

Résumés / Sciences fondamentales

Réduction du stress du réticulum endoplasmique par le traitement avec la nifédipine dans un modèle murin de pré-éclampsie et cellules endothéliales placentaires humaines

Allahnah Achille^{1,2}, Rim Atioui¹, Casandra Marc^{1,2}, Geneviève Fréreau¹, Lydia Hannou¹, Julie Lavoie³, Mariane Bertagnolli^{1,4}

¹Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada, ²Département de Sciences Biomédicales, Université de Montréal, Montréal, Canada, ³Centre de Recherche du CHUM, Montréal, Canada, ⁴School of Physical and Occupational Therapy, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Canada

Introduction

La pré-éclampsie est une complication de la grossesse caractérisée par une tension artérielle (TA) élevée et une présence de protéines dans l'urine. Ce trouble est la cause majeure de mortalité maternelle et néonatale dans le monde. Plusieurs études ont été consacrées à l'identification des principales causes et mécanismes de la pré-éclampsie. Nous avons observé une augmentation du stress du réticulum endoplasmique (RE) et une mobilité cytoplasmique accrue de la protéine calréticuline (CLR), une protéine chaperonne de liaison élevée à l'ion Ca²⁺, dans les cellules endothéliales placentaires des souris avec une pré-éclampsie, indiquant des changements de mobilisation du calcium.

Objectif

Notre objectif est de décrire des changements du stress du RE dans les placentas de souris atteintes de la pré-éclampsie et des cellules endothéliales placentaires humaines traités par la nifédipine, un bloqueur des canaux calciques.

Méthode

Nous avons utilisé les souris transgéniques hétérozygotes surexprimant la rénine et l'angiotensinogène humaine, développant une augmentation de la TA et une protéinurie à partir du jour gestationnel (JG) 13,5, et témoins (C57BL/6). La nifédipine (1 mg/kg dans 0,5 ml de solution saline, s.c.) ou saline a été administré au JG 14,5 et les placentas prélevés au JG 18,5. L'expression protéique du IRE α , ATF6 et PERK a été évaluée par western blot. Les cellules endothéliales ont été extraites par tri magnétique ciblant les cellules CD31⁺ de placentas humains de grossesses saines. Les cellules ont été exposées à l'hypoxie (0,5 % O₂) ou à des conditions contrôle (8 % O₂) pendant 24 h et traitées simultanément avec de la nifédipine (0,1 μ M) ou solution contrôle DMSO et l'angiogenèse évaluée par un test de formation de tubes avec des cellules incubées sur matrigel pendant 2 h. Les résultats ont été comparés par 2-way ANOVA et présentés par moyenne \pm SEM.

Résultats

Aucune différence était observée pour l'expression placentaires de la CLR entre les groupes. L'expression de la protéine IRE α était augmentée dans les placentas de souris transgéniques traitées avec saline par rapport aux contrôles saline (306 \pm 64% vs contrôle, p=0.020) et significativement réduite avec le traitement par rapport aux transgéniques traitées avec saline (-235 \pm 66 vs saline, p=0.009). Les résultats étaient similaires avec PERK, qui était également augmenté dans les placentas des souris transgéniques traitées avec saline par rapport aux contrôles saline (116 \pm 40% vs contrôle, p=0.037) et significativement réduit avec la nifédipine par rapport au saline dans les transgéniques (-141 \pm 38% vs saline, p=0.006). L'ATF6 n'était pas différent entre le contrôle et le transgénique, mais était significativement réduit par le traitement à la nifédipine par rapport à la solution saline chez les souris transgéniques (-76 \pm 24% vs saline, p=0.022). Dans les cellules, la nifédipine a augmenté 17x par rapport au contrôle DMSO (p<0.001) les nombres de tubes formés sur matrigel des cellules exposées à une hypoxie.

Conclusion

Les résultats décrivent un stress du RE accrue dans les placentas de souris pré-éclamptiques et un effet important du traitement avec la nifédipine sur cet stress. L'effet pro-angiogénique de la nifédipine a été confirmé dans les cellules endothéliales placentaires exposées à l'hypoxie. D'autres investigations seront effectuées pour décrire l'effet de la nifédipine sur la vascularisation placentaire de souris atteintes de pré-éclampsie.

L'ANALOGUE DE L'HUMANINE MODULE LES DEPOTS LIPIDIQUES ET LES MARQUEURS APOPTOTIQUES DU VENTRICULE GAUCHE D'UN MODÈLE DE CARDIOMYOPATHIE INDUITE PAR L'OXYGÈNE CHEZ LE RAT

De Sousa Do Outeiro C, Innocent M, He Y, Deprez A, Flahault A, Poletto JHB, Girault-Sotias P-E, Cloutier A, Luu TM, Dartora DR, Nuyt AM

Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, UdeM, Montréal, Qc

Introduction

La prématurité (PT) est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Nous avons démontré que des rats nouveau-nés exposés à une concentration élevée d'oxygène (O_2), mimant les conditions liées à la PT, développent une dysfonction cardiaque à long terme (Oxygen-Induced Cardiomyopathy, OIC) associé à un dysfonctionnement mitochondrial et une augmentation de dépôts lipidiques intracardiaque. Nous avons constaté chez des sujets humains nés PT une baisse des taux circulants d'humanine, un peptide anti-apoptotique, cyto- et mitoprotecteur dérivé des mitochondries. Notre objectif est de déterminer si l'analogue de l'humanine (HNG) peut prévenir ces altérations dans le ventricule gauche (VG) de rats OIC à 4 semaines.

Méthode

Des ratons mâles sont gardés avec leur mère à 80% d' O_2 (OIC) ou à l'air ambiant (ctrl) du jour 3 à 10 de vie. Certains rats OIC ont reçu un traitement sous-cutané d'HNG (4 mg/kg/j) à J3, 5, 7, et 9 (OIC+HNG). A J28, nous avons évalué le dépôt de lipide intracardiaque (LipidTox), l'expression génétique du site mitochondrial de l'oxydation des lipides Cpt1, l'expression protéique de l'apoptose (Cyt C, Bax et Bcl2) et les facteurs de dynamique mitochondriale (fission : Drp1 ; fusion : Mfn1 et 2) dans le VG. Les résultats (moyennes \pm SEM) Ctrl vs OIC vs OIC+HNG ont été comparés avec une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Tukey (n=3-6/groupe $P\leq 0,05$).

Résultats

On observe une augmentation de l'accumulation de dépôts lipidiques chez les rats OIC, résorbé par le traitement avec HNG (4,7 \pm 0,6 vs 10,9 \pm 1,8 vs 6,2 \pm 0,7) sans altération de l'expression du gène Cpt1. La condition OIC ne semble pas moduler l'accumulation du CytC ni du marqueur pro-apoptotique Bax mais augmente celle du marqueur anti-apoptotique Bcl2. Le traitement HNG associé à la condition OIC régule cette modulation (0,9 \pm 0,04 vs 1,1 \pm 0,09 vs 0,8 \pm 0,05). Nous n'avons pas trouvé d'altération de la dynamique mitochondriale entre les conditions.

Conclusion

Le traitement néonatal à l'HNG associé à l'hyperoxie diminue l'accumulation de dépôts lipidiques et module l'accumulation des marqueurs apoptotiques au sein du VG. Davantage de résultats seront nécessaires pour identifier le rôle de l'HNG sur les voies de régulation de la fonction mitochondriale et cardiaque à la suite d'une hyperoxie néonatale délétère pour le VG.

ALTÉRATION DE LA MICROVASCULARISATION DU VENTRICULE GAUCHE DANS UN MODÈLE DE CONDITIONS ASSOCIÉES À LA PRÉMATURITÉ CHEZ LE RAT

Girault-Sotias P-E¹, Dartora DR¹, De Sousa Do Outeiro C¹, He Y¹, Daniel K², Gaudet C², Deprez A¹, Bonetto JHP¹, Cloutier A¹, Luu TM¹, Jankov RP², Nuyt AM¹.

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine et Département de pédiatrie, UdeM, Montréal, Qc.
2. Département de pédiatrie, CHEO Research Institute, uOttawa, Ottawa, ON

Introduction

La prématurité (PT) est associée à un risque accru de développer une insuffisance cardiaque et de l'hypertension. En effet, la PT entraîne le développement *ex-utero* du myocarde encore immature se retrouvant soumis à des conditions pro-oxydantes et inflammatoires. Nous avons démontré que des rats nouveau-nés exposés à une concentration élevée d'oxygène (O₂), mimant les conditions liées à la PT, développent une dysfonction cardiaque à long terme (*Oxygen-Induced Cardiomyopathy*, OIC). Chez les individus PT il a été observé une raréfaction des capillaires périphériques et une augmentation de la rigidité artérielle. On ignore si les modifications de la structure et de la fonction de la microvascularisation (artérioles) du ventricule gauche (VG) sont impliquées dans les altérations cardiaques associées à une naissance PT. Notre objectif est de caractériser la longueur des vaisseaux et l'expression génique des facteurs proangiogéniques associés à une altération de la vascularisation du VG dans la condition OIC.

Méthode

Des rats mâles sont gardés avec leur mère à 80% d'O₂ (OIC) ou à l'air ambiant (CTRL) du jour (J)3 au J10. À J28, les cœurs sont (1) perfusés (PFA 4%) et inclus en paraffine ou (2) le VG est prélevé et congelé rapidement. La longueur des artérioles est mesurée par stéréologie (CD31). L'expression des différents gènes proangiogéniques (VEGFA, VEGFR 1 et 2, Ang1 et 2, Tie2) a été évaluée par RT-qPCR. Les résultats (moyenne ± SEM; OIC vs. CTRL) sont comparés en utilisant un test de student (P<0.05).

Résultats

À J28, la condition OIC entraîne une diminution significative de la longueur des artérioles (CD31) par rapport aux rats CTRL (6.51±0.76 vs. 9.77±1.12). Cependant, aucune différence de l'expression génique des facteurs proangiogéniques n'a été observée dans le VG des rats OIC.

Conclusion

La condition OIC entraîne des altérations de la microvascularisation dans le VG, cependant aucune modification de l'expression des facteurs pro-angiogénique n'a été observée. Davantage de résultats seront nécessaires pour conclure sur l'impact de l'hyperoxie néonatale sur l'altération de la vascularisation cardiaque et de son rôle à long terme sur le développement des pathologies cardiaques en lien avec la PT.

MONOXYDE D'AZOTE ASTROCYTAIRE EN RÉPONSE AUX STIMULATIONS CHOLINERGIQUES

Le Gac B., Wang X., Vallerand D., Lessard A. & Girouard H. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC), Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA).

Introduction

L'hypertension artérielle (HA) affecte les fonctions cérébrovasculaires comme le couplage neurovasculaire (CNV), la relation étroite entre l'activité neuronale et l'augmentation locale de la perfusion sanguine. Les astrocytes participent activement au CNV en produisant et en libérant des messagers vasoactifs tels que le monoxyde d'azote, le potassium et les dérivés lipidiques. Récemment, l'équipe a montré *in vitro* et *ex vivo* que les astrocytes peuvent produire du monoxyde d'azote (NO). C'est un vasodilatateur majeur connu pour être produit par les neurones et l'endothélium par le biais de la NO synthase neuronale (nNOS) et de la NO synthase endothéliale (eNOS). Notre hypothèse est donc que le NO astrocytaire pourrait participer à la régulation du CNV et que ce mécanisme serait altéré dans l'HA.

Méthode

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé la microscopie électronique, l'immunohistochimie et le marquage par fluorophore dans des cultures primaires d'astrocytes et des tranches de cerveau chez des souris C57Bl/6 sauvages et transgéniques (eNOS^{-/-} et nNOS^{-/-}). Cette production de NO et le contrôle du CNV par les astrocytes est aussi vérifiés *in vivo* à l'aide de marqueurs fluorescents des vaisseaux, des astrocytes et de la NO en microscopie biphotonique.

Résultats

Notre équipe a montré par microscopie électronique et immunohistochimie que les astrocytes expriment la eNOS près des terminaisons cholinergiques. De plus, les astrocytes sont capables de produire du NO par la eNOS dans des cultures d'astrocytes et des tranches corticales de souris en réponse à l'acétylcholine. En microscopie biphotonique *in vivo*, les astrocytes présentent du NO intracellulaire et sa production par la eNOS est évaluée lors d'une stimulation électrique du noyau basal de Meynert, source d'acétylcholine corticale. L'intégrité de ce mécanisme sera investiguée dans un modèle murin d'HT.

Conclusion

Les résultats découlant de ce projet permettront de mieux comprendre dans un premier temps le recrutement des astrocytes et du NO dans le couplage neurovasculaire lors d'une activation cholinergique et permettra de mieux comprendre comment l'HA affecte la santé du cerveau.

IMPACT D'UNE CONSTRICTION PARTIELLE DU TRONC PULMONAIRE ARTÉRIEL SUR LE DÉVELOPPEMENT D'UNE SUSCEPTIBILITÉ À LA FIBRILLATION ATRIALE

LeBlanc, CA^{1,2}, Le Quilliec, E^{1,2}, Altuntas, Y^{1,2}, Xiong, F^{1,4}, Fundere, A^{1,3}, Younes, R^{1,2}, Naud, P¹, Higgins, ME¹, Roy, C¹, Shi, YF¹, Sirois, M^{1,2}, Tanguay, JF¹, Tardif, JC¹ et Hiram, R^{1,2}

¹ Institut de Cardiologie de Montréal, Québec, Canada,

² Faculté de Médecine, Département de physiologie et de Pharmacologie, Université de Montréal, Québec, Canada,

³ Faculté de Pharmacie de Montpellier, France,

⁴ Université de McGill, Québec, Canada

Introduction

La fibrillation atriale (FA) est la forme d'arythmie cardiaque la plus importante et communément diagnostiquée en clinique. Il a été démontré que les maladies du cœur droit (MCD) présentent un profil inflammatoire et des remodelages cardiaques associés à une augmentation du risque de FA.

Au niveau de l'oreillette droite, des dysfonctions des fibroblastes ainsi que des cardiomyocytes contribuent directement à ce phénomène. Peu de données existent sur les mécanismes qui orchestrent la relation tri-factorielle entre la MCD, l'inflammation et la FA. L'objectif primaire de ce projet est de caractériser la progression de l'inflammation arythmogène dans les oreillettes de rats ayant une MCD. Notre hypothèse est donc qu'une constriction chronique du tronc pulmonaire entraîne une MCD sévère induisant une inflammation atriale et une augmentation de la vulnérabilité à la FA.

Méthode

Une ligature du tronc pulmonaire (LTP) est réalisée chirurgicalement sur des rats Wistar de 225-275g afin d'induire une hypertension pulmonaire et donc de causer une MCD. Des rats contrôles reçoivent une chirurgie *Sham*, c'est-à-dire sans qu'il n'y ait de ligature. Des échocardiographies et des études électrophysiologiques (EPS) sont réalisées sur tous les animaux avant qu'ils soient sacrifiés à : J0, J7, J14 et J21 post-chirurgie. Les tissus atriaux sont analysés par cartographie optique, histologie (Trichrome de Masson), qPCR et éventuellement immunobuvardage.

Résultats

En trois semaines, les rats LTP développent un remodelage cardiaque droit caractérisé par une progression de l'hypertrophie et de la dilatation ventriculaires et atriales. Au niveau auriculaire droit, la cartographie optique suggère une réduction de la vitesse de conduction et des périodes réfractaires chez les rats LTP en comparaison avec les rats *Sham*. De plus, les rats LTP présentent une vulnérabilité à la FA associée à un développement significatif de fibrose, marqué par l'augmentation de l'expression d'ARNm de gènes associés au processus inflammatoire et à la fibrose, tels que *Tgfb1* et *Col1a1*, dans l'oreillette droite.

Conclusion

Nos données cumulés jusqu'à maintenant suggèrent qu'une MCD associée à une élévation chronique du volume et de la pression du côté droit du cœur contribue à l'apparition d'inflammation et de fibrose atriale sans résolution apparente ainsi que de FA.

Effets pro-angiogéniques du blocage de l'activation de la thrombospondine-1/TGF- β dans des modèles de prééclampsie humaine et expérimentale

Cassandra Marc^{1,2}, Allahnah Achille^{1,2}, Geneviève Frégeau¹, Lydia Hannou¹, Isabelle Vachon, Cathy Vaillancourt, Julie Lavoie³, Mariane Bertagnoli^{1,4}

¹Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Canada, ²Département de Sciences Biomédicales, Université de Montréal, Montréal, Canada,

³Centre de Recherche du CHUM, Montréal, Canada, ⁴School of Physical and Occupational Therapy, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Canada

Introduction

La prééclampsie (PE) est un trouble hypertensif caractérisée par une tension artérielle au-dessus de 140/90 mmHg. La PE représente de 6 à 8% de toutes les grossesses au Canada et est responsable de 25% des naissances prématurées et de faible poids à la naissance. À ce jour, la plupart des médicaments ne peuvent traiter ou prévenir la PE. Dans notre étude précédente, nous avons identifié une activation de la protéine anti-angiogénique Thrombospondine-1 (THBS1) dans le tissu et cellules endothéliales des placentas des grossesses avec PE. THBS1 est également un activateur principal du TGF- β , ce qui pourrait également être impliqué dans l'altération de l'angiogenèse dans les placentas prééclamptiques.

Objectif

Notre objectif est d'évaluer les voies moléculaires anti-angiogéniques du TGF- β dans les cellules endothéliales placentaires et un modèle de PE chez la souris.

Méthode

Nous avons traité des cellules et des souris enceintes avec le peptide LSKL, un inhibiteur de l'activation du TGF- β latent par la THBS1, ou son peptide témoin SLLK (cellules : 30 μ M pendant 24 h; animal 280 μ M s.c. au jour de gestation JG 14,5). Des cellules endothéliales placentaires (pEC) ont été extraites de placentas humains sains (interface maternelle) et utilisées au 2^e passage sous conditions contrôle (8 % d'oxygène) ou hypoxie (0,5 % d'oxygène) ou thrombine (10 unités/mL) pendant 24 h. L'angiogenèse cellulaire a été évaluée par test de formation de tubes sur matrigel (4h) et les protéines évaluées par western blot ou immunofluorescence. Nous avons également utilisé des souris transgéniques hétérozygotes femelles surexprimant la rénine humaine et l'angiotensinogène humain (hR+A+) traitées au JG 14.5 pour l'étude animale. Les placentas ont été récoltés au JG 18,5.

Résultats

Les pEC exposés à la thrombine (P <0, 01) ou à l'hypoxie (P <0, 05) ont eu une diminution significative du nombre de tubes fermés sur matrigel, ce qui a été empêché par le traitement avec le LSKL (p<0,01). Le LSKL a également réduit l'expression du TGB- β 2 actif dans les cellules exposées à la thrombine et à l'hypoxie. Nous avons ensuite testé des inhibiteurs des voies canoniques ALK5/Smad2/3 (SB-505124, SB) et non canoniques TAK1/p38 ((5Z)-7-oxozeaenol, OXO) du TGF- β . Bien que le blocage de la voie canonique ALK5 n'ait pas modifié la capacité de formation de tubes par les pEC lors d'une exposition à l'hypoxie (0,5% O₂), le blocage de la voie non canonique TAK1 a considérablement augmenté leur capacité de formation de tubes à des niveaux similaires du LSKL (p<0,05), avec la combinaison des deux inhibiteurs ayant un effet pro-angiogénique synergique dans les cellules exposées (p<0,01). Des résultats similaires ont été observés chez les souris atteintes d'une PE. Le LSKL a significativement amélioré la vascularisation placentaire, évaluée par le contenu de CD31+ par immunohistochimie (p<0,05), qui s'est accompagnée d'une phosphorylation réduite de TAK1 et p38 dans ce tissu.

Conclusion

Nos résultats confirment l'effet anti-angiogénique du TGF- β dans les pEC et le tissu placentaire des grossesses atteintes d'une PE, principalement par l'activation de la voie non canonique TAK1/p38. Nos résultats soutiennent le blocage du TGF- β comme une stratégie prometteuse pour améliorer la vascularisation placentaire dans la PE.

ÉVALUATION DE LA RIGIDITÉ DES GRANDES ET PETITES ARTÈRES CHEZ LES AMPUTÉS DES MEMBRES SUPÉRIEURS ET INFÉRIEURS : UNE ÉTUDE NUMÉRIQUE

OBEID Hasan^{1,2}, BIKIA Vasiliki³, SEGERS Patrick⁴, BOUTOUYRIE Pierre⁵, STERGIOPULOS Nikos³, and AGHARAZII Mohsen^{1,2}

¹ CHU de Québec Research Center- L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec City, Québec, Canada. ² Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec City, Québec, Canada. ³ Laboratory of Hemodynamics and Cardiovascular Technology, Swiss Federal Institute of Technology, Lausanne, Switzerland. ⁴ bioMMeda – Institute for Biomedical Engineering and Technology, Ghent University, Ghent, Belgium. ⁵ AP-HP, Pharmacology Unit, Hôpital Européen Georges Pompidou, University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

Contexte

La rigidité artérielle, telle que mesurée par la vitesse de l'onde de pouls (VOP), a été associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, mais n'a pas été suffisamment évaluée auparavant chez les amputés. Les mécanismes responsables des changements de la VOP dans la population d'amputés ne sont pas encore complètement élucidés. Dans la présente étude, nous avons cherché à étudier l'effet intrinsèque des altérations biomécaniques causées par l'amputation d'un membre sur la rigidité artérielle.

Méthode

Nous avons utilisé un modèle (1D) détaillé de l'arbre artériel (143 segments artériels) couplé à un modèle cardiaque. La VOP a été déterminée en mesurant le temps de transit entre les ondes sur deux sites artériels. Nous avons calculé la rigidité artérielle des artères de grande, moyenne et petite taille via la VOP carotido-fémorale (VOPcf), la VOP carotide-radiale (VOPcr) et la VOP radiale-digitale (VOPrd) dans cinq configurations différentes : 1) sujet sain (modèle complet avec membres supérieurs et inférieurs présents), 2) amputé de la jambe droite (les artères du membre inférieur droit ont été retirées du modèle), 3) amputé des deux jambes (les artères du membre inférieur droit et gauche ont été retirées du modèle), 4) deux jambes et amputé d'une main (les artères des membres inférieurs droit et gauche et du membre supérieur droit ont été retirées du modèle), 5) amputé des deux jambes et des deux mains (les membres inférieurs et supérieurs droit et gauche ont été retirés du modèle).

Résultats

Dans ce modèle numérique, les VOPcf simulés (sortie du modèle) étaient de 6, 6,9, 7,5, 8,2 et 9 m/s pour les configurations 1, 2, 3, 4 et 5 respectivement. Les valeurs de VOPcr étaient de 6,3, 7,1 et 7,8 m/s respectivement pour les configurations 1, 2 et 3. Les VOPrd étaient de 10, 10,7 et 10,9 m/s respectivement pour les configurations 1, 2 et 3. Nos résultats montrent que la VOP numérique augmente avec l'augmentation de la gravité de l'amputation.

Conclusion

Il a été démontré que l'évaluation numérique de la rigidité artérielle chez les amputés sous différents niveaux de gravité est réalisable en utilisant un modèle 1D de l'arbre artériel et un modèle 0D du ventricule gauche. Ces simulations suggèrent qu'avec les amputations progressives des membres, il y a une augmentation progressive de la rigidité artérielle, qui est relativement plus prononcée pour l'aorte. D'autres analyses sont nécessaires pour imiter un cadre plus réaliste pour les patients amputés.

IMPACT DIFFÉRENTIEL DES TYPES DE DIURÉTIQUES SUR LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE ET LA CALCIFICATION DANS UN MODÈLE DE MALADIE RÉNALE CHEZ LE RAT

Souza DN, Larivière R, Ung RV, Picard S, Richard DE, Mac-Way F, Agharazii M.

CHU de Québec Research Center-Université Laval, Endocrinology and Nephrology Axis, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, and Department of Medicine, Université Laval, Québec, Qc, Canada

Introduction

Nous avons rapporté qu'un traitement antihypertenseur avec un régime à base d'hydrochlorothiazide (HCTZ) aggrave la raideur artérielle et la calcification vasculaire dans un modèle de rat de maladie rénale chronique (CKD) avec trouble minéral et osseux (MBD). Dans cette étude, nous avons recherché si l'aggravation de la rigidité artérielle et de la calcification vasculaire chez les rats CKD-MBD était induite par l'HCTZ et si ces anomalies pouvaient également survenir avec d'autres types de diurétiques utilisés en clinique.

Méthode

Chez les rats avec d'IRC, induite par l'ablation de la masse rénale, la MBD a été générée par un régime riche en Ca/P et une supplémentation en calcitriol. Les animaux ont été divisés en 4 groupes ; 1) Contrôle CKD-MBD ; 2) CKD-MBD + HCTZ (diurétique thiazidique, 5 mg/kg/j) ; 3) CKD-MBD + Chlorthalidone (diurétique de type thiazidique, 5 mg/kg/j) et ; 4) CKD-MBD + Furosémide (diurétiques de l'anse, 10 mg/kg/j). À la semaine 6, les paramètres hémodynamiques, y compris la pression artérielle systolique et moyenne (SBP et MBP), la pression différentielle (PP) et la vitesse de l'onde de pouls (PWV) ont été déterminés. L'aorte thoracique a été prélevée pour évaluer la calcification vasculaire.

Résultats

La PAS a été réduite par tous les types de diurétiques chez les rats CKD-MBD. Contrairement à la chlorthalidone ni au furosémide, le traitement à l'HCTZ n'a entraîné une réduction de la MBP, mais une augmentation de la PP et de la PWV chez les rats CKD-MBD ($p < 0,05$). Comme prévu, à partir de ces changements hémodynamiques, la calcification médiale dans l'aorte thoracique était significativement plus élevée chez les rats CKD-MBD traités avec HCTZ par rapport à tous les autres groupes de rats ($p < 0,05$).

Conclusion

Chez les rats avec CKD-MBD, un traitement antihypertenseur avec un diurétique thiazidique HCTZ, mais pas d'autres types de diurétiques, a exacerbé la raideur artérielle et la calcification vasculaire malgré une réduction de la PAS. L'effet délétère de l'HCTZ chez les rats CKD-MBD peut avoir un impact clinique majeure, car ce diurétique est largement utilisé chez les patients avec d'IRC qui développent souvent une MBD.

CARACTÉRISATION D'HDAC9 DANS UN MODÈLE DE RATS INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES AVEC CALCIFICATION VASCULAIRE

Toutain S, Ung R-V, Picard S, Martin J, Larivière R, Agharazii M, Richard D, Mac-Way F
Centre de recherche du CHU de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec, Québec

Introduction

Récemment, une étude d'association à l'échelle du génome (GWAS) a identifié des polymorphismes mononucléotidiques dans le gène HDAC9 qui était corrélée à la présence de calcification aortique chez l'homme. De plus, des études *in vitro* avec des cellules musculaires lisses vasculaires ont montré que la surexpression du gène HDAC9 induisait leur calcification et, à l'inverse, la répression de ce gène en inhibait le développement. Un lien étroit semble donc exister entre HDAC9 et le développement de la calcification vasculaire. Dans notre étude, nous souhaitons caractériser l'expression d'HDAC9 dans les vaisseaux de rats insuffisants rénaux chroniques (IRC).

Méthode

L'IRC a été induite par néphrectomie 5/6^e et la calcification vasculaire par une supplémentation en calcium, phosphore et 1,25-dihydroxyvitamin D3 (Ca/P/VitD). Deux groupes (n=15 par groupe) ont été étudiés : Contrôle et IRC+Ca/P/VitD. Après 2 mois de supplémentation, les paramètres hémodynamiques ont été mesurés. Le sang, les aortes thoraciques et les tibias ont été prélevés pour des analyses biochimiques et pour la quantification d'HDAC9 par immunohistochimie.

Résultats

La biochimie sanguine a confirmé l'induction de l'IRC avec des taux de créatinine et d'urée significativement augmentés chez les rats IRC+Ca/P/vitD. Chez ces mêmes animaux, une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) et la présence de calcifications vasculaires ont été notées (absentes dans le groupe contrôle). Finalement, l'expression d'HDAC9 a été significativement augmentée dans les aortes et os du groupe IRC+Ca/P/vitD.

Conclusion

L'IRC est une condition favorisant la calcification vasculaire et la perte osseuse. Notre étude montre une expression aortique et tibiale d'HDAC9 dans un modèle animal d'IRC et suggère son implication dans le développement de ces deux complications en IRC.

LES FEMELLES SONT PROTÉGÉES D'UN DÉCOUPLAGE NEUROVASCULAIRE INDUIT PAR L'INTERLEUKINE-17

Youwakim, J; Vallerand, D et Girouard, H

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

Introduction

Les différences sexuelles et le statut ménopausique influencent fortement l'apparition et la progression de maladies cardiovasculaires et neurovasculaires. Toutes deux ont été associées à un déséquilibre entre les profils immunitaires pro et anti-inflammatoires en faveur d'une plus grande production de cytokines pro-inflammatoires. En particulier, l'interleukine-17 (IL17-A) a été associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Chez les mâles, nous avons démontré que l'IL-17A cause une altération du couplage neurovasculaire (CNV), soit le lien dynamique entre l'activité neuronale et l'apport sanguin local, et que la neutralisation de l'IL-17A dans un modèle murin d'hypertension artérielle induite par l'angiotensine II prévenait cette altération. Une altération du CNV pourrait mener à une rupture de l'homéostasie cérébrale et en une augmentation de la vulnérabilité aux démences telle la maladie d'Alzheimer. Chez les femelles, l'angiotensine II n'induit pas d'altération cérébrovasculaire et cette protection semble associée à l'estradiol. De fait, la baisse d'estradiol observée pendant la ménopause est associée à des risques accrus de maladies cérébrovasculaires. Ainsi, notre hypothèse stipule que l'estradiol protégerait les femelles contre l'altération du CNV induite par l'IL-17A.

Méthode

Dans le cadre de cette étude, une pompe osmotique libérant de l'IL-17A recombinante pendant 7 jours a été implantée s.c. chez des souris mâles et des femelles sham ou ovariectomisées (OVX) recevant ou non de l'estradiol. Le débit sanguin cérébral a ensuite été monitoré par débitmétrie laser Doppler à la suite d'une stimulation des vibrisses chez des souris C57BL/6J mâles, des femelles non-OVX, des femelles OVX et des femelles OVX recevant, par injections i.p., de l'estradiol-17 β .

Résultats

L'administration d'IL-17A altère le CNV chez les souris mâles contrairement aux femelles. Toutefois, cette protection a été éliminée par l'OVX et rétablie par un traitement à l'estradiol chez les souris OVX.

Conclusion

Les femelles sont protégées des effets délétères de l'IL-17A sur le CNV, et ce, probablement par un mécanisme dépendant de l'estradiol. Les résultats de cette étude suggèrent qu'un traitement à l'estradiol pourrait prévenir les dysfonctions cérébrovasculaires induites par des cytokines telle l'IL-17A chez des personnes atteintes d'hypertension artérielle.