif ont été suggérés comme une partie des mécanismes responsables des altérations cardiovasculaires lors de la gestation hypertensive. Cependant, les méthodes permettant l'étude des changements associés à des modifications du métabolisme oxydatif sont encore peu développées. Nous avons alors questionné les approches pour mesurer le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), un cofacteur essentiel dans le transport des électrons, qui est impliqué dans plusieurs réactions enzymatiques du métabolisme cellulaire: dans le cycle de glutathion via la glutathion réductase (GR), et/ou énergétique, le cycle de Krebs via l'isocitrate déshydrogénase NADP-dépendante. Le NADPH émettant une fluorescence à la suite d'une excitation UV, nous avons alors testé la possibilité d'examiner ses caractéristiques dans les cellules vivantes.

**Méthodes:** La spectroscopie à résolution temporelle est employée pour étudier les amplitudes et les durées de vie du NAD(P)H, suite à une excitation par un laser pulsatile (375 nm, 20 MHz), dans les cellules fraîchement isolées du ventricule gauche de rates qui ont été incubées avec différents agents pendant 30 min à 35°C.

**Résultats:** Afin d'étudier la réponse des cardiomyocytes au stress oxydant, nous avons utilisé les agents qui imitent un tel stress: le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 µM) et le 4-hydroxynonenal (HNE; 50 µM). Les deux agents ont diminué l'auto fluorescence des cardiomyocytes avec un maximum spectral à 456 nm, tout en induisant un rallongement spectral vers les longueurs d'ondes supérieures (vers le rouge). De façon intéressante, le pré-traitement des cellules avec la carmustine (inhibiteur de la GR; 100 µM) a provoqué (i) une augmentation de l'auto fluorescence en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (en accord avec une accumulation de NADPH), (ii) une diminution supplémentaire en présence de HNE (suggérant un mécanisme plus complexe).

**Conclusion:** Nos données montrent que la mesure de la durée de vie par spectroscopie à résolution temporelle est un outil puissant qui pourrait permettre d'étudier la dynamique quantitative du NAD(P)H et ainsi le rôle et le contrôle de l'équilibre redox NAD(P)<sup>+</sup>/NAD(P)H dans la cellule vivante. En perspective, cette technique va nous permettre de mieux comprendre les changements associés au stress oxydatif dans l'hypertension gestationnelle.

## MODULATION DU RÉCEPTEUR NATRIURÉTIQUE DE TYPE C PAR LE MONOXYDE D'AZOTE DANS LES CELLULES VASCULAIRES MUSCULAIRES LISSES

Arejian M, Anand-Srivastava M.  
Département de Physiologie, Université de Montréal.

**Objectif:** Le peptide natriurétique auriculaire (ANP), un membre de la famille des peptides natriurétiques, régule une variété de fonctions physiologiques en interagissant avec les récepteurs NPR-A/NPR-B et NPR-C. NPR-A/NPR-B possèdent une activité guanylate cyclase intrinsèque, alors que NPR-C est couplé à l'inhibition de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire des protéines G inhibitrices (Giα). Il a été démontré que plusieurs facteurs hormonaux, tels que l'angiotensine II (AngII), l'ANP, l'endothéline (ET-1) et la vasopressine (AVP) régulent NPR-C. Dans cette étude, nous avons examiné la modulation de NPR-C par le monoxyde d'azote (NO), molécule qui stimule la guanylate cyclase soluble (GCs), dans les cellules vasculaires musculaires lisses (CVML).

**Méthodes:** Les CVML provenant d'aorte de rats ont été privés de sérum pour une période de 3h, puis traitées avec du SNAP (100 µM), une molécule donneur de NO, à diverses périodes de temps. Les CVML ont également été incubées avec du SNAP en absence ou en présence de OGD, un inhibiteur de la GCs, pour une période de 24h. Les niveaux d'expression des protéines NPR-C, Giα-2, Giα-3 et des protéines de la famille des MAPK ont été déterminés par immunobuvardage de type Western en utilisant des anticorps spécifiques.

**Résultats:** Le traitement des CVML avec SNAP a diminué l'expression de NPR-C, Giα-2 et Giα-3 en fonction du temps avec une inhibition maximale de 25 à 35%. La diminution de l'expression de NPR-C par SNAP a précédé la baisse de l'expression des protéines Gi. De plus, OGD, inhibiteur de GCs, n'a pas affecté la diminution de l'expression de la protéine NPR-C et Gi. SNAP a également diminué le degré de phosphorylation des protéines de la famille des *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), comme celui de la *phospho-extracellular signal-regulated kinase* (p-ERK1/2), *c-Jun N-terminal kinase* (pJNK) et *phospho-P38 kinase* (pP38) dans les CVML. OGD n'a pas renversé la diminution de l'expression des protéines de la MAPK au niveau basal, suggérant que la diminution de l'expression des protéines NPR-C, Giα-2, Giα-3 et MAPK n'agit pas par un mécanisme GMPc-dépendant.

**Conclusion:** Ces résultats montrent que la diminution de l'expression de NPR-C et des protéines Gi induite par NO n'est pas contrôlée par un mécanisme GMPc-dépendant et pourrait impliquer la voie des MAPK.

## LE RÔLE DE L'ALDOSTÉRONE DANS L'ADAPTATION DES COURANTS POTASSIQUES À LA GESTATION DANS LES CARDIOMYOCYTES CHEZ LA RATE

Bassien-Capsa V, Chorvatova A.  
Centre de recherche de CHU Sainte-Justine, Université de Montréal.

**Objectif:** L'aldostérone est une hormone impliquée dans la régulation de l'homéostasie du Na<sup>+</sup> et de la pression artérielle. Chez la femme et la rate, son taux sanguin augmente lors de la gestation normale. Par contre, lors de l'hypertension gestationnelle chez ces mêmes espèces, on observe une diminution significative de taux sanguin de cette hormone. Néanmoins celui-ci reste supérieur au taux sanguin mesuré chez des femmes et des rates non gravides. Par ailleurs, des études ont montré que l'aldostérone pouvait modifier des courants potassiques dans les cardiomyocytes de rat. Cela suggère que l'aldostérone peut affecter la repolarisation cardiaque. Ainsi, notre but est de déterminer le rôle de l'aldostérone sur la régulation des courants potassiques lors de la gestation normale et hypertendue.

**Méthodes:** Pour cette étude, des rates nullipares étaient les témoins des rates en gestation normale (G), ces dernières étant celles des rates traitées. L'hypertension gestationnelle expérimentale (HG<sub>exp</sub>) fut induite par l'ajout de 0,9 % de NaCl dans l'eau de breuvage. Pour déterminer le rôle de l'aldostérone, le canrénone de potassium (20 mg/Kg/jour), un de ses antagonistes, fut ajouté dans l'eau de breuvage (G<sub>can</sub>). Les traitements ont été administrés pendant les sept derniers jours de gestation chez des rates en G. Les cardiomyocytes du ventricule gauche ont été isolés le 21<sup>e</sup> jour de gestation. Les courants potassiques I<sub>to</sub> (transitoires sortants) et I<sub>K1</sub> (entrants) ont été enregistrés par *patch-clamp* perforé.

**Résultats:** La densité des courants I<sub>to</sub> a significativement diminué lors de la G. La HG<sub>exp</sub> n'a cependant pas affecté leur densité. La G<sub>can</sub> a induit une augmentation de la densité des courants I<sub>to</sub>, la ramenant à des valeurs similaires à celles des nullipares. Le courant I<sub>K1</sub> a significativement diminué lors de la gestation normale. La HG<sub>exp</sub> ne l'a, par contre, pas modifié. La G<sub>can</sub> a tendance à diminuer leur densité, mais cet effet n'est pas significatif.

**Conclusions:** Nos résultats suggèrent que l'aldostérone joue un rôle dans l'adaptation de I<sub>to</sub> à la G. Les résultats de l'HG<sub>exp</sub> similaires à ceux de la G pour ces courants, pourraient signifier que le taux d'aldostérone, bien que diminué, est suffisant pour maintenir cette adaptation. L'aldostérone ne semble, par contre, pas impliquée dans la régulation des courants I<sub>K1</sub>.

## L'EFFET ANTIPROLIFÉRATIF, ANTI-HYPERTROPHIQUE ET ANTI-APOPTOTIQUE DE MOXONIDINE CHEZ LES FIBROBLASTES ET MYOCYTES EN CULTURE

Bentabi S, <sup>1</sup>Thibault G, Gutkowska J, Mukaddam-Daher S.  
Centre de recherche-CHUM Hôtel-Dieu, <sup>1</sup>Institut de recherches cliniques de Montréal.

La moxonidine est un composé imidazolinique antihypertenseur, agoniste des récepteurs aux imidazolines I, dans le SNC. Nous avons précédemment démontré que le traitement chronique des rats hypertendus SHR avec la moxonidine empêche la progression de l'hypertrophie ventriculaire gauche en diminuant la synthèse et en augmentant la fragmentation d'ADN. Nous avons aussi démontré que les récepteurs I, sont présents dans le cœur.

**Objectif:** Déterminer les effets de la moxonidine au niveau cellulaire.

**Méthodes:** Les fibroblastes et myocytes ventriculaires des rats adultes sont mis en culture et stimulés avec la norépinephrine (NE 10<sup>-9</sup> - 10<sup>-4</sup> M) pendant 24 h, afin d'induire la prolifération/hypertrophie. La synthèse d'ADN est mesurée par l'incorporation de thymidine-<sup>3</sup>H et la synthèse protéique par l'incorporation de leucine-<sup>3</sup>H. L'expression des protéines mitochondriales, Bax (apoptotique) et Bcl-2 (anti-apoptotique) est mesurée par western blot.

**Résultats:** L'incubation des fibroblastes avec NE pendant 24 h augmente l'incorporation de thymidine-<sup>3</sup>H de façon dose-dépendante. L'effet de NE (10<sup>-4</sup> M, 24 h) est inhibé par la co-incubation avec moxonidine 10<sup>-5</sup> M (216±41% vs 74±9%, p<0,01). NE augmente l'expression de Bcl-2 (2 fois), effet potentialisé par la co-incubation avec moxonidine 10<sup>-5</sup> M (3 fois). NE 10<sup>-7</sup> M augmente l'incorporation de leucine-<sup>3</sup>H chez les myocytes (188±21%, p<0,01) et l'effet est inhibé par la moxonidine (117±11%, p<0,03 vs NE). L'augmentation de Bcl-2 induite par NE (18±20 %) est potentialisée en présence de moxonidine (172±5%, p<0,003). Moxonidine n'a aucun effet sur l'expression de Bax chez les fibroblastes et les myocytes adultes.

**Conclusion:** L'inhibition de la synthèse d'ADN/protéines et l'augmentation de Bcl-2 chez les fibroblastes et myocytes suggèrent que la moxonidine a un effet antiprolifératif, anti-hypertrophique et anti-apoptotique.

## L'ADMINISTRATION SIMULTANÉE DE LA DARBÉPÉTINE-α ET DE L'IGF-1 PROTÈGE LE MYOCARDE CONTRE L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET AUGMENTE L'ANGIOGÈNESE

Boucher M, Gao E, Pesant S, Chuprun JK, Zhou RH, Eckhart AD, Koch WJ.  
Center for Translational Medicine, Department of Medicine, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, 1025 Walnut St, 3<sup>rd</sup> Floor, Philadelphia, PA, 19107, USA.

**Objectif:** Des études récentes ont démontré que la darbépéptine-α (DA: un composé analogue à l'érythropoïétine) et l'*insulin-growth factor-1* (IGF-1) protègent le myocarde contre les dommages induits par l'ischémie-reperfusion (I/R) et l'infarctus du myocarde. Le but de cette étude était d'examiner l'effet cardioprotecteur de l'administration simultanée de la DA et de l'IGF-1 dans des modèles d'I/R ou d'ischémie permanente (IP).

**Méthodes:** Une ischémie de 30 min suivie d'une période de reperfusion de 72 h (I/R) a été provoquée chez des rats mâles adultes. L'IP a quant à elle été générée par une occlusion coronarienne de 4 semaines. Quatre groupes ont été constitués pour chaque modèle: 1) Véhicule, 2) IGF-1 (1 µg/kg), DA (30 µg/kg pour le modèle d'I/R ou 20 µg/kg pour le modèle d'IP) et 4) IGF-1+DA. Les traitements ont été effectués en bolus à l'initiation de l'ischémie. Pour le modèle d'IP, IGF-1 (1 µg/kg) et/ou la DA (10 µg/kg) ont été administrés de façon hebdomadaire. La fonction cardiaque (hémodynamique et échocardiographique) ainsi que la taille de l'infarctus ont ensuite été mesurées au moment du sacrifice. L'apoptose a été quantifiée par l'activité caspase-3 et la coloration TUNEL. L'angiogénèse a été évaluée par immunohistochimie du facteur von Willebrand.

**Résultats:** Les traitements seuls à l'IGF-1 ou à la DA ont réduit la taille de l'infarctus à la suite de I/R ou l'IP. L'administration simultanée de ces composés a engendré une cardioprotection similaire. Les mêmes traitements ont également provoqué une amélioration de la fonction cardiaque (±dp/dt et fraction d'éjection) à la suite d'une I/R ou à l'IP en comparaison au véhicule. À la suite de I/R, l'apoptose a significativement été réduite. Par ailleurs, à la suite de l'IP, la DA a provoqué une augmentation de l'angiogénèse. Le traitement simultané à l'IGF-1 et la DA a engendré une angiogénèse significativement plus élevée en comparaison aux traitements seuls.

**Conclusion:** Ces résultats démontrent que les traitements pharmacologiques avec la DA et l'IGF-1 protègent le cœur contre l'I/R et l'IP. Cette protection se traduit par une réduction de la taille de l'infarctus, une amélioration de la fonction cardiaque, une réduction de l'apoptose cardiaque ainsi qu'une augmentation de l'angiogénèse dans le cœur ischémique.

## PROTECTION DU MYOCARDE CONTRE L'ISCHÉMIE-REPERFUSION PAR LA DARBÉPÉTINE- $\alpha$ , UN ANALOGUE DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE À EFFET PROLONGÉ

Boucher M, Gao E, Chuprun JK, Zhou RH, Eckhart AD, Koch WJ.  
Center for Translational Medicine, Department of Medicine, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, 1025 Walnut St, 3rd Floor, Philadelphia, PA, 19107, USA.

**Objectif :** Des études récentes ont démontré que l'érythropoïétine (EPO) protège le myocarde contre les dommages ischémiques. Il demeure cependant inconnu si le nouveau composé analogue à l'EPO, la darbépéétine- $\alpha$  (DA) possède des effets cardioprotecteurs similaires à sa congénère. Le but de cette étude était donc d'examiner l'effet cardioprotecteur de la DA dans un modèle d'ischémie-reperfusion (I/R).

**Méthodes :** Une ischémie de 30 min suivie d'une période de reperfusion de 72 h a été provoquée chez des rats mâles adultes. D'une part, une étude dose-réponse a été effectuée avec la DA (véhicule, 2, 7, 11 ou 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) en bolus à l'initiation de l'ischémie. D'autre part, une étude temporelle a été effectuée (DA: 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en bolus) en administrant le composé soit avant ou à la fin de la période d'ischémie ainsi qu'après 1 ou 24 h de reperfusion. La fonction cardiaque (hémodynamique) ainsi que la taille de l'infarctus (coloration au chlorure de triphényltétrazolium) ont ensuite été mesurées. L'apoptose quant à elle a été quantifiée par l'activité caspase-3 et la coloration TUNEL.

**Résultats :** L'administration de la DA a réduit significativement la taille de l'infarctus en fonction de la dose, passant de 33 $\pm$ 4% (Véhicule) à 11 $\pm$ 3% (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Étonnamment, cette protection demeure présente même lorsque le composé est administré 24 h après l'initiation de la reperfusion (16 $\pm$ 1%). La taille de la zone à risque était similaire entre les groupes. La fonction cardiaque a été améliorée par le traitement à la DA (changements significatifs du +dP/dt et du -dP/dt). Par ailleurs, l'apoptose a été diminuée par le traitement à la DA (diminution de l'activité caspase-3 et du nombre de cellules TUNEL-positives).

**Conclusion :** Ces résultats démontrent que l'administration de la DA engendre une protection cardiaque contre l'I/R. Cette protection résulte en une réduction de la taille de l'infarctus lorsque la DA est administrée jusqu'à 24 h de reperfusion, par une augmentation de la fonction cardiaque ainsi que par une réduction de l'apoptose myocardique.

## INTERACTION GÈNE-ENVIRONNEMENT IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'HYPERTENSION ESSENTIELLE CHEZ LES PYGMÉES GABONAIS

Bouity-Voubou MD, Mavoungou D, Tremblay J, Hamet P.  
Centre de recherche, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal - Technopôle Angus, Montréal.

L'hypertension essentielle demeure un facteur de risque important pour les maladies cardiovasculaires et est l'une des maladies les plus communes des pays industrialisés. Dans les pays en voie de développement, la présence des infections pourrait être impliquée comme facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires dont la prévalence est croissante. Les Pygmées d'Afrique centrale, qui ont une résistance à la malaria, ont été historiquement normotendus avec capacité de croissance corporelle limitée. Ces deux caractéristiques sont apparues modifiées en proximité des habitations des Bantou. L'exploitation de la dynamique de changement de la taille et de la tension artérielle dans cette communauté représente donc un outil de choix pour mieux comprendre l'interaction gène-environnement. **Objectif :** Étude pilote, mettant en relation l'étude de la tension artérielle, la taille, l'index de masse corporelle (BMI) et les infections communes chez les Pygmées vivant au Gabon a été conduite en préparation d'étude approfondie sur le génome mitochondrial, les déterminants génétiques et environnementaux impliqués dans le développement de l'hypertension essentielle. **Méthode :** 12 mâles et 17 femelles Pygmées âgés de 12 à 47 ans, apparemment sains ont été inclus dans l'étude; tous les sujets étaient de la même tribu et origine. Le BMI a été estimé en utilisant des critères de l'OMS tandis que la pression artérielle (BP) était enregistrée par (microfilte model: BP 3BTO-A). Les infections communes comme les *Chlamydia trachomatis* (produits organiques), *Plasmodium falciparum* (cyprès Diagnostic), *Toxoplasma gondii* et *Syphilis* (Biomerieux) ont été analysés chez les mêmes sujets. Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  SE (test, prisme 3,0). **Résultats :** La taille (m) était sensiblement plus élevée chez les mâles que les femelles Pygmées ( $p<0,01$ ); les femelles dans les deux secteurs étaient toujours plus courtes que les mâles (respectivement, -92 et -93%,  $p<0,05$ ). Les femelles présentaient un pourcentage de BMI  $\geq 25$   $\text{kg}/\text{m}^2$  3 fois plus élevé que les mâles; on a observé la même tendance pour la pression artérielle qui était semblable ou inférieure chez les Bantou ( $p<0,01$ ). De toutes les infections étudiées, le *Toxoplasma gondii* était présent chez tous les mâles et femelles Pygmées, avec une absence du *Plasmodium falciparum* et *Syphilis* chez les mêmes sujets. Sept mâles et 9 femelles ont été infectés par le *Chlamydia trachomatis*. **Conclusion :** Les Pygmées vivant au Gabon ont maintenu leur résistance à la malaria, malgré leur susceptibilité élevée pour le *Toxoplasma gondii* et le *Chlamydia trachomatis* qui sont connus être impliqués dans les maladies cardiovasculaires.

## SYNDROME MÉTABOLIQUE, ARTÈRES DE RÉSISTANCE ET REMODELAGE

Bouvet C, Belin de Chantemèle E, Loufrani L, Henrion D, Moreau P.  
CNRS UMR 6214, INSERM U771, Angers, France.  
Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Québec.

Le flux sanguin local est régulé par les artères de résistance, capables de se remodeler en réponse à des augmentations chroniques du flux sanguin. Ce remodelage hypertrophique est associé à une amélioration des dilatations flux et NO dépendantes. Dans des pathologies métaboliques et ischémiques, la fonction endothéliale et le flux sanguin sont altérés avec des conséquences dramatiques. Les rats obèses Zucker développent un syndrome métabolique associé à une diminution de la fonction endothéliale.

**Hypothèse :** Le remodelage flux-dépendant dans les artères de résistance serait altéré dans ce modèle de syndrome métabolique.

**Méthodes :** Des artères de résistance de rats Zucker obèses (fa/fa) et minces (fa/+) ont été soumises à une augmentation chronique du flux. Deux artères méésentériques ont été ligaturées afin d'accroître le flux sanguin *in vivo* d'une troisième artère. Cette artère « flux élevé » a été comparée à des artères soumises à un flux normal et localisée à distance des ligatures. Des mesures de remodelage et de tonus ont été effectuées et les protéines impliquées dans le remodelage lié au flux évaluées par immunoblotage de type western. Enfin, le stress oxydatif a été déterminé par fluorescence.

**Résultats :** Après 7 jours de flux élevé, les artères méésentériques ont développé un remodelage hypertrophique similaire chez les rats fa/fa et les rats fa/+. En aigü, les artères remodelées des rats fa/+ présentaient une augmentation de la dilatation flux-dépendante. En outre, la proportion du NO impliquée dans cette dilatation était augmentée par rapport aux artères soumises à un flux normal. Mais chez les rats fa/fa, aucune différence de dilatation n'apparaissait entre les artères remodelées et les artères normales. L'expression de eNOS et de Akt, ni leur phosphorylation différaient entre les rats fa/fa et les fa/+. Les radicaux libres augmentaient seulement dans les cellules musculaires lisses des artères soumises à un flux élevé chez les rats fa/+. Chez les rats fa/fa, les radicaux libres ont augmenté dans les cellules endothéliales et dans les cellules musculaires lisses des artères « flux élevé ».

**Conclusion :** Le remodelage induit par le flux chez les rats fa/fa était associé à une altération de la dilatation médiée par le flux et dépendante du NO probablement en raison d'un excès de radicaux libres. Cette dysfonction pourrait avoir des conséquences délétères lors de variations du flux sanguin local dans un contexte de syndrome métabolique.

## LOCI POUR TRAITS QUANTITATIFS DE L'HYPERTROPHIE CARDIAQUE, AORTIQUE ET RÉNALE CHEZ DES CONGÉNÉTIQUES DU RAT DAHL

Charron S, Duong C, Xiao C, Hamet P, Ménard A, Roy J, Deng AY.  
Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

La pression artérielle (PA) est déterminée par des loci pour traits quantitatifs (QTLs) chez le rat Dahl *salt sensitive*. Peu d'informations sont disponibles en ce qui concerne les QTLs contrôlant les poids cardiaque (C), aortique (A) et rénal (R) de façon dépendante ou non à la PA. Leur identification pourrait avoir un impacte sur la façon dont nous comprenons les dommages aux organes causés par une hypertrophie.

**Méthodes :**

L'utilisation de souches congénétiques s'est avérée être un outil puissant dans l'identification et la dissection des QTLs de la PA. Présentement, 31 souches congénétiques définissent les QTLs pour les poids cardiaque, aortique et rénal (CARs), que ce soit de manière indépendante ou en interaction avec la PA.

**Résultats :**

Parmi ceux-ci, la région CAR C10QTL contient 11 gènes et loci indéfinis. Aucun d'entre eux n'est connu pour influencer les CARs. Ceci ouvre la voie à la découverte de nouveaux QTLs des CARs. Un nouveau QTL influence le poids rénal seulement. Sur les 17 QTLs influençant la PA, 14 ont aussi un effet sur les CARs. À l'opposé, 1 QTL de la PA n'a pas d'effet sur les trois autres phénotypes. Par conséquent, les CARs et la PA ont des déterminants génétiques distincts et partagés.

**Conclusion :**

La combinaison de la cartographie génétique précise, des valeurs obtenues pour les organes et de la télémetrie sera d'une valeur inestimable dans la découverte de nouveaux CARs agissant de manière dépendante ou non à la PA.

## LE SYNDROME MÉTABOLIQUE, COMPARAISON DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DANS TROIS GROUPES ETHNIQUES

Château-Degat ML<sup>1</sup>, Poirier P<sup>2</sup>, Egeland G<sup>1</sup>, Gingras S<sup>3</sup>, Blanchet C<sup>3</sup>, Dewailly E<sup>3</sup>.  
<sup>1</sup>School of dietetics and Human nutrition, McGill, Ste-Anne de Bellevue; <sup>2</sup>Centre hospitalier de l'Hôpital Laval, Québec; <sup>3</sup>Institut national de santé publique du Québec, Sainte-Foy; <sup>4</sup>URSP, CHUL-CHUQ, Québec.

Le syndrome métabolique (SMet) est un ensemble de facteurs de risques des maladies cardiovasculaires au sein desquels, l'obésité abdominale tient une place centrale. Dans le contexte actuel d'une véritable pandémie de ce syndrome, plusieurs définitions ont été formulées mais restent controversées, les seuils du tour de taille pour caractériser l'obésité abdominale étant au cœur des débats. Les objectifs de cette étude sont de comparer les principales définitions du SMet en mettant l'emphase sur l'obésité viscérale et d'estimer la prévalence du SMetS dans trois populations de différents groupes ethniques vivant au Québec.

**Méthodes :** Les participants de cette étude sont des adultes ayant participé à la vaste enquête de santé menée dans le sud du Québec et dans les régions de la Baie James et du Nunavik entre 1990 et 1992. En tout, 2613 adultes (18-74 ans) ont été inclus dans cette analyse; 1417 Québécois du sud, 817 Cris et 379 Inuits.

**Résultats :** Selon les différentes définitions, la prévalence de ce syndrome varie de 11,9% selon le 3<sup>e</sup> rapport du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) américain, à 17,7% pour le Groupe Européen de l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR) et à 18,6% pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Chez les personnes atteintes du syndrome, nous avons observé une différence significative de circonférence abdominale selon l'appartenance aux divers groupes ethniques. En effet, quelque soit le sexe, les Inuits et les Cris ont en moyenne une circonférence de la taille plus élevée que leurs homologues Québécois du sud ( $p<0,001$ ). Des résultats similaires ont été observés pour le rapport de la circonférence de la taille sur celui des hanches (RCH). Malgré une faible prévalence d'obésité abdominale, la population du sud du Québec détient la plus forte prévalence de SMet. Néanmoins, chez les Inuits et les Cris, nous avons remarqué qu'une diminution des seuils du RCH appliqués dans les diverses définitions augmenterait la prévalence brute de ce syndrome de 22,7 à 24,6%.

**Conclusion :** Ces résultats supportent l'initiative de la Fédération internationale du diabète visant à adapter les seuils utilisés dans la définition du SMet aux différentes ethnies.

## ÉTUDE DU NADH MITOCHONDRIAL DANS LES CARDIOMYOCYTES: UN MOYEN D'ANALYSE DE LA DYNAMIQUE DE L'ATP AU COURS DE LA GESTATION?

Cheng Y, El Aroussi L, Chorvatova A.  
Centre de recherche de CHU Sainte-Justine, Université de Montréal.

L'apport en énergie constitue un facteur clé dans le remodelage adaptatif des cellules cardiaques lors de la gestation normale et ses altérations peuvent être à la base des maladaptations cardiaques en présence d'une hypertension. Les molécules de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) sont les donneurs principaux d'électrons pour le métabolisme oxydatif des mitochondries, permettant la génération d'ATP nécessaire pour la contraction des cellules cardiaques. Leur déshydrogénation se fait principalement par la lipamide déshydrogénase (LipDH) du complexe I de la chaîne respiratoire des mitochondries. Nous avons donc étudié la dynamique des molécules de NADH dans les cellules cardiaques grâce à leur fluorescence endogène.

**Méthodes :** Les myocytes cardiaques furent isolés de cœur de rates adultes. Nous avons utilisé les rates nullipares (NG), contrôles des rates en gestation normale (G), elles-mêmes contrôles des rates gestantes supplémentées pendant la dernière semaine de gestation avec 0,9% NaCl ajouté à l'eau de boisson (G0.9: modèle d'hypertension gestationnelle expérimentale). Nous avons employé la méthode spectrophotométrique pour enregistrer les durées de vie de l'autofluorescence des molécules de NAD(P)H mitochondrial, suite à l'excitation par un laser UV pulsatile (375 nm, 20 MHz).

**Résultats :** Nos données sur des cellules des NG montrent que la roténone, inhibiteur de la LipDH, provoque une augmentation significative de l'autofluorescence (concordant avec une accumulation de molécules de NADH dans les mitochondries), ainsi que de ses cinétiques (durée de vie de l'autofluorescence), alors que le dinitrophénol, un agent découplant, a provoqué une diminution d'autofluorescence, accompagnée par des cinétiques plus lentes (concordant avec une plus grande déshydrogénation des molécules de NADH par la LipDH). Dans des cardiomyocytes des G, l'autofluorescence a été augmentée sans changement de ses cinétiques et/ou des réponses aux modulateurs métaboliques. Par contre, dans le cas des G0.9, nous avons noté une moindre augmentation de l'autofluorescence, ainsi qu'une diminution de la réponse au dinitrophénol.

**Conclusions :** Nos résultats suggèrent que lors de la gestation normale, la production de NAD(P)H semble augmentée en comparaison aux cellules NG, possiblement en réponse à une demande plus grande d'ATP. Cependant, cette réponse est altérée dans l'hypertension gestationnelle.

## HcARg, UN GÈNE CANDIDAT DE LA RÉPARATION RÉNALE: CARACTÉRISATION DE SON INTERACTION AVEC SES PARTENAIRES PROTÉIQUES

Croisetière C, Solban N, El Hader C, Tremblay S, Hamet P, Tremblay J.  
Laboratoire de biologie cellulaire de l'hypertension, Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec.

Le rein est un organe important dans la régulation de la pression artérielle. D'autre part, l'hypertension est l'une des causes principales de la perte des fonctions rénales. Le gène HcARg (*Hypertension-related Calcium-Regulated Gene*) code pour une protéine intracellulaire possiblement impliquée dans la régénération du rein par son rôle sur la prolifération, la différenciation et la migration des cellules tubulaires rénales. La compréhension de son mécanisme d'action nécessite l'identification de ses partenaires intracellulaires.

**Méthode:** La technique du double hybride chez la levure a permis d'identifier des partenaires protéiques potentiels. La confirmation de ces interactions a été accomplie par transcription/traduction *in vitro*, essais *pull-down*, co-immunoprécipitation, colocalisation cellulaire des protéines par microscopie à fluorescence et étude de l'impact de la surexpression de HcARg sur l'activité des protéines identifiées dans des lignées cellulaires stables HEK293.

**Résultats:** HcARg est localisé dans le cytosol et le noyau cellulaire. Il interagit avec le cotransporteur Na-K-Cl (NKCC2F), la sous-unité  $\beta$  de la pompe Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, la sous-unité  $\beta$  du canal K voltage dépendant, la  $\beta$ -actine, le facteur de transcription NF- $\kappa$ B et un transporteur d'acides aminés de type L. Nos études montrent que HcARg lie la forme globale de l'actine et colocalise avec cette protéine dans les lamellipodes des cellules HEK293. L'interaction implique la partie N-terminale de HcARg qui possède un site putatif de liaison à l'actine semblable à celui de la thymosine  $\beta$ 4. La surexpression stable de HcARg dans les HEK293 augmente la concentration de sodium intracellulaire, le degré de phosphorylation de NKCC ainsi que son activité et celle de la pompe Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase en relation avec leurs effets sur la motilité cellulaire.

**Conclusion:** Les partenaires principaux de HcARg incluent l'actine et des transporteurs membranaires pour les ions et les acides aminés. L'identification des domaines, communs ou non, d'interaction entre HcARg et ces différentes protéines nous permettra de connaître les complexes protéiques impliquant HcARg, l'actine et les transporteurs membranaires et leur rôle dans les fonctions cellulaires modulées par HcARg.

## L'OCYTOCINE INDUIT LA CARDIOMYOGÉNÈSE ET LA MYOGÉNÈSE SQUELETTIQUE DANS LES CELLULES SOUCHES P19

Danalache B, Gutkowska J, Jankowski M.  
Centre de recherche, CHUM Hôtel-Dieu, Montréal.

**Objectif:** Déterminer si l'ocytocine (OT), une hormone présente dans le cœur, différencie les cellules souches embryonnaires en myocytes squelettiques et cardiomyocytes par un mécanisme NO- (oxyde nitrique) dépendant.

**Méthode et Résultats:** Pour vérifier cette hypothèse nous avons étudié les cellules P19 et leurs dérivés clonaux, P19Clone6, exprimant comme rapporteur la protéine à fluorescence verte (GFP), sous le contrôle transcriptionnel du promoteur de chaîne légère de la myosine cardiaque ventriculaire (MLC-2v). Le traitement avec OT de ces cellules a engendré des colonies de cellules battantes qui ont été inhibées par L-NAME (N, G-nitro-arginine-méthyle-ester), un inhibiteur non-spécifique des NO-synthases (NOS). Le S-nitroso-N-acétylpenicillamine, un stimulant de la production de NO, reverse l'effet inhibiteur de L-NAME sur les battements et l'expression de MLC-2v-GFP. Pour les cellules induites avec OT et L-NAME, le traitement a diminué les marqueurs cardiaques Nkx2.5, MEF-2c, et de façon moindre GATA4,  $\alpha$ -MHC sarcomérique, NOS endothélial, peptide natriurétique auriculaire, ainsi que le marqueur squelettique des myocytes, myogénine. Les cellules P19Cl6-GFP soumises à différents traitements ont été analysées au jour 14. L'analyse d'image a été effectuée avec le microscope confocal et le logiciel Image J. Nous avons observé une co-localisation de l'actinine sarcomérique avec les cardiomyocytes ventriculaires dans 4,0 $\pm$ 0,4% de secteurs marqués pour les cellules P19Cl6-GFP induites par OT, mais seulement 1,5 $\pm$ 0,6% après une induction par OT+L-NAME et 0,6 $\pm$ 0,3% pour celles induites par L-NAME seul. En plus, dans les cultures stimulées par OT, OT+L-NAME et L-NAME seul, nous avons observé une population significative de cellules qui expriment seulement l'actinine (3,8 $\pm$ 0,8; 3,2 $\pm$ 0,7 et 3,6 $\pm$ 0,7%, respectivement), représentant des myocytes squelettiques ou des cardiomyocytes auriculaires et GFP (12,2 $\pm$ 2,4; 5,6 $\pm$ 0,9; 6,9 $\pm$ 0,5) expriment marqueur ventriculaire.

**Conclusion:** Nos données suggèrent que OT, par un mécanisme NO-dépendant, est impliquée dans le déclenchement de la cardiomyogénèse et la différenciation des myocytes squelettiques.

## UN RÔLE POUR LE RÉCEPTEUR NK-3 CENTRAL DES TACHYKININES DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE CHEZ LE RAT SPONTANÉMENT HYPERTENDU

De Brito Pereira H, Couture R.  
Département de physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec.

Les tachykinines sont impliquées dans le contrôle autonome central de la pression artérielle. **Objectif:** Déterminer le rôle du récepteur NK-3 des tachykinines dans la régulation centrale de la pression artérielle chez le rat spontanément hypertendu (SHR).

**Méthodes:** Des rats SHR âgés de 8 et 16-18 semaines ont été implantés, sous anesthésie à l'isoflurane, avec une guide-cannule dans le ventricule cérébral droit et un cathéter dans l'aorte descendante. La pression artérielle moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC) ont été mesurées (polygraphe Grass) chez le rat non anesthésié et non restreint. Un agoniste (senktide) et deux antagonistes NK-3 (R-820 et SB222200) et l'énantiomère inactif (SB222201) ont été administrés par voie i.c.v. Leur effet cardiovasculaire a aussi été déterminé après traitement avec un antagoniste dopaminergique D1 (SCH 23390, 0,2 mg/kg i.v.) et D2 (raclopride, 0,16 mg/kg i.v.). L'effet chronique du R-820 (3-Indolylcarbonyl-Hyp-Phg-N(Me)-Bzl) a été évalué.

**Résultats:** SB222200 a réduit la PAM entre 5h et 24h, avec une réponse maximale à 8h, chez les rats âgés de 8 sem (-30  $\pm$  3; basal = 145 mmHg, n=8) et 18 sem (-42  $\pm$  6; basal = 184 mmHg, n=8). La FC n'a pas été modifiée. Le véhicule de SB222200 et le SB222201 n'ont eu aucun effet cardiovasculaire chez les SHR. La diminution de PAM produite par SB222200 a été abolie par raclopride (-2  $\pm$  4; basal = 185 mmHg, n=8) mais non par SCH 23390 (-32  $\pm$  2; basal = 178 mmHg, n=8). R-820 a réduit la PAM entre 1h et 24 h, maximum atteint à 5h, chez les SHR âgés de 16 sem (-36  $\pm$  13; basal = 185 mmHg, n=10) sans altérer la FC. L'effet antihypertenseur du R-820 (-53  $\pm$  12; basal = 197 mmHg, n=10) a été aboli par raclopride. L'effet antihypertenseur du R-820 (500 pmol/jr) a été maintenu avec des doses répétées pendant 5 jrs. Senktide (10-100 pmol) a produit des augmentations dose-dépendantes de PAM et de FC chez le rat SHR et normotendu WKY de 16 sem (SHR >> WKY). L'effet cardiovasculaire du senktide (65 pmol) a été bloqué par raclopride et SCH 23390.

**Conclusion:** L'activation intracérébrale du récepteur NK-3 des tachykinines a augmenté la pression artérielle, tandis que son inhibition l'a réduite chez le rat SHR. Les tachykinines endogènes causeraient une suractivation tonique du récepteur NK-3 chez le SHR par un mécanisme dopaminergique. Ce récepteur peut représenter une cible thérapeutique dans le traitement de l'hypertension artérielle.

## MODIFICATIONS INVERSES DE L'EXPRESSION DU VEGF ET DE LA eNOS DANS LE TISSU ADEIPEUX DU MODÈLE DE RAT ZUCKER OBÈSE

Deschesne K, Bouffard L, Plante GE, Maheux P.  
Département de médecine, Université de Sherbrooke, Québec.

**Objectif:** Étudier la perméabilité du réseau microcirculatoire et l'expression du VEGF et de la eNOS dans le tissu adipeux du rat Zucker obèse. La microcirculation du tissu adipeux joue, en principe, un rôle important dans des situations où le tissu adipeux est en balance énergétique positive et qu'il existe un état d'insulinorésistance.

**Méthodes:** Pour cette étude, la perméabilité capillaire à l'albumine a été mesurée *in vivo* chez des rats Zucker obèses (n=26) et leurs contrôles maigres (n=29) en quantifiant l'extravasation du bleu Evans (BE) dans le tissu adipeux. Des animaux non-anesthésiés ont été injectés avec 20 mg kg<sup>-1</sup> de BE dans la veine caudale 10 min avant le sacrifice et le BE a été extrait avec formamide dans le tissu adipeux.

**Résultats:** Comparativement aux rats maigres, les rats Zucker obèses avaient une augmentation du poids corporel ( $\Delta$ =+53%; p<0,001), une hypertriglycéridémie ( $\Delta$ =+260%; p<0,001) et une hyperinsulinémie ( $\Delta$ =+472%; p<0,001). Nous n'avons observé aucune différence dans la vasoperméabilité de différents types de tissu adipeux chez le rat Zucker obèse comparativement au rat maigre. Cependant, des changements diamétralement opposés de la masse immunoréactive adipocytaire du VEGF<sub>165</sub> ( $\Delta$ =-315%; p<0,03) et de la eNOS ( $\Delta$ =+73,5%; p<0,001) ont été documentés dans le tissu adipeux abdominal sous cutané.

**Conclusion:** Des changements dichotomiques dans l'expression adipocytaire du VEGF et de la eNOS sont présents dans le tissu adipeux du rat Zucker obèse. Ces données suggèrent que des mécanismes adaptatifs importants surviennent au niveau de la microcirculation de ce tissu. Ceux-ci pourraient moduler l'accès des nutriments et hormones au tissu adipeux.

## MODULATION DE LA VOIE DE SIGNALISATION DE G $\alpha$ q DES CELLULES DU MUSCLE LISSE VASCULAIRE DANS UN MODÈLE DE RATS DIABÉTIQUES

Descorbeth M, Anand-Srivastava M.  
Département de physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec.

**Objectif:** Nous avons déjà démontré que l'expression de la protéine G $\alpha$ i ainsi que l'activité de l'adénylate cyclase sont diminués au niveau de l'aorte de rats diabétiques traités à la Steptozotocine (STZ). Cependant, le traitement avec des antioxydants rétablit l'expression de la protéine G $\alpha$ i ainsi que sa fonction au niveau de l'aorte de rats témoins. Dans cette présente étude, nous avons examiné l'expression des protéines G $\alpha$ q et phospholipase C (PLC) $\beta$ -1, au niveau des cellules du muscle lisse vasculaire (CMLV) provenant des aortes de rats diabétiques (STZ).

**Méthode:** Nous avons utilisé les CMLV provenant d'aorte de rats non diabétique (témoin) et diabétique (STZ) de 5 semaines. Les CMLV de témoins et STZ sont privées de sérum durant 3 heures et sont traitées avec le diphenylpicrylhydrazolium (DPI) 10 $\mu$ M et N-acétylcystéine NAC 20 mM, des antioxydants pendant 24h à 37°C. Les niveaux d'expressions des protéines G $\alpha$ q et PLC $\beta$ -1 ont été déterminés par immunobuvardage de type Western en utilisant des anticorps spécifiques. La formation anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) a été mesurée à l'aide de la méthode de chimioluminescence à la lucigénine.

**Résultats:** L'expression des protéines G $\alpha$ q et PLC $\beta$ -1 est augmentée de façon significative dans les cellules STZ comparativement aux cellules de témoins. Cependant, ces augmentations sont atténuées en présence d'antioxydants. De plus, la formation d'anion superoxyde ainsi que l'expression des sous-unités de la NADPH oxydase, p22(phox) et p47(phox) sont augmentées dans les CMLVs des STZ comparativement aux cellules contrôles.

**Conclusion:** Ces résultats suggèrent que le stress oxydatif induit par le diabète peut être responsable de l'augmentation des niveaux de l'expression des protéines G $\alpha$ q et PLC $\beta$ -1 dans les CMLVs provenant d'aorte de rats diabétiques STZ.

## IDENTIFICATION DE HUIT GÈNES CANDIDATS POUR L'HYPERTENSION DANS LE QTL DU CHROMOSOME 17

Duong C, Ménard A, Roy J, Deng AY.  
Centre de recherche du Technopôle Angus, Centre de recherche de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Québec.

**Objectifs:** Comprendre l'origine de l'hypertension repose sur l'identification d'un locus à trait quantitatif (QTL) pour la pression artérielle (PA). Le but est donc de diminuer la région du QTL du chromosome 17 (C17QTL) et d'identifier les gènes inclus dans cette région du QTL.

**Méthodes:** Des souches congéniques avec fond génétique hypertendu, à l'exception d'une région sur le chromosome qui est normotendu (Lewis), sont croisées avec des rats hypertendus *Dahl salt sensitive* (DSS). Pour identifier un QTL lié à la PA sur le chromosome 17, des sous-souches congéniques ont été construites à partir d'une souche congénique et de nouveaux marqueurs microsatellites ont été trouvés.

**Résultats:** Nous avons réussi à diminuer la région du C17QTL de 34,8 Mb à 1,7 Mb. Le nombre de gènes candidats dans le C17QTL diminue alors à huit gènes. Dans ce QTL réside un gène qui code pour une protéine liée à la guanosine triphosphate (GTP) 4 (*Gtbp4*). *Gtbp4* pourrait être impliqué dans la médiation d'un signal associé à la prolifération cellulaire et au niveau des fonctions rénales. Un autre gène inclus dans cette région est le récepteur cholinergique muscarinique 3 (*Chrm3*). Ce dernier fait partie des récepteurs couplés à la protéine G et médie la contraction induit par la cholinergique dans la plupart des muscles lisses.

**Conclusion:** C17QTL correspond à un de ces huit gènes et représente un nouveau gène dans la détermination de la PA. L'utilisation de congéniques permet d'augmenter la résolution d'un QTL lié à la PA, de trouver la localisation exacte du QTL et de valider ou d'invalider un gène candidat à être un QTL. Puisque 4 des 8 gènes du C17QTL existent sous forme homologue chez l'homme, l'identification exacte de C17QTL faciliterait la découverte d'un QTL associé à l'hypertension essentielle chez l'homme.

## INHIBITION DE LA THIORÉDOXINE ET ACTIVATION DE LA XANTHINE OXYDASE DANS L'HYPERTENSION INDUITE PAR L'ANG II CHEZ LES SOURIS FORKO

Ebrahimian T, Schiffrin EL, Touyz RM<sup>1</sup>

Unité de recherche vasculaire et hypertension artérielle, Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec ; <sup>1</sup>Kidney Research Centre, OHRI/University of Ottawa, Ottawa, Ontario.

**Objectif :** Les radicaux libres (ROS) contribuent au développement de l'hypertension artérielle (HTA). Le rôle des systèmes antioxydants dans l'HTA demeure inconnu. La thiorédoxine (Trx) régule la balance d'oxydoréduction cellulaire. De plus l'estrogène a un effet protecteur contre le stress oxydatif. L'objectif de cette étude a été de déterminer si en absence d'estrogène, l'inhibition de la Trx contribue à l'augmentation du stress oxydatif dans l'HTA induite par l'Ang II.

**Méthodes :** Des souris femelles sauvages (WT), hétérozygotes (+/-) ou déficientes pour le gène du récepteur de la follitropine (-/-) ont reçu ou non de l'Ang II pendant 14 jours. La pression systolique a été mesurée avec un brassard au niveau de la queue. Nous avons évalué la production totale de ROS et mesuré l'activité de la NAD(P)H oxydase et de la xanthine oxydase (XO). L'expression de la Trx, de la superoxyde dismutase (SOD) et de ERK1/2 a été évaluée par immunobuvardage. L'hypertrophie cardiaque a été examinée par le rapport de la masse cardiaque sur la longueur du tibia.

**Résultats :** L'Ang II a augmenté la pression systolique de manière identique chez les souris WT et +/- (166±8 vs 121±5 mmHg chez les WT et 159±9 vs 113±13 mmHg chez les +/-,  $P < 0,0001$ ). Néanmoins, la pression artérielle a augmenté plus chez les -/- (176±7 vs 115±5 mmHg,  $P < 0,0001$ ). L'expression de la Trx était diminuée de 42% par l'Ang II chez les -/- seulement ( $P < 0,05$ ). L'Ang II n'a eu aucun effet sur la production des ROS, ni sur l'activité de la NAD(P)H oxydase. En revanche, l'activité de la XO était augmentée de 3 fois par l'Ang II chez les -/- seulement ( $P < 0,05$ ). L'expression de la SOD était plus élevée chez les souris -/- infusées à l'Ang II comparativement aux WT et +/- infusées ( $P < 0,05$ ). Uniquement les souris -/- présentaient une hypertrophie cardiaque (37%) après infusion à l'Ang II ( $P < 0,001$ ). Ceci était associé à une augmentation (2 fois) de la phosphorylation de ERK 1/2 chez les souris -/- seulement ( $P < 0,05$ ).

**Conclusion :** Ces résultats suggèrent que l'inhibition de la Trx cardiaque semble associée à une augmentation de l'activité de la XO et du contenu en SOD et au développement de l'HTA et de l'hypertrophie cardiaque induites par l'Ang II via ERK1/2 chez les souris -/- indépendamment du stress oxydatif.

## EFFETS DU N-ACÉTYL-L-CYSTÉINE ET DU RAMIPRIL SUR L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET LA RÉSISTANCE À L'INSULINE

El Midaoui A, Ismael MA, Lu H, Fantus GI, de Champlain J, Couture R.

Best and Banting Diabetes Center, University of Toronto; Département de physiologie, Université de Montréal.

**Objectif :** Cette étude a été entreprise 1) pour examiner si le traitement pendant 4 semaines avec du N-acétyl-L-cys (NAC; un antioxydant puissant) ou du ramipril (inhibiteur ACE) pouvaient normaliser l'élévation de la pression artérielle (PA), de la résistance à l'insuline et l'augmentation de la production de l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) au niveau de l'aorte et du foie chez des rats nourris chroniquement au glucose 2) d'évaluer les effets du traitement au glucose sur l'expression des protéines IRS-1 au niveau du muscle squelettique en présence ou en absence du NAC et du ramipril.

**Méthodes :** Des rats mâles Sprague Dawley (SD) ont été traités par 10% de glucose dans leur breuvage durant 20 semaines. À partir de 16 à 20 semaines, des animaux ayant reçu du glucose ont été traités avec du NAC (2g/kg/jour) ou du ramipril (1mg/kg/jour) dans leur breuvage. Le stress oxydatif a été mesuré par la technique de la lucigénine.

**Résultats :** Après 20 semaines de traitement, la pression artérielle systolique (PAS), les niveaux plasmatiques de glucose et d'insuline ainsi que l'indice de résistance à l'insuline ont été augmentés. De plus, des élévations ont été enregistrées au niveau de la production basale de  $O_2^-$  et l'activité de la NADPH oxydase au niveau de l'aorte et du foie. Par contre, une diminution marquée de l'expression des protéines IRS-1 a été observée au niveau du muscle gastrocnémien. Le traitement de 4 semaines au NAC a normalisé l'indice de résistance à l'insuline, les élévations de la PAS, des niveaux du glucose et d'insuline, de l'activité NADPH oxydase, de la production basale de  $O_2^-$  au niveau de l'aorte et du foie et la diminution de l'expression des IRS-1 au niveau du gastrocnémien des rats traités au glucose. Ramipril a entraîné des effets bénéfiques similaires à ceux du NAC sur la majorité des paramètres sans avoir des effets sur l'augmentation de l'activité NADPH oxydase au niveau de l'aorte et du foie des rats traités chroniquement au glucose.

**Conclusion :** Ces résultats démontrent que le NAC normalise l'hypertension artérielle et améliore la sensibilité à l'insuline par l'intermédiaire de ses propriétés anti-oxydantes. Cette étude démontre aussi que les effets antihypertensifs et insulinsensitifs du ramipril sont expliqués par une inhibition du stress oxydatif au niveau vasculaire via un mécanisme indépendant de la NADPH oxydase.

## ÉTUDE DE RÔLE DE LA Na/K ATP-ASE DANS LE REMODELAGE FONCTIONNEL DES MYOCYTES CARDIAQUES PENDANT LA GESTATION

Elzwiei F, Aroussi LE, Chorvatova A.

Centre de recherche de CHU Sainte-Justine, Université de Montréal.

**Objectif :** Notre objectif est de déterminer l'implication de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase, la pompe sodique responsable de l'équilibre ionique et métabolique cellulaire, dans le remodelage fonctionnel des myocytes ventriculaires pendant la gestation normale et hypertendue.

**Méthodes :** Nous avons appliqué l'imagerie par microscopie optique pour l'enregistrement de la contractilité des cardiomyocytes de rates gestantes à leur dernière journée (22<sup>e</sup>) de gestation normale (G) ou supplémenté avec 0,9% NaCl (modèle d'hypertension gestationnelle expérimentale, G0.9). Les rates nullipares servaient de contrôle. Nous avons aussi employé la technique spectrophotométrique "Time-Related Single Photon Counting" pour mesurer l'autofluorescence du NAD(P)H mitochondrial (excitation par laser pulsatile 375 nm, 20 MHz) et/ou le calcium intracellulaire (excitation par laser pulsatile 438 nm, 20 MHz).

**Résultats :** Nos résultats montrent que chez les NG, l'ouabaine (100 nM), l'inhibiteur de l'isoforme  $\alpha_2$  de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase, augmente la contractilité des cardiomyocytes, aussi bien que leur fluorescence endogène qui provient du NAD(P)H. Inversement, chez les G, l'inhibiteur provoque plutôt une diminution de la contractilité, effet qui corrèle avec la réduction de la fluorescence endogène du NAD(P)H. Chez les G0.9, l'ouabaine n'était pas capable d'affecter l'autofluorescence du NAD(P)H. Ce résultat suggérant une modification de l'utilisation du calcium intracellulaire, nous avons évalué les cinétiques de fluorescence de sondes pour le calcium cytosolique (Fluo 3) et mitochondrial (dihydro-Rhod-2).

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent que chez les NG, l'inhibition de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase est associée à une accumulation de NAD(P)H mitochondrial. La déshydrogénation des molécules de NADH étant une étape critique dans la production de l'ATP, ce changement pourrait refléter une utilisation moindre de l'ATP par la cellule. La libération du calcium mitochondrial permettrait d'expliquer l'augmentation de la contractilité dans cette condition. Dans le cas des G, l'ouabaine provoquerait plutôt une stimulation de l'utilisation du NADH pour la production de l'ATP. Ce processus nécessitant la rétention du calcium mitochondrial, cet effet pourrait conduire à une diminution de la contractilité cellulaire par l'inhibiteur dans cette condition. Ce mécanisme régulateur semble manquant dans le cas de la gestation hypertensive.

## IMPACT DU SEXE DE L'INDIVIDU SUR LES LIAISONS GÉNÉTIQUES DES LOCI DU CHROMOSOME 1 AUX TRAITS ASSOCIÉS À L'HYPERTENSION ET À L'OBÉSITÉ

Faldik K<sup>1</sup>, Merlo E<sup>1</sup>, Brunelle PL<sup>1</sup>, Gaudet D<sup>2</sup>, Gossard F<sup>1</sup>, Kotchen TA<sup>4</sup>, Cowley AW<sup>4</sup>, Pilote L<sup>3</sup>, Hamet P<sup>1</sup>, Tremblay J<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>CR-CHUM, Montréal, Québec; <sup>2</sup>Centre hospitalier de la Sagamie, Chicoutimi, Québec; <sup>3</sup>GENESIS, McGill University Health Centre, Montréal, Québec; <sup>4</sup>Medical College of Wisconsin, WI, USA.

**Objectif :** L'implication de l'ANP et de son récepteur NPR1 dans le contrôle de la pression artérielle (PA) et de la lipolyse est bien connue. Nos récents scans du génome entier avec microsatellites ont identifié le locus Anp comme le plus significatif pour l'hypertension liée à l'obésité (Pausova, et al. 2005) et celui de son récepteur Npr1 pour les traits métaboliques (Hamet, et al. 2005). Le but de l'étude était de déterminer davantage la contribution génétique des loci Anp et Npr1 à la PA systolique (PAS) et diastolique (PAD) et aux traits liés à l'obésité, avec une couverture plus dense de microsatellites et SNPs sur le génome.

**Méthodes :** 458 individus provenant de 75 familles canadiennes-françaises sélectionnées pour l'hypertension précoce et dyslipidémie ont eu un génotypage du génome entier par SNPs (chip Affymetrix 50K avec 58 000 SNPs) et un phénotypage élargi suivi par l'analyse SOLAR du chromosome 1.

**Résultats :** Le locus Anp contribue à la PAD (LOD score 2,0, nb de familles contributrices=25), BMI (3,8, n=50) et circonférence à la taille (4,0, n=44). Le locus Npr1 contribue à PAD (2,0, n=18), BMI (3,4, n=40), circonférence à la taille (2,7, n=35) et adiposité souscapulaire (4,7, n=60). L'impact du sexe de l'individu a été identifié pour PAS à 245cm (LOD score femmes 2,4 ; hommes 1,3), PAD à 150cm (hommes 2,0 ; femmes 0,3), GMPc plasmatique à 240cm (femmes 1,9 ; hommes 0), BMI à 100cm (femmes 2,6 ; hommes 0,7) et adiposité suprailliaque à 100cm (femmes 3,2 ; hommes 0,7).

**Conclusion :** Les résultats de l'analyse des LOD scores maximisés démontrent une contribution significative des loci Anp et Npr1 aux PAD et traits liés à l'obésité. Les analyses dépendantes du sexe de l'individu soulignent des différences marquées dans le degré et la localisation des liaisons génétiques entre hommes et femmes pour ces phénotypes.

## L'ADMINISTRATION DE DONNEURS DE NO AUGMENTE L'ÉLASTOCALCINOSE ET LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE PAR UNE RÉGULATION À LA BAISSÉ DE LA VOIE NO/GMPC

Gilbert LA, Moreau P.

Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec.

L'hypertension systolique isolée (HSI) est associée à une calcification graduelle de l'aorte contribuant à l'élévation de la pression pulsée (PP) et de la rigidité artérielle, telles que mesurées par la vitesse de l'onde de pouls (PWV). La voie du NO/GMPC joue un rôle important dans la régulation du tonus musculaire, mais aussi dans la modulation de la rigidité artérielle.

**Objectif :** Déterminer par quel mécanisme l'administration de NO exogène influence l'élastocalcinoase et la rigidité artérielle.

**Méthodes :** Des rats ont reçu une injection s.c. (20 mg/kg/jour) administrée dans l'eau de boisson (modèle WVK). Pendant les 4 semaines suivantes, le traitement WVK a été poursuivi en ajoutant du sinitrodiol (Italfarmaco, 12, 50 et 100 mg/kg/jour) ou du L-NAME (20 mg/kg/jour) dans la nourriture. Les traitements ont été arrêtés 48 heures avant la mesure des paramètres hémodynamiques (PP et PWV).

**Résultats :** Les doses de 12 et 50 n'ont pas fait varier de manière significative la PP et la PWV comparativement aux rats WVK. Par contre, la dose de 100 mg/kg de sinitrodiol ainsi que le L-NAME (20 mg/kg) ont significativement augmenté la PWV. Les concentrations aortiques de calcium n'ont pas significativement changé pour les doses de 12 et de 50 mg/kg de sinitrodiol (9,9±1,1 µg/mg et 5,9±1,2 µg/mg vs 6,8±0,7 µg/mg respectivement). Cependant, le L-NAME et la dose de 100 mg/kg de sinitrodiol ont fait augmenter la concentration de calcium dans l'aorte (13,60±3,3 µg/mg et 10,94±1,43 µg/mg). Il existe une forte corrélation ( $r^2=0,96$ ) entre le calcium aortique et la PWV. Afin d'expliquer l'augmentation de calcium dans l'aorte lors de l'administration de sinitrodiol, l'expression de la NOS endothéliale (eNOS) et de la guanilate cyclase soluble (GCs), les nitrates plasmatiques et le GMPC tissulaire ont été mesurés. L'expression de la eNOS et de la GCs n'a pas été modifiée, cependant les concentrations de nitrates et de GMPC ont diminué lors de l'administration de sinitrodiol comparativement aux rats WVK.

**Conclusion :** Le NO endogène semble donc limiter le développement de l'élastocalcinoase et la rigidité artérielle, mais une source exogène de NO ne permet pas d'amplifier cette réponse. Au contraire, il semble y avoir une régulation à la baisse de la voie NO/GMPC favorisant la déposition de calcium au niveau de l'aorte et une augmentation de sa rigidité.

## IMPACT DES FACTEURS DE RISQUES POUR LE DIABÈTE SUR LE CORPS CAVERNEUX

Hale TM, Wu R, Couture R, de Champlain J, Carrier S, deBlouis D.

Université de Montréal, Montréal, Québec.

**Objectif :** Le diabète est un facteur risque pour le développement de la dysfonction érectile (DE) et des maladies vasculaires. Chez les rats Sprague-Dawley (SD), une diète riche en glucose augmente les niveaux sanguins de glucose et d'insuline, la résistance à l'insuline et la pression systolique (PS). Cette étude examine l'impact de ces paramètres lorsqu'une diète riche en glucose est combinée avec les facteurs de risques additionnels tels l'angiotensine II (Ang II) ou un inhibiteur de la voie du monoxyde d'azote (L-NAME). De plus, elle détermine les changements de la structure et des voies de signalisation dans le pénis.

**Méthodes :** Les rats SD adultes ont été traités (4 sem) avec placebo, glucose (G: 10% dans l'eau de breuvage), glucose + AngII (G+A: 200mg/kg min<sup>-1</sup>), glucose + L-NAME (G+L: 20mg/kg/jr). La PS a été mesurée par *tail cuff*. À terme, la glycémie et l'insulinémie à jeun ont été mesurées, une section pénienne a été fixée avec de la paraformaldéhyde pour déterminer le contenu en collagène (Trichrome de Masson). Les protéines AKT, eNOS et P38 ont été étudiées par *western blot*.

**Résultats :** Comparé au témoin, la PS a été augmentée dans tous les groupes (G: 123%, G+A 130%, G+L: 142%). L'addition de AngII ou L-NAME n'a eu aucun effet sur la glycémie, comparé au glucose seul. L'insulinémie et l'index de résistance à l'insuline étaient réduits dans le groupe G+A (32%, ↓ 39%) et augmentés dans le groupe G+L (164%, 141%) comparé au glucose seul. G+A et G+L ont augmenté dramatiquement le collagène dans la paroi des artères dorsales (Con < G < G+A \* G+L). L'expression de phospho-AKT/totale AKT a été diminuée significativement par traitement avec G+A et G+L (G 34%, NS; G+A 147%, p<0,05; G+L 153%, p<0,05) avec réduction parallèle de l'expression de phospho-eNOS (Ser1177) (G 141%, NS; G+A 172%, p<0,05; G+L 154%, p<0,05). Par contre, il y a eu une augmentation non significative dans phospho-p38/p38 (G 111%, G+A 111%; G+L 163%).

**Conclusion :** L'impact cumulatif des facteurs de risques a aggravé plusieurs marqueurs de la dysfonction érectile. L'augmentation du collagène vasculaire pourrait limiter la vasodilatation, et la réduction de l'expression de phospho-AKT pourrait diminuer l'activité de eNOS et la production de monoxyde nitrique.

## IDENTIFICATION DES GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'HYPERTENSION AVEC L'ÂGE CHEZ LE RAT SPONTANÉMENT HYPERTENDU : ÉTUDE DU CANAL SODIQUE ÉPITHÉLIAL

Haloui M, Tremblay J, Sun YL, Seda O, Orlov SN, Hamet P.  
Centre de recherche, CHUM, Technopôle Angus, Montréal, Québec.

**Objectif :** Nous avons observé dans l'ensemble des lignées recombinantes consanguines (RI) obtenues de la génération hybride F2 issue du croisement entre les rats Brown Norway (BN-Lx) et les rats spontanément hypertendus (SHR), une distribution du début de l'hypertension en fonction de l'âge. Le but de notre étude est d'identifier les gènes impliqués dans l'élévation de la pression sanguine âgée-dépendante. **Méthodes :** La pression sanguine diastolique et systolique a été mesurée par téléométrie. L'expression quantitative de 15 923 transcrits dans les échantillons ARN obtenus du rein entier des rats femelles âgés de 12, 40 et 80 semaines provenant de l'ensemble des RI, ainsi que des progéniteurs, est rendue possible par les puces à ADN (RAE 230A). L'utilisation de la réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (qRT-PCR) s'avère obligatoire pour valider nos résultats. **Résultats :** Les RI utilisées dans notre étude montrent des dynamiques distinctes de l'élévation de la pression artérielle (PA). Ainsi, les rats SHR montrent une PA assez élevée déjà à l'âge de 12 semaines. Au contraire, les RI3 et RI17 ne deviennent hypertendues qu'à l'âge de 80 semaines alors que les RI13 et RI23 restent normotendus. L'utilisation des puces à ADN permet de générer une liste de 118 gènes dont l'expression est modulée dans le groupe SHR par comparaison au groupe BN-Lx. L'étude de corrélation en considérant toutes les lignées, nous a permis de sélectionner de notre première liste, 25 gènes dont l'expression et la PA sont fortement corrélées d'une manière positive ou négative. L'analyse basée sur la fonction nous a permis d'identifier les 3 sous-unités du canal sodique épithélial (ENaC) alpha, beta et gamma dont l'expression est augmentée dans le groupe SHR et qui joue un rôle important dans le rajustement de la fonction rénale et l'élévation de la pression sanguine dans la forme monogénique de l'hypertension. L'augmentation de l'expression des 3 sous-unités ENaC a été confirmée par qRT-PCR. De plus, nous avons noté une corrélation positive entre l'expression de ces 3 sous-unités ENaC et la moyenne de la PA ( $r=0,80$ ,  $p=0,0243$  et  $r=0,85$ ,  $p=0,0137$  pour les sous-unités beta et gamma respectivement). Celle de la sous-unité alpha est non significative. **Conclusion :** Nos résultats suggèrent que l'augmentation de l'expression du canal sodique épithélial pourrait contribuer au développement de l'hypertension dépendante de l'âge chez le rat SHR via probablement une augmentation de la réabsorption du sodium dans le tubule distal. Il reste à définir dans nos prochaines études le mécanisme exact et à faire une investigation plus poussée des autres gènes.

## L'APOPTOSE DE CELLULES DE MUSCLE LISSE AORTIQUE INDUITE PAR LE VALSARTAN CHEZ LE SHR EST RELAYÉE PAR LE RÉCEPTEUR B1 DES KININES

Huot-Marchand J, Duguay D, Sirois P, Nantel F, Battistini B, deBlois D.  
Département de pharmacologie, Université de Montréal, Université de Sherbrooke.

**Objectif :** La régession de l'hypertrophie aortique par le valsartan chez le rat spontanément hypertendu (SHR) est associée à une apoptose transitoire des cellules de muscle lisse (CML) qui est indépendante du blocage de la voie de l'angiotensine et du récepteur B2 des kinines. Nous avons déjà rapporté que l'énalapril accroît l'expression du récepteur B1 chez le SHR et que l'apoptose des CML est bloquée par la co-administration d'un antagoniste du récepteur B1. La présente étude a examiné le rôle du récepteur B1 des kinines dans l'apoptose induite par un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine, le valsartan.

**Méthodes :** Des SHR âgés de 11 semaines ont reçu pendant 21 jours le véhicule, le valsartan (Diovan) (30mg/kg/jour) ou l'énalapril (30mg/kg/jour) seuls ou en combinaison avec l'antagoniste B1, le R-954 (400µg/kg/jour)(n=4/groupe).

**Résultats :** La réduction de l'aire de section de l'aorte induite par le valsartan ( $-17\pm2\%$ ,  $p<0,01$ ) et l'énalapril ( $-16\pm3\%$ ,  $p<0,01$ ) a été significativement atténuée par la co-administration de R-954. La réduction de l'hyperplasie aortique induite par le valsartan ( $-31\pm3\%$ ,  $p<0,01$ ) et l'énalapril ( $-23\pm5\%$ ,  $p<0,05$ ) a été complètement prévenue par l'ajout du R-954. Le R-954 seul n'a eu aucun effet sur tous ces paramètres. Pour des doses égales de valsartan et d'énalapril, les deux inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont induit un remodelage vasculaire significatif, mais le valsartan n'a pas significativement baissé la pression systolique. L'énalapril a quant à lui baissé la pression de façon significative ( $-52\pm5\%$ ,  $p<0,01$ ).

**Conclusion :** Collectivement, ces données impliquent le récepteur B1 des kinines dans l'apoptose des CML au cours de la vague d'apoptose du muscle lisse au cours du remodelage aortique initié par deux classes d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

## UN RÉGIME RICHE EN GRAS AUGMENTE LE STRESS OXYDATIF SANS MODIFIER LE PROFIL LIPIDIQUE CHEZ LES SOURIS FORKO

<sup>1</sup>Javeshghani D, <sup>2</sup>Sairam MR, <sup>1</sup>Schiffnir EL, <sup>3</sup>Touyz RM.

<sup>1</sup>Unité de recherche vasculaire et hypertension artérielle, Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec ; <sup>2</sup>Recherche moléculaire reproductive, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, Québec ; <sup>3</sup>Kidney Research Centre, OHRI/University of Ottawa, Ottawa, Ontario.

**Objectif :** L'effet potentiel du traitement par les hormones de substitution (HERS) dans le développement de l'athérosclérose reste encore à déterminer. Nous avons étudié les effets d'un régime hypercholestérolémique (HC) durant 3-4 mois sur la fonction vasculaire ainsi que sur l'inflammation chez trois groupes de souris adultes : sauvages (WT), hétérozygotes (HT, niveau oestrogène bas) et homozygotes (FORKO, *Follitropin Receptor KnockOut*, déficientes en oestrogène). **Méthode :** La fonction vasculaire a été étudiée à l'aide de myographes pressurisés, la concentration en anions superoxydes a été mesurée par microscopie confocale et l'expression des marqueurs inflammatoire par immunobuvardage. **Résultats :** La relaxation vasomotrice en réponse à la bradykinine et à l'acétylcholine (ACh) dans les artères de résistance est moindre chez les souris FORKO comparé aux WT ( $35,8\pm11,4$  vs  $47,4\pm18$ ,  $P<0,05$  et  $61,1\pm15,5$  vs  $97,1\pm15$ ,  $P<0,001$  respectivement). La vasorelaxation des artères de résistance n'est pas influencée par le régime HC chez les souris hétérozygotes et FORKO. La relaxation à l'ACh dans les vaisseaux incubés avec du L-NAME est diminuée de manière comparable chez les souris WT soumises ou non au régime HC. En revanche, chez les FORKO ( $69,8\pm7,4$  vs  $28,9\pm12$ ,  $P<0,05$ ) et les HT ( $48,4\pm15,4$  vs  $25,4\pm11,7$ ,  $p<0,01$ ) la dysfonction endothéliale est aggravée par le régime HC. La vasoconstriction en réponse à l'Angiotensine II (Ang) n'est pas altérée par le régime HC chez tous les groupes. L'incubation des vaisseaux avec un cocktail d'antioxydants (SOD, Catalase, Tempol) augmente significativement la réponse à l'Ang II chez les FORKO soumises au régime HC ( $59,6\pm5,9$ ,  $p=0,005$ ). La génération de radicaux libres oxygénés (RLO) est plus importante chez les souris FORKO ( $0,29\pm11$  unité arbitraire) que chez les WT ou HT, et est d'autant plus augmentée (10 fois) par le régime HC. La coloration à l'huile rouge a révélée des dépôts de cholestérol dans les sinus aortiques et coronariens, ceci est associée à une augmentation de l'expression de VCAM-1 chez tous les groupes soumis au régime HC. Le régime riche en gras ne modifie pas la concentration plasmatique en cholestérol total, en LDL et HDL, ainsi qu'en triglycérides chez les souris FORKO. **Conclusion :** Nos résultats démontrent que le régime riche HC affecte la fonction vasculaire par une production accrue de RLO chez les souris FORKO sans modification du profil lipidique.

## RÉDUCTION DE L'APOPTOSE AU NIVEAU DU SYSTÈME LIMBIQUE APRÈS UN INFARCTUS DU MYOCARDE PAR UN TRAITEMENT AU CÉLÉCOXIB

Kaloustian S<sup>1,4</sup>, Wann BP<sup>2</sup>, Bah MT<sup>2</sup>, Falcao S<sup>1</sup>, Dufort AM<sup>1</sup>, Allard C<sup>1</sup>, Dion S<sup>3</sup>, Rylvin P<sup>4</sup>, Godbout R<sup>2</sup>, Rousseau G<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Université de Montréal, Département de pharmacologie, <sup>2</sup>Département de psychiatrie, Montréal, Québec, <sup>3</sup>Pfizer Canada, <sup>4</sup>Département de neurologie fonctionnel et épileptologie, Hospices civils de Lyon et Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

**Objectif :** La présence de cytokines dans la circulation augmente l'expression de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) au niveau du cerveau. Cette augmentation de COX-2 induit une augmentation de la synthèse de prostaglandines qui peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et produire de l'apoptose au niveau de certaines structures. Comme nous avons observé de l'apoptose au niveau du cerveau après un infarctus du myocarde, le but de cette étude est de déterminer si après un infarctus du myocarde, l'administration de Célecoxib peut réduire l'apoptose au niveau du système limbique.

**Méthodes :** Une occlusion de 40 minutes de l'artère coronaire gauche descendante suivie d'une reperfusion de 72 heures a été pratiquée chez des rats Sprague-Dawley mâles anesthésiés. Le Célecoxib a été administré 5 minutes après le début de la reperfusion (3 mg/kg/jour; i.p.). La taille de l'infarctus a été déterminée par coloration au chlorure de triphényltétrazolium. L'activité de la caspase 3 et d'AKT, le ratio de Bax/Bcl-2 et le nombre de cellules TUNEL positives ont été mesurés dans l'hippocampe (CA1, CA3, corps godronné) et l'amygdale (latérale et médiale).

**Résultats :** Aucune différence dans la taille de l'infarctus a été observée entre le groupe traité au Célecoxib et le groupe témoin. Toutefois une réduction significative des différents paramètres pro-apoptotiques a été observée dans le CA1, le corps godronné, l'amygdale latérale et médiale dans le groupe traité. L'activité d'AKT, une enzyme de survie cellulaire, démontre une augmentation de son activité dans les régions du CA1, le corps godronné, l'amygdale latérale et médiale chez le groupe traité au Célecoxib comparativement au groupe témoin.

**Conclusion :** L'administration de Célecoxib durant la reperfusion n'affecte pas la taille de l'infarctus mais permet de réduire significativement l'apoptose observée dans le système limbique. Ce traitement pourrait avoir des conséquences positives sur la dépression post-infarctus.

## EFFECT DU RAPPORT OMÉGA-6/OMÉGA-3 SUR LA PRODUCTION DE L'ANION SUPEROXYDE DANS L'AORTE ET LES CELLULES DE MUSCLES LISSES VASCULAIRES DE RATS SPRAGUE-DAWLEY

Laplante MA, Wu R, Mougharbel Z, Wang J, de Champlain J.  
Département de physiologie, Groupe de recherche sur le système nerveux autonome, Université de Montréal, Faculté de médecine.

**Objectif :** Vérifier les effets de différents rapports d'acides gras oméga-6/oméga-3 dans l'alimentation sur la production d'anion superoxyde dans l'aorte de rats Sprague-Dawley et dans les cellules vasculaires de muscles lisses (CVML). **Méthodes :** Des rats Sprague-Dawley mâles de 250g ont été alimentés par des régimes avec des ratios oméga-6/oméga-3 variables pendant 6 semaines. Un régime à base de maïs a été combiné avec des gavages quotidiens avec des huiles végétales contenant de l'huile de canola, de l'acide arachidonique ( $\Omega-6$ , AA) et de l'acide docosahexaénoïque ( $\Omega-3$ , DHA). Des groupes possédants des ratios oméga-6/oméga-3 de 5 (DHA), 10 (huile de canola) et 65 (acide arachidonique) ont été évalués. La pression et le rythme cardiaque des animaux ont été mesurés directement par canulation fémorale. La production d'anion superoxyde a été mesurée dans les aortes prélevées à la fin du traitement par chimiluminescence avec la lucigénine. Des CVML ont été isolées à partir de l'aorte de rats mâles Sprague-Dawley par digestion à la collagénase et à l'élastase. Les cellules ont été traitées pendant 48 heures avec de l'acide arachidonique (AA, 50µM). Des traitements simultanés ont été effectués avec le DHA à différentes doses (0,5 à 50µM). La production de l'anion superoxyde a été mesurée par chimiluminescence avec la lucigénine selon une méthode adaptée aux cellules. **Résultats :** La production d'anion superoxyde a été augmentée de 47% ( $1493 \pm 363$  à  $2187 \pm 907$  cpm/mg,  $P<0,01$ ) dans les aortes de rats traités avec un ratio élevé (65) oméga-6/oméga-3 par rapport aux rats avec un ratio oméga-6/oméga-3 plus bas (5). La pression artérielle des animaux est restée normale pour l'ensemble des groupes, mais le rythme cardiaque a diminué chez les animaux traités avec le DHA. Dans les cellules de muscles lisses vasculaires, l'AA a augmenté la production d'anion superoxyde et cette augmentation a été prévenue de façon dose dépendante par des traitements au DHA. **Conclusion :** Ces résultats montrent que les oméga-6 possèdent de puissantes propriétés pro-oxydantes dans les vaisseaux. Ces effets oxydants sont prévenus par des traitements simultanés avec des oméga-3. Ces résultats suggèrent que les acides gras oméga-6 et oméga-3 qui proviennent du régime alimentaire pourraient être des facteurs déterminants dans le développement de maladies vasculaires.

## UN RÔLE PRIMORDIAL POUR HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1 DANS LA BIOLOGIE DES CELLULES MUSCULAIRES LISSES VASCULAIRES

Lauzier MC, Soucy G, Richard DE.  
Centre de recherche de l'Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec.

Le facteur de transcription *Hypoxia-Inducible Factor-1* (HIF-1) est responsable de la réponse adaptative à un stress hypoxique en régulant l'expression de plus de 70 gènes, dont celui du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et du transporteur de glucose 1 (GLUT-1). HIF-1 est un hétérodimère obligatoire constitué d'une sous-unité  $\beta$  constitutive et d'une sous-unité  $\alpha$  sensible à la tension en O<sub>2</sub>. En conditions normales d'oxygène, la sous-unité  $\alpha$  est rapidement dégradée par le protéasome alors que l'hypoxie active le complexe en stabilisant la protéine HIF-1 $\alpha$ . Nous avons démontré que l'angiotensine II (Ang II) peut induire HIF-1 $\alpha$  chez les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC). De même, Ang II permet l'expression de plusieurs gènes cibles de HIF-1 chez les VSMC.

**Objectif :** Cette étude vise à caractériser l'implication de HIF-1 dans la biologie des VSMC en réponse à Ang II.

**Méthodes :** L'utilisation de siRNA a permis de diminuer de façon significative les niveaux protéiques de HIF-1 $\alpha$  chez les VSMC. L'expression génique a été évaluée à l'aide de puces à ADN et confirmée par Northern blot à l'aide de sondes spécifiques. La réponse hyperplasique des VSMC en réponse à Ang II a été mesurée grâce à des marquages à la thymidine tritiée. La migration des VSMC a été caractérisée en chambre de Boyden.

**Résultats :** Nos résultats démontrent que l'induction de la protéine HIF-1 $\alpha$  est nécessaire à la régulation de tiers des gènes surexprimés à la suite d'un traitement des VSMC par Ang II, dont ceux du VEGF et de GLUT-1. De plus, l'activité du complexe HIF-1 est requise pour la migration et l'hyperplasie des VSMC en réponse à Ang II.

**Conclusion :** Ces travaux identifient un rôle de premier plan pour le facteur HIF-1 dans la fonction des VSMC. La réponse biologique des VSMC en réponse à Ang II est étroitement liée à la pathogenèse de nombreuses maladies cardiovasculaires. Nous croyons que l'élucidation des voies de signalisation régulées par HIF-1 chez les VSMC aura un impact important en santé cardiovasculaire.

## LA DYSFUNCTION ENDOTHÉLIALE INDUITE PAR L'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE MODÉRÉE EST CORRÉLÉE AU DÉFAUT DE DIFFÉRENCIATION DES CELLULES ENDOTHÉLIALES PROGÉNITRICES

Lemarié CA, Amiri F, Deschenes ME, Rozen R, Schiffrin EL.  
Unité de recherche vasculaire et hypertension artérielle, Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal; \*Department of Human Genetics, Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal, Québec.

**Objectifs:** La méthylénététrahydrofolate réductase (MTHFR) joue un rôle clé dans le cycle de reméthylation de l'homocystéine (Hcy) pour la convertir en méthionine. Chez l'homme, il existe une mutation ponctuelle répandue dans le gène de la MTHFR qui se caractérise par une hyperhomocystéinémie modérée. Cependant, le lien entre cette mutation et une augmentation du risque cardiovasculaire reste à déterminer. À l'aide d'un modèle murin développé récemment, nous avons montré précédemment que l'hyperhomocystéinémie et l'hypertension artérielle altèrent la vasodilatation endothélium-dépendante sans modifications de la structure de la paroi des artères de résistance des souris hétérozygotes. Par ailleurs, des travaux récents ont démontré que les cellules endothéliales progénitrices (CEPs) participent à la réparation de l'endothélium à la suite de lésions. De plus, il a été montré que l'activation de p38 MAPK régule négativement la différenciation des CEPs. Dans cette étude nous avons étudié la capacité de différenciation de cellules mononucléées dérivées de la moelle osseuse en CEPs chez les souris Mthfr +/- en comparaison avec les souris sauvages.

**Méthodes:** Les cellules mononucléées ont été isolées à partir de la moelle osseuse des fémurs et des tibias prélevée chez des souris Mthfr +/- et Mthfr +/+. Après 7 jours de culture, les CEPs sont identifiées par un double marquage CD34+/FLK1+ par cytométrie en flux. Nous avons également étudié la phosphorylation de p38 MAPK par une technique d'immunoblotage.

**Résultats:** Nous avons montré que 22% des cellules provenant de souris sauvages exprimaient les marqueurs de différenciation CD34 et Flk1 après 7 jours de culture. En revanche, nous n'avons pu détecter aucune cellule portant ces marqueurs de différenciation sur les cellules provenant de souris Mthfr +/- . Ces résultats sont par ailleurs confirmés par l'étude de la phosphorylation de p38. En effet, nous avons montré que la phosphorylation de p38 est 1,5 fois supérieure dans les cellules provenant des souris Mthfr +/- par rapport aux cellules de souris sauvages.

**Conclusion:** L'étude de la capacité de différenciation des CEPs des souris Mthfr +/- et Mthfr +/- a permis de montrer que la dysfonction endothéliale induite par l'hyperhomocystéinémie modérée est corrélée au défaut de différenciation des CEPs chez les souris Mthfr +/- .

## IDENTIFICATION D'UNE PROTÉINE LIANT L'ER-GMPc PRÉSENT DANS LE PROMOTEUR DU GÈNE DE LA GUANYLYL CYCLASE A

Martel G, Bourcier N, Cossette S, Tremblay J.  
Laboratoire de biologie cellulaire de l'hypertension, CR-CHUM, Montréal, Québec.

La transcription du récepteur Npr/AGC-A est inhibée à la suite d'une stimulation par son ligand, le peptide natriurétique des oreillettes (ANP) via des mécanismes dépendants du GMPc. Notre groupe a identifié un élément de réponse au GMPc (ER-GMPc) dans le promoteur du gène du Npr/AGC-A (Hum D, et al., Hypertension, 2004). Nous avons défini une séquence consensus pour cet ER-GMPc chez l'humain, le rat et la souris (-1372AaAtrKANTTCaAcAKTY-1354).

**Objectif:** Identifier la ou les protéines pouvant lier l'ER-GMPc du promoteur du gène de Npr/AGC-A chez l'humain.

**Méthodes:** Nous avons construit un vecteur contenant 3 copies de l'ER-GMPc humain et utilisé la technique du simple hybride chez la levure pour cribler une banque de cDNA de rein humain. Des essais de liaison *in vitro* à l'ADN ainsi que des expériences de retard sur gel (EMSA) ont été faits pour confirmer la liaison à l'ER-GMPc. Des cellules HeLa ont été stimulées avec 100nM ANP et les niveaux d'ARN ont été mesurés par RT-PCR. Des mesures d'expression tissulaire chez l'humain ont été réalisées afin de quantifier les niveaux d'ARNm des clones. La microscopie à fluorescence à l'aide du marqueur GFP a été utilisée afin de localiser les protéines dans des cellules HEK293.

**Résultats:** Nous avons obtenu un clone fortement positif qui interagit avec l'ER-GMPc humain. Ce clone contient un ORF de 348 bp codant pour une protéine humaine hypothétique de 13,2 kDa. Les essais de liaison *in vitro* et d'EMSA ont montré que cette protéine lie de façon spécifique l'ER-GMPc. Les études d'expression tissulaire ont montré une forte expression de ce clone au niveau du système cardiovasculaire tandis que la microscopie à fluorescence a montré une localisation nucléaire pour la protéine. Dans les cellules HeLa, un traitement de 3 heures à l'ANP augmente de 1,6 fois le niveau d'ARNm de cette protéine.

**Conclusion:** Nos résultats ont permis de démontrer l'existence d'une nouvelle protéine pouvant lier l'ER-GMPc présent dans le promoteur du Npr/AGC-A.

## LES EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-HYPERTROPHIQUES DE MOXONIDINE SONT INDÉPENDANTS DE L'EFFET ANTI-HYPERTENSIF

Menaouar A, Paquette PA, Gutkowska J, Descheppe C, Mukaddam-Daher S.  
Centre de recherche du CHUM Hôtel-Dieu et Institut de recherches cliniques de Montréal.

**Objectif:** L'hypertension artérielle est associée à l'hypertrophie du ventricule gauche (HVG) et l'augmentation, au niveau circulatoire et cardiaque, des marqueurs de l'inflammation (TNF $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ), ce qui prédispose à un accroissement de la morbi-mortalité cardiovasculaire associée à ce syndrome. Nous avons montré que moxonidine, un composé antihypertensif sympatholytique, diminue la pression artérielle et l'HVG chez les rats SHR (*spontaneously hypertensive rats*) de façon dose-dépendante. Cet effet peut-être dépendant ou non de la baisse de pression artérielle. Pour différencier l'effet de moxonidine sur l'hypertension artérielle de l'effet direct sur l'hypertrophie cardiaque, nous avons utilisé des rats WKHA (issus de croisements des SHR avec des rats normotendus Wistar Kyoto) qui ont une hypertrophie du ventricule gauche mais non hypertendus.

**Méthodes:** Les rats WKHA sont traités durant 4 semaines avec moxonidine 100  $\mu$ g/kg/h ou avec salin (contrôles), via des mini-pompes osmotiques (s.c.). Les rats sont pesés puis sacrifiés et les ventricules gauches sont prélevés pour mesurer l'hypertrophie cardiaque ainsi que les cytokines inflammatoires TNF $\alpha$  et IL-1 $\beta$  et la fragmentation d'ADN, par ELISA.

**Résultats:** Le poids corporel n'a pas été modifié significativement après traitement avec moxonidine (170 $\pm$ 4 vs 186 $\pm$ 4 g) par comparaison aux rats contrôles (170 $\pm$ 8 vs 202 $\pm$ 7 g). Moxonidine a diminué la masse du ventricule gauche de 658 $\pm$ 10 à 559 $\pm$ 15 mg ( $p$ <0,01) et l'HVG de 3,26 $\pm$ 0,06 à 3,00 $\pm$ 0,07 mg/g de poids corporel ( $p$ <0,04). Moxonidine a diminué TNF $\alpha$  de 36,7 $\pm$ 2,7 à 28,4 $\pm$ 1,4 pg/ventricule et IL-1 $\beta$  de 7,0 $\pm$ 1,4 à 1,9 $\pm$ 0,2 pg/ventricule ( $p$ <0,02). Moxonidine a normalisé l'index d'apoptose de 3,6 $\pm$ 1,3 à 0,4 $\pm$ 0,1 ( $p$ <0,03).

**Conclusion:** Ces résultats démontrent que moxonidine a des potentiels bénéfiques anti-hypertrophiques et anti-inflammatoires au niveau cardiaque. Ceci suggère que cet effet de moxonidine est indépendant de son effet antihypertensif.

## LA SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE: UN NOUVEL ACTIVATEUR NORMOXIQUE DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION HIF-1 CHEZ LES CELLULES VASCULAIRES

Michaud MD, Robitaille GA, Richard DE.  
Centre de recherche de l'Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec.

**Objectif:** La sphingosine-1-phosphate (S1P) est un phospholipide bioactif engendrant de nombreux effets spécifiques chez les cellules endothéliales (ECs) et les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMCs). Les réponses cellulaires engendrées par S1P sont majoritairement impliquées dans l'angiogenèse. Entre autres, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la migration des ECs et la prolifération des VSMCs. Des études ont démontré que les médiateurs lipidiques comme S1P pouvaient contribuer au développement de maladies cardiovasculaires comme l'hypertension. Le facteur de transcription HIF-1 est un agent pro-angiogénique majeur ayant aussi une implication physiologique dans l'hypertension. Un certain nombre de gènes activés par S1P étant aussi fortement régulés par HIF-1, le but de cette étude est de démontrer que S1P peut moduler l'induction vasculaire de HIF-1 et l'activation subséquente de ses gènes cibles.

**Méthodes:** Les expérimentations sont effectuées à partir de cellules en culture et isolées à partir d'aortes bovines (ECs) ou de rat (VSMCs). Les cellules sont traitées avec S1P et l'expression de la protéine HIF-1 $\alpha$ , la sous-unité limitante du complexe HIF-1, est mesurée par Western Blot. L'expression de l'ARNm des gènes hypoxiques est analysée par Northern Blot. Différentes techniques de biologie moléculaire ont permis de mesurer l'activité et la capacité de fixation à l'ADN du complexe HIF-1. La méthode d'interférence à l'ARN est utilisée pour vérifier l'implication de HIF-1 dans l'induction génique apportée par S1P. Enfin, les propriétés de migration des ECs sont évaluées à l'aide d'une chambre de Boyden.

**Résultats:** Le traitement des cellules vasculaires avec S1P entraîne une forte augmentation du taux de protéine HIF-1 $\alpha$  de manière dose-dépendante. Un complexe nucléaire HIF-1 entier est alors formé et apte à se lier à l'ADN pour activer la transcription génique. Lors de l'inhibition de l'expression de HIF-1 $\alpha$  par ARN interférence, nous montrons également que HIF-1 est partiellement impliqué dans l'activation génique apportée par S1P chez les VSMCs et dans la réponse migratoire des ECs.

**Conclusion:** Nos résultats démontrent que S1P est un activateur puissant du complexe HIF-1. Étant donné l'importance physiologique de ces 2 molécules, il est crucial de comprendre les mécanismes régissant l'induction de HIF-1 par S1P et son rôle dans la biologie des vaisseaux sanguins.

## RÔLE ESSENTIEL DES MÉTALLOPROTÉINASES MATRICIELLES DANS LA CALCIFICATION VASCULAIRE

Moreau S, Bouvet C, Blanchette J, deBlois D, Moreau P. Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

L'élastocalcine est une forme de calcification vasculaire associée au vieillissement et localisée sur les lamelles élastiques. La rigidité artérielle résultante entraîne l'hypertension systolique isolée (HSI). En outre, il est connu que l'activité des métalloprotéinases matricielles (MMPs), impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire, augmente avec l'âge.

**But:** Déterminer si les MMPs sont impliquées dans le développement de l'élastocalcine.

**Méthodes:** Des rats Wistar mâles ont été traités avec de la warfarine (20mg/kg/jour) et de la vitamine K (15mg/kg/jour) (WVK) pendant 1, 2, 3 et 4 semaines, avec ou sans doxycycline pendant 4 semaines (WVK+Dox), les 2 premières (WVK+doxy[1-2]) ou les 2 dernières semaines (WVK+doxy[3-4]). Les témoins consistaient de rats non traités. Les mesures de pressions systolique et diastolique ont été effectuées sur des animaux anesthésiés. La pression pulsée (PP) et la vitesse de l'onde de pouls (PWV) ont été calculées à partir de ces valeurs. Le contenu en calcium a été mesuré dans l'aorte, les carotides et les fémorales. L'activité gélatinase de MMP-9 a été mesurée par zymographie.

**Résultats:** Le traitement WVK a induit une accumulation progressive de calcium dans la paroi vasculaire, significative après 3 semaines de traitement, accompagnée d'une augmentation de PWV. L'activité de MMP-9 était augmentée significativement dès la 2<sup>e</sup> semaine de traitement. L'expression d'un facteur de transcription de protéines osseuses, Cbfa-1, était augmentée significativement après 3 semaines de traitement, démontrant un changement phénotypique des CMLVs. La doxycycline, un inhibiteur non sélectif des MMPs, a prévenu la calcification, la rigidité artérielle et l'augmentation de l'expression de Cbfa-1 lorsque donnée pendant les 4 semaines de WVK. Un traitement à la doxycycline pour les 2 premières semaines a permis de prévenir la calcification dans l'aorte et les carotides seulement, tandis que la doxycycline administrée pendant les 2 dernières semaines a prévenu la calcification dans les 3 types de vaisseaux.

**Conclusion:** Le traitement WVK induit une calcification progressive associée à l'hypertension systolique isolée. Puisque l'augmentation de l'activité de MMP-9 précède la calcification et que l'inhibition précoce et transitoire des MMPs prévient l'accumulation de calcium et l'apparition de l'hypertension systolique isolée, ces résultats suggèrent l'implication des MMPs dans le développement de l'élastocalcine.

## IMPLICATION DU SEGMENT RNO20 DU CHROMOSOME 20 DU RAT SUR LE PROFIL MÉTABOLIQUE DE LA SOUCHE SHR

Morin E, Peng J, Sedova L, Seda O, Cossette S, Hamet P, Tremblay J.  
Laboratoire de biologie cellulaire de l'hypertension, Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec.

**Objectif:** Une étude antérieure de notre groupe a démontré que le segment RNO20 du chromosome 20 du rat peut jouer un rôle dans le développement de l'obésité et de l'hypertension liée à l'obésité. La souche SHR-1N ne diffère de la souche SHR que par ce segment, provenant de la souche normotendue Brown Norway. Notre objectif est de comparer ces trois modèles génétiques (souches BN.lx normotendue, SHR hypertendue et congénique RNO20) selon le degré d'obésité.

**Méthodes:** L'effet d'une diète riche en gras et en sucrose (HF/S) a été étudié *in vivo* chez des rats mâles SHR-1N, BN.lx et SHR sur différents paramètres métaboliques (poids corporel et des organes, concentrations sanguines de triglycérides, acides gras libres, insuline et glucose, ratios glucose/insuline, test oral de tolérance au glucose) en condition de jeûne.

**Résultats:** La souche SHR-1N présente une plus forte augmentation de son poids corporel sur diète HF/S par rapport à celui sur diète normale (N) comparé aux deux autres souches, SHR et BN.lx. Les organes des rats BN.lx sont plus petits que ceux des rats hypertendus, peu importe la diète, à l'exception des surrénales. L'aorte et le rein gauche sont plus petits et les poids du rein droit ne diminuent pas chez la souche congénique par rapport à sa souche parentale SHR. Toutes les souches se sont montrées intolérantes au glucose lorsque nourries avec la diète riche sans différence significative entre elles. La triglycéridémie a été augmentée par la diète riche pour les trois souches, sans différence entre elles. La concentration sanguine en acides gras libres a été augmentée chez la souche SHR-1N après 26 jours de diète HF/S. Aucun effet de souche ou de diète n'a été observé sur la glycémie. La diète HF/S a fait augmenter les niveaux sériques d'insuline pour SHR et SHR-1N par rapport à ceux sur diète normale, tandis que ceux de BN.lx n'ont pas été affectés. Les deux souches hypertendues se sont avérées plus résistantes à l'insuline que la souche normotendue sur diète riche.

**Conclusion:** Le profil métabolique de la souche SHR est modifié par le segment RNO20 sur diète riche en gras et en sucrose. Les différences observées entre SHR et SHR-1N impliquent des facteurs localisés sur RNO20.

## L'ANGIOTENSINE II STABILISE LA PROTÉINE HIF-1 $\alpha$ DANS LES CELLULES VASCULAIRES MUSCULAIRES LISSES

Pagé EL, Levine M, Richard DE.

Centre de recherche de l'Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec.

L'angiotensine II (Ang II) est une hormone impliquée dans plusieurs pathologies vasculaires. Nos travaux ont montré que l'angiotensine II est un puissant inducteur du facteur de transcription HIF-1 dans les cellules vasculaires musculaires lisses. HIF-1 est le régulateur central de l'expression de plusieurs gènes induits en hypoxie. La régulation du complexe HIF-1 se fait via la modulation de sa sous-unité  $\alpha$ , alors que la sous-unité  $\beta$  est présente de façon constitutive. En condition normoxique, HIF-1 $\alpha$  est hydroxylée par les prolyl-hydroxylases (PHD) sur 2 résidus prolines spécifiques situés dans le domaine ODDD. Les PHD sont des enzymes dépendantes de l'oxygène et du 2-oxoglutarate qui utilisent aussi l'ascorbate et le fer comme cofacteurs. Ces hydroxylations servent d'éléments de reconnaissance pour la protéine pVHL qui fait partie d'un complexe E3 ligase, menant HIF-1 $\alpha$  à l'ubiquitinylation et à la dégradation par le protéasome. L'hypoxie bloque l'hydroxylation et la dégradation de HIF-1 $\alpha$ , lui permettant de s'accumuler et de former le complexe HIF-1.

**Méthodes et Résultats :** Par des essais luciférasés utilisant une protéine de fusion entre luciférase et domaine ODDD de HIF-1 $\alpha$ , nous montrons que Ang II augmente l'activité luciférase de cette protéine. Des essais *in vitro* utilisant des extraits cellulaires traités avec Ang II démontrent que l'hydroxylation de HIF-1 $\alpha$ , son ubiquitinylation et sa liaison au protéasome sont diminués dans les VSMC traités par Ang II. La supplémentation en ascorbate, un cofacteur des PHD, inhibe complètement l'induction de HIF-1 $\alpha$  par Ang II. Nos analyses par incorporation d'ascorbate marquée et par mesure HPLC indiquent que Ang II diminue les concentrations d'ascorbate dans les VSMC. Des techniques de dosage de Fe(II) nous ont permis d'identifier une diminution dans la disponibilité du Fe(II), cofacteur des enzymes prolyl-hydroxylases.

**Conclusion :** Nos études démontrent que Ang II stabilise HIF-1 $\alpha$  via la modulation de la disponibilité des cofacteurs des enzymes prolyl-hydroxylases qui régulent la dégradation de HIF-1 $\alpha$ . Ang II, en plus de stimuler la synthèse de la protéine HIF-1 $\alpha$ , diminue sa dégradation et augmente sa stabilité. Ang II étant une hormone impliquée dans plusieurs processus pathologiques, notamment l'athérosclérose et l'hypertension, et HIF-1 $\alpha$  étant fortement régulée par cette hormone, nous croyons que ces travaux contribueront à l'élaboration d'une thérapeutique efficace.

## L'EFFET DE LA MOXONIDINE SUR LA RÉGULATION DES PROTÉINES DE SIGNALISATION CHEZ LE HAMSTER CARDIOMYOPATHIQUE

Paquette PA, Menouar A, Gutkowska J, Mukaddam-Daher S.

Centre de recherches du CHUM – Hôtel-Dieu, Montréal, Québec.

Chez les hamsters CHF-146 l'insuffisance cardiaque se développe progressivement. Le cœur des CHF-146 subit des changements, de normal (60-120 jours d'âge) à la phase hypertrophique (150-250 jours), puis à l'insuffisance cardiaque (> 250 jours). Le système nerveux sympathique et la perte de cardiomyocytes par apoptose sont impliqués dans le développement de l'insuffisance cardiaque.

**Objectif :** Le but de cette étude est de comparer des protéines cardiaques impliquées dans les voies apoptotiques/anti-apoptotiques des ventricules gauches des hamsters cardiomyopathiques (CMO) et normaux, et de déterminer leur régulation par un composé sympatholytique.

**Méthodes et Résultats :** Des CMO (210 et 310 jours) ont reçu la moxonidine (50  $\mu$ g/kg/h, s.c.) pendant 1 mois. En comparant avec des hamsters normaux, l'hypertrophie du ventricule gauche est plus élevée chez les CMO aux âges étudiés. La mesure par ELISA des cytokines impliqués dans l'induction de l'apoptose, démontre que IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  ventriculaire ne sont pas affectés par la cardiomyopathie. L'analyse par Western blot démontre que la phosphorylation de NF- $\kappa$ B, régulateur de la transcription de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, est plus faible. Par contre, la phosphorylation de AKT, une protéine impliquée dans la survie de la cellule, le ratio des protéines mitochondriales Bax/Bcl-2, un indice d'apoptose, et caspase-3, un marqueur de l'apoptose, sont augmentés chez les CMO. Le traitement à la moxonidine des CMO tend à normaliser l'hypertrophie, augmente TNF- $\alpha$  à 310 jours (18,3 $\pm$ 1,3 vs 39,7 $\pm$ 4,3 pg/mg, p<0,01), normalise la phosphorylation de NF- $\kappa$ B à 310 jours et diminue la phosphorylation de AKT à 210 jours (1,02 $\pm$ 0,03 vs 0,85 $\pm$ 0,08, p<0,03) et 310 jours (1,04 $\pm$ 0,05 vs 0,81 $\pm$ 0,03, p<0,01). Le traitement à la moxonidine augmente Bcl-2, normalise Bax/Bcl-2 et tend à normaliser l'activation de la caspase-3 aux niveaux des hamsters normaux.

**Conclusion :** Cette étude démontre que la moxonidine est cardioprotectrice et peut retarder la survenue de l'insuffisance cardiaque. AKT et Bcl-2 pourraient être impliqués dans cette action cardioprotectrice.

## CALCULS DE L'HÉRITABILITÉ DE L'HYPERTENSION ET EFFET DE LA MÉDICATION

<sup>1</sup>Petrovich M, <sup>2</sup>Seda O, <sup>2</sup>Gaudet D, <sup>1</sup>Gurau A, <sup>1</sup>Brunelle PL, <sup>1</sup>Gossard F, <sup>1</sup>Tremblay J, <sup>1</sup>Hamet P.

<sup>1</sup>CR-CHUM, Montréal, Québec, <sup>2</sup>Complexe hospitalier de la Sagamie, Chicoutimi, Québec.

**Objectif :** L'hypertension (HT) est une maladie qui représente un problème majeur de santé publique. Elle est la résultante d'interaction des gènes et de l'environnement, mais leur contribution relative n'est pas établie. L'étude présente propose une approche mathématique d'héritabilité ( $h^2$ ) et de corrélation ( $r$ ) qui permet d'estimer quelle fraction d'un phénotype est due à l'environnement et laquelle est causée par la composante génomique. Nous avons considéré le changement de  $h^2$  selon la médication comme modification environnementale.

**Méthodes :** Les familles ont été recrutées d'une population relativement isolée génétiquement dans la région du Saguenay-Lac St-Jean (SLSJ). La pression artérielle a été mesurée sous médication antihypertensive et après l'arrêt pour une période de 14 jours. Nous avons utilisé deux modèles mathématiques, des programmes FCOR et ASSOC, appliqués sur des banques de données identiques.

**Résultats :** Chez nos sujets,  $h^2$  de la tension artérielle systolique était plus élevée sans que sous médication (SBP: 34,1% vs 18,5%), alors que pour la pression diastolique (DBP: 20,6% vs 21,6%) nous n'avons pas trouvé de différences entre les deux conditions. Pour le sodium plasmiqme, nous avons observé une  $h^2$  trois fois plus élevée après discontinuation des médicaments. Cette différence a été confirmée par deux modèles mathématiques distincts des programmes FCOR et ASSOC.

**Conclusion :** L'héritabilité de la pression artérielle systolique et du sodium plasmiqme est fortement influencée par des facteurs environnementaux comme la prise de médicaments.

## DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE ACCÉLÉRÉ DE DIABÈTE DE TYPE 2

Pilon M, Wu R, de Champlain J, deBlois D, Couture R.

Département de physiologie, Université de Montréal.

Le diabète cause des complications macro- et micro-vasculaires qui se développent malgré un contrôle sévère de la glycémie.

**Objectif :** Développer un modèle non génétique et accéléré de diabète de type 2.

**Méthodes :** Quatre groupes de 8 rats S-D mâles (250-300g) ont reçu l'un des traitements suivants : 1- Témoin; 2- Glucose (G, 10%); 3- L-NAME (LN, 50 mg/kg/jr); 4- Glucose + L-NAME (G-LN) pendant 4 semaines dans l'eau à boire. Les paramètres mesurés : poids, nourriture et eau ingérée en 24h, pression artérielle systolique (avec un brassard), aldolnines tactile et au froid (filaments de Von Frey et acétone appliqués à la surface plantaire), hyperalgésie thermique (plaque chauffante). La glycémie, l'insuline (RIA) et les catécholamines (HPLC) ont été mesurées dans le sang prélevé chez le rat à jeun. La résistance à l'insuline a été calculée selon l'indice HOMA. Le cœur, l'aorte et les reins ont été prélevés pour évaluer l'hypertrophie, la production de l'anion superoxyde (marqueur du stress oxydant) et l'activité de la NAD(P)H oxydase.

**Résultats :** Chez les 4 groupes, le poids n'avait pas changé malgré la diminution de la prise de nourriture et l'augmentation de l'eau consommée chez les rats G et G-LN. La pression artérielle systolique en mmHg (124  $\pm$  9, témoin) était augmentée de 12% avec G (138  $\pm$  9), 26% avec LN (156  $\pm$  8) et 39% avec G-LN (172  $\pm$  15). Il n'y a pas eu d'allodynie tactile bien qu'une allodynie au froid ait été observée avec G. Une hypoalgésie à la chaleur a été notée avec LN. Les taux de noradrénaline étaient augmentés avec G (87%) ainsi que ceux de l'adrénaline avec G (223%), LN (480%) et G-LN (570%). La production d'anion superoxyde était augmentée dans l'aorte des groupes G et G-LN (31 et 35%) ainsi que dans l'aorte (57%) et le cœur (23%) de LN. L'activité de la NAD(P)H oxydase était la même dans tous les groupes. L'insulinémie était augmentée de 212% (G) et de 308% (G-LN) ainsi que la résistance à l'insuline chez G (307%) et G-LN (553%). Il y a eu évidence d'hypertrophie vasculaire mais non cardiaque ou rénale avec G-LN.

**Conclusion :** L'inhibition de la NO synthase a exacerbé les complications diabétiques (hypertension artérielle et résistance à l'insuline), lesquelles semblent résulter d'une hyperactivité sympatho-rénalienne. Un traitement combiné au glucose et L-NAME peut s'avérer un modèle de choix pour étudier les complications vasculaires associées au diabète sans déterminant génétique.

## LE ROSTAFUROXIN INFLUENCE L'ACTIVITÉ DE LA NA/K-ATPASE VASCULAIRE CHEZ LA RATE GESTANTE

Provencher M, Brochu M, St-Louis J.

Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal; CHU Ste-Justine, Montréal, Québec.

**Objectif :** Plusieurs études ont suggéré une implication du potentiel membranaire dans les changements vasculaires (diminutions de la pression artérielle et de la résistance périphérique) liés à la gestation. Nous croyons que l'activité et l'expression de la Na/K-ATPase sont modifiées dans la gestation et l'hypertension gestationnelle.

**Méthodes :** Cette condition a été reproduite en donnant un supplément sodique (SS, saline 0,9% comme breuvage) durant les 7 derniers jours de gestation sur 22. Au sacrifice, des anneaux d'aorte sont placés dans des bains d'organes en présence de solution physiologique sans potassium additionnée de ouabaine (0, 0,01, 0,03 et 0,1 mM). Au sommet d'une contraction à la PhE (10<sup>-6</sup>M), l'addition graduelle de KCl induit une courbe de relaxation proportionnelle à l'activité de la Na/K-ATPase. Les mêmes expériences ont été effectuées chez des rates gestantes recevant du Rostafuroxin (antagoniste de la ouabaine), 1 mg/kg/j sc, durant les 7 derniers jours de gestation. L'expression de la Na/K-ATPase dans les aortes a été évaluée par immunobuvardage de type Western.

**Résultats :** La réponse au KCl des aortes de rates gestantes normales et sous SS diminue par rapport aux non gestantes. La réponse vasorelaxante évaluée par l'aire sous la courbe montre que l'effet inhibiteur de la ouabaine sur la relaxation est plus sensible à de faibles concentrations chez les rates non gestantes. Les aortes des rates gestantes traitées au Rostafuroxin présentent une relaxation au KCl plus importante par rapport à celles recevant le véhicule. L'effet de la ouabaine est toutefois semblable à celui observé chez les non gestantes. L'expression des sous-unités catalytiques ( $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2) est augmentée par le Rostafuroxin.

**Conclusion :** Ces résultats démontrent que l'activité de la Na/K-ATPase dans l'aorte diminue chez les rates gestantes. L'inhibition significative observée à la faible concentration de ouabaine impliquerait la présence d'un facteur endogène qui modifierait l'activité de la pompe durant la gestation. Le traitement au Rostafuroxin induit une augmentation importante de l'activité de la Na/K-ATPase suggérant un déplacement, *in vivo*, d'un facteur endogène qui inhiberait la pompe. Nos résultats suggèrent que des altérations combinées de la fonction et de l'expression de la Na/K-ATPase pourraient être responsables des modifications vasculaires observées lors de la gestation et de l'hypertension gestationnelle.

## MODULATION DE L'EXPRESSION VASCULAIRE DE DIFFÉRENTS GÈNES CHEZ LE RAT URÉMIQUE HYPERTENDU

Rancourt ME, Rodrigue ME, Lebel M, Larivière R.

Centre de recherche du CHUQ, Hôtel-Dieu de Québec, Dépt de médecine, Université Laval, Québec.

L'insuffisance rénale (urémie) est associée à des changements cardiovasculaires majeurs menant à l'hypertension et l'hypertrophie vasculaire. Nous avons démontré que la pathogénèse de l'hypertension et des dommages vasculaires sont causées, en partie, par l'altération de l'expression de différents gènes dont, entre autres, l'endothéline-1 et le TGF- $\beta$ 1. La présente étude vise à identifier les différents gènes pouvant être modulés par l'urémie dans les vaisseaux chez le rat.

**Méthodes :** L'urémie est induite chez le rat Wistar par néphrectomie subtotale 5/6. Les animaux urémiques sont comparés à des animaux témoins de même âge. Après six semaines d'urémie, les animaux sont euthanasiés par exsanguination. Un échantillon de sang est utilisé pour déterminer la créatinine sérique. L'aorte thoracique est prélevée, dégraissée puis l'ARN total est extrait. L'ARN de 5 rats témoins et de 5 rats urémiques est utilisé pour effectuer des analyses Microarray avec des micropuces Agilent. Les gènes dont l'expression est altérée de 2 fois et plus sont retenus.

**Résultats :** Les rats néphrectomisés ont développé de l'urémie démontrée par une augmentation de la créatinine sérique (p<0,01). L'analyse Microarray de l'ARN obtenu d'aorte thoracique révèle que l'expression de 121 gènes est augmentée, tandis que l'expression de 682 gènes est diminuée chez les rats urémiques comparativement aux animaux témoins. Les gènes exprimés de façon différentielle en urémie peuvent être classés selon leur fonction dans les groupes suivants : adhésion cellulaire, signalisation, métabolisme des lipides, transport membranaire, cytosquelette et matrice extracellulaire.

**Conclusion :** Cette étude a permis d'identifier les gènes exprimés de façon différentielle dans l'aorte de rat en urémie. Ces gènes peuvent être impliqués dans différents processus liés au développement de l'hypertension et des dommages vasculaires.

## MODULATION DE LA LONGUEUR DES TÉLOMÈRES AORTIQUES DANS L'HYPERTENSION ET SON TRAITEMENT

Robillard C, Hamet P, deBlois D  
Département de pharmacologie, Centre de recherche du CHUM, Université de Montréal.

**Objectif:** Chez le rat spontanément hypertendu (SHR), un dérèglement de la prolifération et de l'apoptose *in vivo* contribue à un taux de renouvellement (*turnover*) cellulaire accéléré et au développement d'une hyperplasie des cellules de muscle lisse (CML) de l'aorte. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (énalapril, losartan) peuvent ralentir ce taux de renouvellement et éliminer l'hyperplasie des CML via une vague transitoire d'apoptose. Nous postulons que le renversement de l'hyperplasie des CML avec l'énalapril et le losartan est associé à une modulation de l'activité du système télomère – télomérase, une mesure du vieillissement des CML aortiques *in vivo*.

**Méthode:** Des rats SHR ont été traités pendant 21 jours, soit avec l'énalapril (30 mg/kg/jr p.o.), le losartan (30 mg/kg/jr p.o.) ou un placebo (n=6/groupe), et comparés à un groupe témoin de rats normotendus Wistar-Kyoto (WKY) non traités. Au terme de cette période, la pression artérielle moyenne a été mesurée par canulation carotidienne chez l'animal anesthésié. L'aorte a été isolée pour les mesures de l'hyperplasie et hyperplasie par histologie et l'évaluation de la longueur des télomères par immunobuvardage de type Southern.

**Résultats:** La pression artérielle moyenne (PAM) était significativement plus élevée chez les SHR-placebo vs les WKY (182±10 vs 77±3 mmHg, p<0,01). Les traitements à l'énalapril ou au losartan ont significativement baissé la PAM (de 38% et 19%, respectivement). L'aire de section aortique était significativement plus élevée chez les rats SHR vs les rats WKY (0,52±0,01 vs 0,40±0,01 mm<sup>2</sup>, p<0,01) et ce paramètre fut normalisé chez les SHR traités à l'énalapril ou au losartan. L'hyperplasie des cellules de muscle lisse dans l'aorte s'est avérée significativement plus élevée chez les SHR-placebo vs les rats WKY (126±7 vs 82±7 cellules, p<0,01) et ce paramètre fut normalisé par les traitements aux anti-hypertenseurs. Selon nos résultats préliminaires, la mesure des télomères des CML aortiques (n=3) révèle que le ratio des télomères courts / télomères longs (13-50Kb/50-59Kb) est plus élevé chez les SHR-placebo vs les rats WKY (0,652±0,005 vs 0,629±0,012). L'énalapril a complètement normalisé ce ratio (0,624±0,010, p<0,01), tandis que le losartan l'a partiellement normalisé (0,638±0,022).

**Conclusion:** Ces résultats suggèrent que l'hyperplasie aortique hypertensive est associée à une prépondérance de télomères courts et que la régression de l'hyperplasie par apoptose des CML est associée à une perte des CML avec des télomères courts.

## L'ANALYSE GÉNÉTIQUE DE SYNDROME MÉTABOLIQUE

Seda O<sup>1,2,3</sup>, Šedová L<sup>1,2</sup>, Křenová D<sup>2</sup>, Liška F<sup>2</sup>, Tremblay J<sup>1</sup>, Křen V<sup>2</sup>, Hamet P<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>CR-CHUM, Montréal, Québec, <sup>2</sup>Université Charles, Prague, <sup>3</sup>IKEM, Prague, République Tchèque.

**Objectifs:** PXO, une nouvelle lignée consanguine établie de rats recombinants (RI) représente un système fixe avec des allèles isolés de deux modèles génétiques distincts du syndrome métabolique, le rat spontanément hypertendu (SHR) et le rat polydactyle (PD) avec la souche de rat consanguine normotendue et normolipidémique : Brown Norway (BN). Le but de cette étude visait la caractérisation phénotypique de la lignée PXO ainsi que l'association génétique et le scan de liaison de son profil métabolique détaillé.

**Méthodes:** Des rats mâles adultes (âgés de 4 mois) de 14 souches PXO et des deux souches progénitrices SHR-Lx et BXH2 (n=183) ont été soumis à une diète élevée en sucrose pour 1 semaine. Ensuite, un test oral de tolérance au glucose a été effectué et le profil morphométrique a été étudié. Les concentrations en triglycérides (TG) et en cholestérol (C) de 20 fractions lipoprotéiques ont été effectuées par HPLC et la taille des classes majeures des particules lipoprotéiques fut déterminée.

**Résultats:** Dans la plupart des 85 phénotypes totaux, nous avons identifié un gradient substantiel à travers les souches, suggérant l'implication d'une composante génétique. Les études d'association et de liaison ont révélé 16 loci de traits quantitatifs (ex : LDL-C près du marqueur D11Rat1, LOD= 6,85).

**Conclusion:** Nous avons établi une nouvelle lignée de rats recombinants consanguins comme outil pour l'étude génomique comparative de la dyslipidémie, de la résistance à l'insuline, de l'obésité et de l'hypertension. À travers l'intégration d'un génotypage dense et un phénotypage extensif, nous avons identifié plusieurs nouveaux loci candidats pour des phénotypes intermédiaires du syndrome métabolique.

## LES DÉSORDRES MÉTABOLIQUES OBSERVÉS CHEZ LA PROGÉNITURE DE MÈRES NOURRIES PAR DIÈTE ÉLEVÉE EN SUCROSE SONT DÉPENDANTS DE LEUR COMPOSITION GÉNÉTIQUE

Sedova L<sup>1,2</sup>, Seda O<sup>1,2,3</sup>, Kazdova L<sup>3</sup>, Kren V<sup>2</sup>, Tremblay J<sup>1</sup>, Krenova D<sup>1</sup>, Hamet P<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>CR-CHUM, Montréal, Québec, <sup>2</sup>UBLG Université Charles, Prague, <sup>3</sup>IKEM, République Tchèque.

Dans la « théorie de la plasticité développementale », les périodes prénatales et/ou post-natales précoces sont importantes pour le contrôle épigénétique adaptatif des voies métaboliques selon l'environnement post-natal envisagé. Néanmoins, les effets de différents bagages génétiques sur le degré et l'efficacité de la régulation épigénétique adaptative ne sont pas encore élucidés. Dans cette étude nous avons abordé l'effet de la nutrition de rats femelles avec une diète élevée en sucrose sur les paramètres métaboliques de leurs rejetons avec différents bagages génétiques. **Méthodes:** Des rates de deux modèles consanguins génétiquement définis du syndrome métabolique, soient le rat polydactyle (PD) et le rat congénique BN.SHR4, ont été nourries 2 semaines avant l'accouplement, durant la grossesse et jusqu'au sevrage avec une diète élevée en sucrose (M-HSD) ou une diète standard (M-STD). Au sevrage, la progéniture a été nourrie avec la diète standard et les paramètres métaboliques ont été comparés à l'âge de 18 semaines, en utilisant le test ANOVA bidirectionnel.

**Résultats:** Effet de souche: la souche PD est plus insulino-résistante avec une plus grande surface sous la courbe en regard du test oral de tolérance au glucose (OGTT), des acides gras libres à jeun (FFA) et des triglycérides. Effet de diète maternelle: la progéniture de M-HSD des deux souches présente une meilleure tolérance au glucose, une baisse des FFA et un plus haut taux d'incorporation de glucose-<sup>14</sup>C dans le glycogène du soleus. Effet de diète maternelle dépendant des souches: l'adiposité viscérale était plus élevée chez la progéniture de M-STD des PD et chez la progéniture de M-HSD des BN.SHR4. Les triglycérides dans le foie ainsi que l'adiposité à jeun étaient plus élevés chez les rejetons de M-HSD des BN.SHR4, mais dans la souche PD, nous n'avons pas observé d'effet de la diète maternelle.

**Conclusion:** Nous avons observé un effet de souche (effet de composante génétique), un effet épigénétique de la diète maternelle sans égard au bagage génétique et un effet épigénétique de la diète maternelle dépendant au bagage génétique des souches en présence. Ces observations suggèrent l'existence d'une susceptibilité génétique individuelle aux modifications épigénétiques au cours des périodes prénatales et/ou post-natales.

## LE RÔLE DE LA PATHOLOGIE PLACENTAIRE DANS LA PRÉ-ÉCLAMPSIE ET SES IMPACTS SUR LA PROGÉNITURE

Solomon C, Li C, Lavoie JL  
Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal et département de médecine de l'Université de Montréal, Québec.

La pré-éclampsie (PRE) est une complication de la grossesse qui est caractérisée par l'hypertension et la protéinurie. Cette maladie constitue une des causes les plus fréquentes de complications tant pour la mère que pour le fœtus. Le risque de mortalité est accru et proportionnelle à la sévérité de la PRE chez la mère. La PRE a des impacts multiples sur le fœtus: hypoxie fœtal à la suite d'une insuffisance placentaire, prématurité et restriction de croissance intra-utérine. Toutefois, la recherche clinique est très difficile du fait de l'urgence du traitement pour contrer les effets néfastes. Ainsi, les modèles animaux suggérés pour l'étude de la PRE ont contribué à une meilleure compréhension de la maladie. **Objectif:** Le principal objectif de cette étude vise à caractériser la pathologie placentaire présente dans la PRE et ses impacts sur la progéniture dans un modèle de la PRE, les souris p57-kip2.

**Méthodes:** La pression artérielle est mesurée continuellement par radiotélémetrie jusqu'au post-partum. Une fois adulte, nous évaluerons la pression artérielle de la progéniture, femelle et mâle. Les concentrations urinaires de protéines sont déterminées par une analyse ELISA. Les placentas sont prélevés à la fin de gestation afin de caractériser la pathologie placentaire. Pour ce faire, des coupes histologiques du placenta sont étudiées à l'aide de coloration Haematoxylin-Eosin. Pour l'étude de la fonction vasculaire, les souris sont euthanasiées et les artères mésentériques sont exposées à une pressurisation intraluminaire de 30 mmHg et sont isolées.

**Résultats:** Sur le plan de l'examen histologique du placenta, les anomalies observées sont de nature ischémique. Elles se présentent soit sous forme d'infarctus placentaire, soit sous forme de nécrose focale villositaire avec dépôts de fibrine. Ces manifestations ischémiques sont secondaires à des troubles circulatoires maternels. Nous avons observé une dysfonction endothéliale dans les progénitures adultes qui provient de mères pré-éclampsiques. De façon paradoxale, nous n'observons aucune augmentation de la pression artérielle moyenne et de la protéinurie.

**Conclusion:** Ces résultats remettent donc en question l'importance de la pathologie placentaire dans le développement de la PRE. Ainsi, l'information collectée lors de ces études permettra d'identifier des mécanismes impliqués dans le développement de la PRE.

## EFFETS COMBINÉS DE TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS SUR LES DOMMAGES TISSULAIRES ASSOCIÉS À UN MODÈLE D'HYPERTENSION MALIGNE

Therrien F, Agharazii M, Lebel M, Larivière R.  
Centre de recherche du CHUQ, Hôtel-Dieu de Québec, Dépt de médecine, Université Laval, Québec.

**Objectif:** Évaluer les effets d'un vasodilatateur (hydralazine) et d'un ARA (losartan) utilisés seul ou en association dans le traitement de l'hypertension et des dommages vasculaires et rénaux associés à l'hypertension maligne.

**Méthodes:** L'hypertension maligne est induite chez des rats Harlan Sprague-Dawley (SD) par l'inhibition chronique de la synthèse du NO avec le N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine méthyl ester (L-NAME). Des rats SD recevant le L-NAME (100 mg/kg/jour) sont traités avec l'hydralazine (12,5 mg/kg/jour), le losartan (20 mg/kg/jour) ou la combinaison des 2 drogues pendant 3 et 5 semaines. La pression artérielle systolique (PAS), les paramètres sériques et urinaires et les dommages histologiques rénaux sont évalués.

**Résultats:** Le L-NAME induit chez le rat SD une hypertension maligne (198 ± 7 mmHg) accompagnée d'une insuffisance rénale (augmentation de la créatinine sérique et de la protéinurie) et de dommages rénaux importants (hypertrophie néointimale, oblitération de petites artères, nécrose glomérulaire focale et segmentale, atrophie tubulaire). Au-delà de 3 semaines de traitement, la mortalité des rats L-NAME est de 100%. L'hydralazine et le losartan procurent des effets antihypertenseurs (-174 ± 5 mmHg) et néphroprotecteurs similaires après 3 semaines. Cependant, lorsque le traitement avec l'hydralazine est prolongé jusqu'à la semaine 5, la PAS (223 ± 24 mmHg), la créatinine sérique et la protéinurie (p<0,01) s'élevent pour atteindre des valeurs comparables aux animaux L-NAME après 3 semaines. Le losartan procure un effet antihypertenseur (197 ± 4 mmHg) et néphroprotecteur supérieur à l'hydralazine. La combinaison des 2 drogues produit un effet antihypertenseur (138 ± 2 mmHg et 176 ± 7 mmHg) et néphroprotecteur encore plus marqué après 3 et 5 semaines.

**Conclusion:** Le traitement de l'hypertension avec l'hydralazine et le losartan chez le rat L-NAME cause des effets antihypertenseurs et néphroprotecteurs similaires à court terme. Cependant, à long terme, le losartan seulement procure une protection tissulaire. La combinaison d'un vasodilatateur et d'un ARA confère une protection supérieure à l'utilisation individuelle de chacune de ces deux drogues.

## POLYMORPHISMES FONCTIONNELS PUTATIFS DANS DES GÈNES CANDIDATS POUR LA SUSCEPTIBILITÉ À L'ENVIRONNEMENT (STRESS) ET À L'HYPERTENSION

Thifault S, Sun Y, Seda O, Fortin A, Skamene E, Lalonde R, Tremblay J, Hamet P.  
Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

La susceptibilité au stress est accrue tant chez les rongeurs que chez les patients atteints d'hypertension essentielle (HTA). À partir de lignées de souris recombinantes congéniques (RCS) dérivées de A/J et C57Bl/6J (B6), plusieurs loci de susceptibilité au stress ont été détectés dans des régions déjà liées à l'HTA chez l'humain ou le rat.

**Objectif et méthode:** La réactivité émotionnelle s'évalue dans des épreuves d'agoraphobie. La réponse au stress d'immobilisation se mesure par radio-télémetrie de la température interne sous diète régulière et riche en sel, avec dosage des électrolytes urinaires. Le but présent est de recenser les polymorphismes (SNP ou *single nucleotide polymorphism*) des régions régulatrices ou codantes des gènes candidats chez les souches ancestrales A/J et B6, dont les séquences sont disponibles pour le génome entier. Pour ce faire, des banques de données et d'autres outils sont consultées sur le web de façon à décrire les changements dans la structure secondaire de l'ARNm, l'interférence avec des microARN ou avec d'autres motifs fonctionnels.

**Résultats:** De la liste de gènes retenus comme candidats pour l'ensemble de nos phénotypes de stress, seulement une fraction de ceux-ci comporte des SNPs fonctionnels. En outre, 38/83 gènes connus sur le locus de la réactivité émotionnelle (*Emo1*) comportent des SNPs. Des répercussions fonctionnelles sont prédites pour six d'entre eux. Certains concernent des cascades inflammatoires/immunitaires: *Slamf1*, *Fcer1a* et *Crp*. D'autres ont des implications directes sur le système cardiovasculaire: *Usf1* (hyperlipidémie familiale combinée ou FCHL); *Nhlh1* (dysfonctions autonomiques) et *Atp1a2* (résistance à la ouabaine). La quantification de la PCR confirme une régulation à la baisse de *atp1a2* dans le cœur des souches susceptibles à l'anxiété.

**Conclusion:** Plusieurs SNPs fonctionnels ont été identifiés chez les souches ancestrales, dans les gènes reliés avec la réponse inflammatoire/immunitaire ou le système cardiovasculaire, particulièrement dans les éléments de régulation. Ces résultats confirment l'intrication des altérations dans la susceptibilité au stress et du développement de l'HTA. Les nouvelles hypothèses découlant de ces travaux seront vérifiées à l'aide des RCS informatives.

## SCAN DU GÉNOME ENTIER POUR LES TRAITS QUANTITATIFS DU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ LES FAMILLES CANADIENNES-FRANÇAISES

Vcelak J<sup>1</sup>, Seda O<sup>1</sup>, Merlo E<sup>1</sup>, Brunelle PL<sup>1</sup>, Gurau A<sup>1</sup>, Gaudet D<sup>2</sup>, Gossard F<sup>1</sup>, Antoniol G<sup>1</sup>, Tremblay J<sup>1</sup>, Hamet P<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>CR-CHUM, Montréal, Québec; <sup>2</sup>Centre hospitalier de la Sagamie, Chicoutimi, Québec.

**Objectif:** Cette étude se base sur le scan du génome entier pour le diabète de type 2 (DT2) en examinant la génétique des traits quantitatifs de la sécrétion et de la résistance à l'insuline associés à DT2, utilisant un modèle familial, chez les familles canadiennes-françaises de la région du Saguenay-Lac-St-Jean.

**Méthodes:** Des 120 familles sélectionnées, 455 individus ont été génotypés en utilisant *Affymetrix GeneChip Human Mapping 50K Array (Xba)*. Chez ces individus, les valeurs de glycémie et d'insulinémie à jeun ont été mesurées, incluant les index HOMA-IR, HOMA-B et QUICKI. De plus, chez 219 individus choisis de ce groupe génotypé, les valeurs des index AIRg, Sg et Si ont été calculées suite au test ivGTT et se basant sur le modèle minimal. L'association sur la base familiale de ces traits quantitatifs a été établie par l'analyse FBAT. La cartographie de liaison sur le génome entier a été effectuée (SOLAR v2.1.2.), d'abord avec les marqueurs microsatellites suivie par l'analyse de liaison *two-point* avec les SNPs. L'étape suivante était l'analyse de liaison paramétrique et non-paramétrique avec SNPs et microsatellites ensemble (MERLIN).

**Résultats:** Le signal de liaison maximale (LOD=7,16) a été localisé sur le chromosome 1 dans une région préalablement identifiée pour BMI<sup>1</sup> insuline par une analyse bivariable (LOD >5,1; Hamet, *et al.*, AJHG 2005). Deux SNPs démontrant à la fois une association et une liaison significatives considérant la structure familiale ont été identifiés dans la même région, l'un pour HOMA-IR et le second pour insuline (valeur *p* ajustée = 0,02 pour les deux SNPs). D'une manière similaire, nous avons identifié dans un haplobloc de 45 kb situé sur le bras p du chromosome 1 une région candidate pour la sensibilité à l'insuline (Si). Sur le chromosome 21, les signaux de liaison ont colocalisé à 37cM pour QUICKI (LOD = 3,45) et HOMA-IR (LOD = 2,82) par SOLAR, et à 41cM pour QUICKI (LOD = 3,2) et HOMA-IR (LOD = 1,72) par MERLIN, tandis qu'aucune liaison n'a été détectée pour HOMA-B.

**Conclusion:** Ces résultats suggèrent qu'il est possible de distinguer entre les déterminants génétiques des deux principaux paramètres de la tolérance altérée au glucose: la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline par les cellules bêta et la résistance systémique à l'insuline.

## LA RÉPONSE DU SYSTÈME D'OXYTOCINE CARDIAQUE À L'ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE CHEZ LES RATES OVARIETOMISÉES

Wang D, Paquette A, Lavoie JM, Jankowski, Gutkowska J.

Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, campus Hôtel-Dieu, Montréal ; Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec.

**Objectif:** Il a été démontré que l'ocytocine (OT) est un régulateur physiologique de la sécrétion du peptide natriurétique auriculaire (ANP) du cœur. L'ANP joue un rôle important dans la protection cardiaque et fonctionne sous le contrôle des œstrogènes. L'entraînement physique (EP) stimule la sécrétion d'ANP du cœur, en même temps il active le système d'OT dans le cerveau qui est sa source principale de synthèse. Le rôle du système d'OT cardiaque durant l'EP n'est pas connu. Dans cette étude, nous voulons déterminer si le système d'OT est impliqué dans les adaptations cardiaques engendrées par l'EP chez les rates ovariectomisées (OVX).

**Méthodes:** Vingt rates SD (Sprague-Dawley) ont été réparties en 4 groupes de cinq: 1) sham, 2) sham+EP, 3) OVX et 4) OVX+EP. Les rates ont été soumises à l'EP durant 8 semaines avant le sacrifice. Les cœurs sont pesés et mesurés dans le ventricule gauche (VG) et l'oreillette droite (OD) l'expression d'ARNm de OT, OTR, ANP, BNP, GC-A et NOS par RT-PCR.

**Résultats:** Par comparaison aux sham, l'OVX diminue le rapport du VG/poids corporel (VG/PC) (*p*<0,05) et cet effet a été rétabli par l'EP. De même, l'OVX réduit l'expression d'ARNm d'OT dans l'hypothalamus ainsi que celles d'OTR, d'ANP et du récepteur guanylate cyclase-A (GC-A) dans le VG et l'OD (*p*<0,05). Chez les rates sham, l'EP augmente l'expression d'ARNm d'OT et d'OTR dans l'hypothalamus, d'OTR et de la NO-synthase endothéliale (eNOS) dans le VG, ainsi que de celle d'OTR et d'ANF dans l'OD (*p*<0,05). Chez les rates OVX, l'EP augmente l'expression d'ARNm d'OT dans l'hypothalamus, d'OTR, d'ANF, de BNP et de iNOS dans le VG, ainsi que celles d'OTR, d'ANF et de GC-A dans l'OD (*p*<0,05). Les changements d'ARNm d'OTR et d'eNOS dans le VG engendrés par l'EP ont été confirmés par Western Blot. Ces résultats suggèrent que les changements d'ANP et d'eNOS sont liés à l'activation d'OTR cardiaque.

**Conclusion:** Le système d'OT cardiaque est régulé par l'estrogène mais peut aussi être modulé par l'EP. Les systèmes d'OT, d'ANP et de NO jouent un rôle important dans l'amélioration des fonctions cardiaques induites par l'exercice physique chez les femmes post-ménopausées.

## LA VOIE DES CYCLOOXYGÉNASE-2 EST IMPLIQUÉE DANS LES EFFETS ANTIOXIDANTS ET ANTIHYPERTENSEURS DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE (AAS)

Wu R, Laplante MA, de Champlain J.

Département de physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec.

**Objectif:** Nos études antérieures ont démontré que (a) la propriété antioxydant de l'AAS joue un rôle important dans ses effets cardiovasculaires; (b) la cyclooxygénase-2 (COX-2) contribue significativement à la production basale de superoxyde et (c) le traitement avec un inhibiteur sélectif des COX-2 diminue la production de superoxyde et atténue l'hypertension induite par l'angiotensine-II. Le but de la présente étude est d'évaluer le rôle de la voie COX-2 dans l'effet antioxydant de l'AAS.

**Méthode:** Cette étude a été effectuée sur des souris déficientes en gènes codant la COX-1 (COX-1<sup>-/-</sup>) ou la COX-2 (COX-2<sup>-/-</sup>) traitées avec l'angiotensine II (200ng/kg/min, 14 jours). L'AAS (100 mg/kg/jour) a été administré par voie orale pour une durée de 14 jours.

**Résultats:** La production basale d'anion superoxyde dans l'aorte, le cœur, le cerveau et le colon (quantifiée par chimiluminescence) est diminué de 15% à 50% chez les souris COX-2<sup>-/-</sup> (mais pas chez les COX-1<sup>-/-</sup>) en comparaison aux souris contrôles (*wild type*). Le traitement avec l'AAS réduit significativement la production basale d'anion superoxyde chez les souris de COX-1<sup>-/-</sup> comme chez les souris contrôles. De plus, le traitement avec l'AAS a aussi prévenu la production de l'anion superoxyde et le développement de l'hypertension induite par l'infusion chronique de l'angiotensine II chez les souris contrôle et les COX-1<sup>-/-</sup>. L'AAS (10<sup>-4</sup>M, 48 hrs) a diminué aussi la production basale d'anion superoxyde ainsi que la production stimulée par l'angiotensine-II sur les SMCs en culture isolée de souris contrôles et COX-1<sup>-/-</sup>. Par contre, l'AAS a perdu totalement son effet antioxydant sur les SMCs en culture isolée de souris COX-2<sup>-/-</sup>.

**Conclusion:** La voie COX-2 contribue significativement à la production basale de superoxyde dans les différents tissus incluant les tissus cardiovasculaires. Par contre, la voie COX-1 ne semble pas participer à la génération de superoxyde. AAS exerce son effet antioxydant et antihypertenseur via un mécanisme dépendant de la voie des COX-2.

## UNE EXPOSITION À L'OXYGÈNE EN PÉRIODE NÉONATALE CONDUIT LE RAT ADULTE À UNE HYPERTENSION ARTERIELLE, UNE DYSFONCTION VASCULAIRE, UNE RARÉFACTION MICROVASCULAIRE

Zydorczyk C, Germain NL, Cambonie G, Comte B, Nuyt AM.

Département de pédiatrie, Centre de recherche, CHU Ste-Justine, Université de Montréal.

Chez l'adulte, l'hypertension chronique et le dysfonctionnement endothélial sont associés au stress oxydant qui se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et les défenses antioxydantes. Les enfants nés prématurément possèdent des défenses antioxydantes immatures et par conséquent, lors d'une oxygénothérapie, sont plus susceptibles aux dommages vasculaires oxydatifs tels que la rétinopathie du prématuré et la dysplasie bronchopulmonaire. Mais les conséquences cardiovasculaires à long terme d'une insulte oxydante en période néonatale ne sont pas bien établies. **Méthodes:** Des rats Sprague-Dawley sont maintenus avec leur mère dans un environnement hyperoxique (80% O<sub>2</sub>) entre les jours 3 et 10 de vie. La mère est interchangée aux 12 heures avec une mère maintenue avec sa portée dans un environnement contrôlé (21% O<sub>2</sub>). Chez les mâles, la tension artérielle à la queue a été mesurée entre 7 et 19 semaines, et à partir de la 19<sup>e</sup> semaine la réactivité vasculaire *ex vivo* (carotides) et la densité microvasculaire au niveau du muscle tibial antérieur (immunohistochimie) ont été étudiées. **Résultats:** Dans le groupe exposé à une hyperoxie (O<sub>2</sub>) en comparaison au groupe contrôlé (CTRL), (i) la tension artérielle (systolique [SBP] et diastolique [DBP]) à la queue est significativement augmentée (SBP = 154 ± 1 vs 139 ± 1; DBP = 121 ± 1 vs 105 ± 1 mmHg); (ii) *ex vivo*, la réponse vasomotrice à l'analogue du thromboxane A2 (U46619) est comparable à celle des CTRL tandis que la réponse à l'angiotensine II est significativement augmentée (E<sub>max</sub> [% KCl 80mM] = 180 ± 5 vs 135 ± 5%); (iii) la présence de tempol prévient cette vasoconstriction exagérée à l'angiotensine II et est sans effet chez les CTRL; (iv) la vasodilatation au carbachol est significativement diminuée (E<sub>min</sub> [% U46619 3x10<sup>-7</sup> M] = 64 ± 5 vs 46 ± 7%) tandis que la vasorelaxation au donneur de NO le nitroprussiate de sodium est comparable à celle des CTRL; (v) le muscle tibial antérieur présente une diminution significative du nombre de capillaires (318 ± 6 vs 369 ± 12 par mm<sup>2</sup>) marqués par la lectine-TRITC. **Conclusion:** Une exposition néonatale à l'oxygène conduit le rat adulte à une augmentation de la tension artérielle associée à une dysfonctionnement vasculaire ainsi qu'à une raréfaction microvasculaire. Cette étude appuie l'hypothèse de la programmation développementale de pathologies cardiovasculaires adultes par un stress oxydant en période néonatale.



## INDEX DES AUTEURS

- Agharazii, M., 17, 25  
 Allard, C., 18, 22  
 Amiri, F., 23  
 Anand-Srivastava, M., 18, 20  
 Aneba, S., 18  
 Antoniol, G., 26  
 Arejian, M., 18  
 Aroussi, L.E., 21
- Bah, M.T., 22  
 Barriga, P.C., 14  
 Bassien-Capsa, V., 18  
 Battistini, B., 22  
 Belin de Chantemèle, E., 19  
 Benjamin, A., 14  
 Bentaibi, S., 18  
 Bergeron, J., 14  
 Biron, S., 14  
 Blanchet, C., 19  
 Blanchette, J., 23  
 Boucher, M., 18, 19  
 Boucier, N., 23  
 Boudreault, J.R., 14  
 Bouffard, L., 20  
 Bouity-Voudou, M.D., 19  
 Bouvet, C., 19, 23  
 Brassard, P., 14  
 Brochu, M., 24  
 Brunelle, P.L., 21, 24, 26  
 Bussièrès, J., 14
- Cambonie, G., 26  
 Carrier, S., 21  
 Champagne, K., 14  
 Charron, S., 19  
 Château-Degat, M.L., 19  
 Chbinou, N., 17  
 Cheng, Y., 19  
 Chortova, A., 21  
 Chorvat, D. Jr., 18  
 Chorvatova, A., 18, 19, 21  
 Chuprun, J.K., 18, 19  
 Cloutier, L., 14  
 Comte, B., 18, 26  
 Cossette, S., 23  
 Côté, C., 15  
 Couture, R., 20, 21, 24  
 Cowley, A.W., 21  
 Croisetière, C., 20  
 Croteau, S., 14, 16
- Danalache, B.A., 20  
 De Brito Pereira, H., 20  
 de Champlain, J., 15, 16, 17, 21, 22, 24, 26  
 deBlois, D., 18, 21, 22, 23, 24, 25  
 Deng, A.Y., 19, 20  
 Deschenes, M.E., 23  
 Deschepper, C., 23  
 Deschesne, K., 20  
 Descorbeth, M., 20  
 Dewailly, E., 17, 19  
 Dion, S., 22  
 du Souich, P., 15
- Dufort, A.M., 22  
 Dufour, R., 15  
 Duguay, D., 22  
 Dumont, M., 15  
 Duong, C., 19, 20
- Ebrahimian, T., 21  
 Eckhart, A.D., 18, 19  
 Egeland, G., 19  
 El Aroussi, L., 19  
 El Hader, C., 20  
 El Midaoui, A., 21  
 Elzwiei, F., 21
- Falcao, S., 22  
 Faldik, K., 21  
 Fantus, G.L., 21  
 Ferland, A., 14, 16  
 Fortin, A., 25  
 Fournier, L., 14  
 Fradette, L., 14, 16
- Gao, E., 18, 19  
 Gaudet, D., 21, 24, 26  
 Germain, N.L., 26  
 Gilbert, L.A., 21  
 Gingras, S., 19  
 Godbout, R., 22  
 Gossard, F., 21, 24, 26  
 Goyer, L., 15  
 Grégoire, J.P., 17  
 Gurau, A., 24, 26  
 Gutkowska, J., 18, 20, 23, 24, 26
- Hale, T., 18, 21  
 Haloui, M., 22  
 Hamet, P., 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26  
 Henrion, D., 19  
 Hould, F., 14  
 Huot-Marchand, J.E., 22
- Ismael, M.A., 21
- Jankowski, M., 20, 26  
 Javeshghani, D., 22
- Kaloustian, S., 22  
 Kazdova, L., 25  
 Kimoff, R.L., 14  
 Koch, W.J., 18, 19  
 Kotchen, T.A., 21  
 Křen, V., 25  
 Křenová, D., 25
- Lacasse, Y., 16  
 Lacelle, M.J., 15  
 Lacourcière, Y., 15, 16  
 Lacroix, S., 14  
 Lalonde, R., 25  
 Lamarre-Cliche, M., 15  
 Lanfranchi, P.A., 14, 16  
 Lanthier, L., 15  
 Laplante, M.A., 22, 26
- Larivière, R., 24, 25  
 Laroche, P., 15, 16, 17  
 Latour, J., 15  
 Lauzier, M.C., 22  
 Lavoie, J.L., 25  
 Lavoie, J.M., 26  
 Lebeau, R., 17  
 Lebel, M., 24, 25  
 Lebel, S., 14  
 LeBlanc, R.A., 17  
 Leboeuf, A., 17  
 Lefebvre, J., 15, 16  
 Lemarie, C., 23  
 Lemieux, S., 14  
 Levine, M., 24  
 Li, C., 25  
 Liška, F., 25  
 Loufrani, L., 19  
 Lu, H., 21
- Maheux, P., 20  
 Malenfant, L., 15  
 Mallozzi, A., 14  
 Maltais, F., 16  
 Marceau, S., 14  
 Marquis, K., 16  
 Martel, G., 23  
 Martin, J., 14, 16  
 Mavoungou, D., 19  
 Menaouar, A., 23, 24  
 Ménard, A., 19, 20  
 Merlo, E., 21, 26  
 Michaud, M.D., 23  
 Moisan, J., 17  
 Montplaisir, J., 14, 16  
 Moreau, P., 19, 21, 23  
 Moreau, S., 23  
 Morin, C., 14  
 Morin, E., 23  
 Morin, L., 14  
 Mougharbel, Z., 22  
 Mukaddam-Daher, S., 18, 23, 24
- Nadeau, R., 17  
 Nantel, F., 22  
 Nuyt, A.M., 26
- Opatrny, L., 14  
 Orlov, S.N., 22
- Pagé, E.L., 24  
 Paillé, C., 16  
 Paquette, A., 26  
 Paquette, P.A., 23, 24  
 Peng, J., 23  
 Pennestri, M.H., 14, 16  
 Pesant, S., 18  
 Petrovich, M., 24  
 Phaneuf, J.C., 15, 16  
 Pilote, L., 21  
 Pilon, M., 24  
 Plante, G.E., 20  
 Poirier, L., 15, 16
- Poirier, P., 14, 16, 17, 19  
 Provencher, M., 24
- Rancourt, M.E., 24  
 Richard, D.E., 22, 23, 24  
 Robillard, C., 25  
 Robitaille, G.A., 23  
 Rodrigue, M.E., 24  
 Rousseau, G., 18, 22  
 Roy, D., 17  
 Roy, J., 19, 20  
 Rozen, R., 23  
 Ryvlin, P., 22
- Sairam, M.R., 22  
 Sas, G., 17  
 Savoia, C., 17  
 Schiffrin, E.L., 17, 21, 22, 23  
 Schwartzman, K., 14  
 Šeda, O., 22, 23, 24, 25, 26  
 Šedová, L., 23, 25  
 Sirois, C., 17  
 Sirois, P., 22  
 Skamene, E., 25  
 Solban, N., 20  
 Solomon, C., 25  
 Soucy, G., 22  
 Stewart, N., 15, 16  
 St-Louis, J., 24  
 Sun, Y., 22, 25
- Talbot, L., 14  
 Therrien, F., 25  
 Thibault, G., 18  
 Thifault, S., 25  
 Touyz, R.M., 21, 22  
 Tremblay, J., 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26  
 Tremblay, S., 20  
 Turbide, G., 16
- Utescu, M., 17
- Valera, B., 17  
 Vallière, C., 14  
 Vanasse, A., 14  
 Vcelak, J., 26
- Wang, D., 26  
 Wang, J., 22  
 Wann, B.P., 18, 22  
 Wu, R., 21, 22, 24, 26
- Xiao, C., 19
- Zydzorczyk, C., 26
- Zettler, M., 15, 16  
 Zhou, R.H., 18, 19

