1 GAPDH : UN NOUVEAU PARTENAIRE DU RÉCEPTEUR DE LA FRACTALKINE
A Chamberland, S Gagnon, V Legendre-Guillemin, C Laprise
Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Québec

CONTEXTE: Des résultats issus des puces à ADN et d’une étude d’association déjà réalisée, ont permis de cibler le récepteur de la fractalkine (CX3CR1) comme biomarqueur dans l’asthme. Ainsi, des analyses fonctionnelles devraient permettre de documenter le rôle de CX3CR1 dans la pathophysiologie, en particulier la composante inflammatoire, de l’asthme.

OBJECTIFS: 1) Cloner et produire des protéines de fusion GST incluant respectivement chaque domaine intracellulaire de CX3CR1. 2) Identifier les partenaires intracellulaires de liaison pour chaque domaine de CX3CR1.

MÉTHODES: Les quatre domaines intracellulaires de CX3CR1 ont été clonés dans le vecteur pGEX-4T1 puis l’expression des protéines de fusion GST a été vérifiée sur gel SDS-PAGE. Les partenaires de liaison aux différents domaines intracellulaires de CX3CR1 ont été identifiés par “pull-down” à partir de lysat de foie adulte de rat.

RÉSULTATS: Jusqu’à présent, des protéines de fusion GST ont été obtenues pour trois des quatre domaines intracellulaires de CX3CR1. Puis, un candidat spécifique au deuxième domaine intracellulaire de CX3CR1 a été identifié par spectrométrie de masse. La protéine identifiée est la glyceraldehyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). Cette interaction spécifique a été confirmée par western blot.

PERSPECTIVES: La suite de l’étude fonctionnelle consistera à caractériser l’implication de GAPDH dans la fonction de CX3CR1 au niveau des lymphocytes T et plus particulièrement dans le CONTEXTE de l’asthme utilisant des lymphocytes CD8 isolés à partir de prélèvements sanguins chez des sujets asthmatisques.

2 INVESTIGATING THE EFFICACY AND IMMUNE MECHANISMS OF PROTOLLIN AS A NOVEL ASTHMA THERAPY
KH Shalaby, Y Wang, T Jo, M Tamaoka, C Rioux, JG Martin
Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Quebec

Immunomodulatory compounds are increasingly studied for their therapeutic potential in asthma. However, the mechanisms by which they induce favourable clinical outcomes are incompletely understood. Using a Balb/c murine model of allergic asthma, we have found that mice sensitized to a birch tree pollen extract (BPEx) and then subsequently treated with a mixture of BPEx and a mucosal adjuvant, Protollin™, had partial inhibitory effects on airway hyperresponsiveness, eosinophilia and serum IgE, measured 48 hours following final allergen challenge. We are seeking to clarify the mechanisms by which the intranasal co-administration of Protollin and BPEx (Pro/BPEx), subsequent to allergen sensitization, but prior to allergen challenge, inhibits features of experimental allergic asthma. We wished to specifically examine whether Protollin, which partially consists of toll-like receptor 2 and 4 agonists, suppresses birch pollen-induced allergic asthma by skewing the immune response away from a type 2 towards a type 1 profile (interferon (IFN)-γ) and/or by inducing regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-10.

Balloch mice were sensitized to BPEx and intranasally “immunized” with a mixture of Pro/BPEx or BPEx alone on Days 7, 10 and 13. Using splenocyte cell culture techniques we assessed the systemic effects of Pro/BPEx immunization. Splenocytes harvested and cultured for 96 hrs with BPEx, one day after the final immunization (Day 14), expressed the cytokines IFN-γ, IL-4, IL-13 and IL-10, as well as the T helper (Th)2 cell- and Th1 cell-differentiating transcription factors, GATA-3 and T-bet, respectively. Splenocytes from mice pre-treated in vivo with Pro/BPEx, as opposed to BPEx alone, had significantly lower expression of GATA-3 and T-bet, although there was no difference in Th1 or Th2 cytokine expression. IL-10 mRNA and protein expression were higher in the splenocytes and supernatants, respectively, of Pro/BPEx-treated mice. However, IL-13 and IFN-γ protein levels were also elevated in the supernatants of Pro/BPEx-treated mice compared to BPEx-treated mice. Thus, the inhibitory effect of Protollin in this model may involve elements related to regulatory T cell activation, as well as, Th1 biasing.

Supported by CIHR grant #10381.

3 REGULATION OF ALVEOLAR ENAC CHANNEL EXPRESSION FOLLOWING CHANGES IN KVLT1 AND KATP K+ CHANNEL ACTIVITY
JC Bouret1,2, O Bardou2, A Privé2, A Dagenais2, Y Berthiaume1,2, E Brochiero1,2
1UdeM, Département de Médecine, Montréal, Québec; 2CRCHUM Hôtel-Dieu, Montréal, Québec

Normal respiratory function and resorption of lung oedemas are known to rely on Na+ transport via ENaC channel through alveolar epithelium. We have recently shown that KATP and KvLQT1 K+ channel activity could control Na+ and Cl− transport (via ENaC and CFTR channels) as well as fluid clearance across alveolar ATII cells monolayers. We then explored the hypothesis that K+ channel activity could have an impact on ENaC expression. We observed that KATP and KvLQT1 inhibitors (respectively glibenclamide and clofilium) downregulated ENaC expression (mRNA and protein) while pinacidil (KATP activator) upregulated it. ENaC expression could also be regulated after changes in Na+ and K+ fluxes (with ouabain, valinomycin, monensin). To further study the ENaC regulation mechanisms, we tested the impact of the K+ channel modulators on ENaC promoter activity in transfected A549 cells. We found a 2-fold increase in ENaC promoter activity following pinacidil treatment. Regulation of ENaC channel by K+ transport is a new avenue and could be of great benefit for the resolution of lung pathologies characterized by ion and fluid transport dysfunction.

Financial support of NSERC.

4 COMPARATIVE ANALYSIS OF GLUCOCORTICOID RESPONSIVENESS IN TWO INBRED MOUSE STRAINS
S Cornejo, K Nadeau, F Kaplan
Depts of Human Genetics and Pediatrics, McGill University, Montreal Children’s Hospital Research Institute, Montreal, Quebec

OBJECTIVE: There is considerable genetic variation in asthma susceptibility and in response to glucocorticoids, the most commonly used asthma therapeutic. There is also variable asthma susceptibility between Balb/c (hypersensitive) and C57BL/6 (hyporesponsive) mice. The objective of this study was to determine whether these mouse strains also exhibit variant GC responsiveness.

Can Respir J Vol 15 No 6 September 2008

©2008 Pulsus Group Inc. All rights reserved
Abstracts

METHODS: Mice were subjected to OVA sensitization followed by intranasal administration of budesonide. Airway responsiveness to methacholine was measured in anesthetized mechanically ventilated animals. Real-time PCR was used to quantify lung GR and IPO13 (mediates responsiveness of handling of endogenous steroid which in turn may contribute to hyper-responsiveness). Results: Both Balb/c and C57BL/6 mice had significantly increased airway responsiveness following OVA challenge. Budesonide treatment improved pulmonary function of C57BL/6 but had no effect on Balb/c mice. OVA-induced IgE levels were several fold higher in Balb/c compared to C57BL/6. While budesonide treatment normalized IgE levels in C57BL/6 mice, IgE in Balb/c mice remained unchanged. OVA sensitization lead to significant reduction in IPO13 and GR mRNA levels in both mouse strains. Budesonide treatment restored IPO13 mRNA in C57BL/6 mice to control levels and stimulated GR mRNA to 3-fold over control. In Balb/c mice, budesonide restored GR and IPO13 mRNA to control levels. CONCLUSIONS: Our findings demonstrate a significant difference in steroid responsiveness in C57BL/6 vs. Balb/c mice. The resistance to exogenous steroid observed in the Balb/c mice may reflect a dysregulation of handling of endogenous estrogen which in turn may contribute to hyper-responsiveness.

5 MODULATION OF ASTHMA PATHOGENESIS, DENDRITIC CELL MATURATION AND HOST T CELL RECRUITMENT BY GENE-MODIFIED T CELLS OVEREXPRESSION IL-13

E Nakada, M Kinyanjui, E Fixman
Meakins-Chirstie Laboratories, Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec

BACKGROUND: Interleukin (IL-13) is a key Th2 mediator in asthma pathogenesis. While the IL-13 receptor (IL-13R), comprised of the IL-4Rα and IL-13Rα1 subunits, is expressed by various hemopoietic and non-hemopoietic cells including dendritic cells (DC), airway smooth muscle (ASM) and airway epithelial cells, functional IL-13Rs are not expressed on T cells. We are interested in defining mechanism(s) by which IL-13 regulates T cell function and pathogenesis in experimental asthma.

HYPOTHESIS: T cell specific overexpression of IL-13 enhances DC maturation, host T cell recruitment and ASM remodeling in the airways of rats with experimental asthma.

METHODS: We have developed methodology to produce high titer recombinant retroviruses with the ability to transduce primary ovalbumin (OVA)-specific Brown Norway (BN) rat CD4+ T cells. We will generate gene-modified CD4+ T cells overexpressing IL-13 and the enhanced green fluorescent protein (EGFP) marker. Following retroviral transduction, gene-modified T cells will be purified magnetically, FACS-sorted and then adoptively transferred into naive BN rats that will subsequently be challenged with OVA on three occasions. We will assess the effects of T cell-specific IL-13 overexpression on several of the classic pathological features of asthma including (1) airway eosinophilic inflammation, (2) mucus production and (3) ASM remodeling. We will also examine its role in (4) DC maturation in the lungs and draining lymph nodes, as well as (5) host T cell recruitment to the lungs.

SIGNIFICANCE: These studies will define the role of IL-13 in the ability of adoptively transferred T cells to induce pathogenesis in experimental asthma.

6 CHANGES IN UPPER AND LOWER AIRWAY INFLAMMATION FOLLOWING REPEATED NASAL ALLERGEN CHALLENGES IN RHINITIC SUBJECTS WITH OR WITHOUT ASTHMA

MC Rousseau1, ME Boulay1, L Goronfolah1, M Lin2, P Ferrie2, JA Denburg3, P Keith3, LP Boulet1
1Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de l'Université Laval, Québec; 2Memizer University, Health Sciences, Hamilton, Ontario

BACKGROUND: Asthma and allergic rhinitis may result from a similar allergen-induced inflammatory process, but studies are needed to determine possible mechanisms by which one influences the other.

PURPOSE: To determine the influence of repeated nasal allergen challenges on upper and lower airway inflammation in rhinitic subjects with or without asthma.

METHODS: Thirty-six subjects with allergic rhinitis were recruited: 21 mild asthmatics (A) and 15 non-asthmatics (R). Subjects underwent a nasal control challenge with normal saline followed by 4 consecutive daily allergen challenges. At each challenge day, increasing allergen dilutions were sprayed into each nostril until a positive response occurred. Induced sputum (IS) and nasal lavage (NL) with differential cell counts were obtained 2 hours following the control, the first, and the last challenge.

RESULTS: No difference between groups was observed in the percentage of IS and NL eosinophils at any points (p>0.05). No change in the percent of IS eosinophils was observed after one and 4 days of challenge compared with control day (p>0.05), but some subjects (A=4 (19%) and R=3 (20%)) had an increase (22%) after the first and/or the last challenge. An increase in the percentage of NL eosinophils was observed after 4 days of challenge compared with control challenge (mean±SEM: 16.9±23.0% vs 3.8±9.6%; p<0.05), but not after 1 day (8.8±17.1%; p>0.05).

CONCLUSIONS: Repeated nasal allergen challenge is effective to induce upper airway inflammation, but only induces lower airway inflammation in about in 5 subjects. The presence or absence of asthma did not appear to make a difference.

7 CO-STIMULATORY MOLECULES INVOLVED IN CROSSTALK BETWEEN T-LYMPHOCYTES AND BRONCHIAL FIBROBLASTS IN ASTHMA

L Loukhahi, S Plante, W Mourad, J Chakir
Centre Recherche, Hôpital Laval, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de l’Université Laval, Québec, Québec

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by an infiltration of activated inflammatory cells like T lymphocytes into bronchial mucosal tissues. These T cells are in close association with resident cells, such as fibroblasts, raising the possibility of cross talk between these two types of cells.

OBJECTIVES: The aim of our study was to evaluate the effect of T cells interaction with bronchial fibroblasts on IL-6 production.

METHODS: Bronchial fibroblasts were isolated from mild asthmatics and non atopic healthy controls. T cells were purified from the peripheral blood of healthy and asthmatic subjects. Co-culture of confluent healthy bronchial fibroblasts with T cells were performed in presence of or absence of blocking antibody anti CD18.

RESULTS: Direct contact of T cells significantly stimulated IL-6 production by both BNF and BAF. This effect was significantly higher in BAF than BNF (881±13.39% vs 452.70±92.40%; p=0,02). Coculture with anti-CD18 showed a significant inhibition of IL-6 production (881±13.39% vs 517±162.97%; p=0.03) but, not in BNF (452.70±92.40% vs 429.13±80.93%). ICAM-1 expression on fibroblasts showed a high BAF expression compared to BNF (62.33±5.7% vs 43.72±5.6%; p=0.05). Twenty four and forty eight hours of coculture also leads to activation of T cells from both asthmatic (24h: 8.1±3.1.74% vs 19.85±24.55%; 48h: 5.8±1.06% vs 34.44±5.76%) and healthy donors (24h: 7.58±0.72% vs 21.39±3.96%; 48h: 7.14±1.17% vs 24.44±4.72%).

CONCLUSION: Cellular interaction particularly between T cells and fibroblasts play an important role in the amplification of the inflammatory response in asthma.
des enfants admis aux SI ont une VI et peu de données épidémiologiques permettent d’estimer précocement la durée de VI. Aussi, nous avons étudié l’incidence et les facteurs de risque de VI prolongée. Parmi les 204 patients inclus du 25 octobre 2006 au 25 avril 2007, 62 (30%) étaient ventilés 96 heures et plus. L’âge médian était de 3,8 ans (3 jours-17 ans). Les principales indications de VI étaient : 37,3% une défaillance respiratoire, 18,1% en post-opératoire de chirurgie cardiaque, 14,2% un état de choc. La médiane de la durée de séjour aux SI était de 9 jours (1-92). La médiane de la durée de VI était de 1,5 jours (0-77 jours). En analyse univariée, les facteurs de risque associés à une VI prolongée étaient un poids < 10 kg, une admission pour polytraumatisme (p<0,001) ou syndrome infectieux (p = 0,001), un score de PRISM ≥ 10 (p<0,01), un score de PELOD à l’admission ≥ 10 (p = 0,001), la présence d’un Acute Lung Injury (p = 0,006), une pression moyenne des voies aériennes ≥ 13 cmH2O au 2ème jour de VI (p<0,001) et une sédatoin continue au 2ème jour de VI (p<0,001). Aux SI pédiatriques, 30% des patients sont ventilés plus de 4 jours. La gravité des patients à l’admission, le jeune âge et la défaillance respiratoire sont associés à une VI prolongée. Les résultats de cette étude sont préliminaires. L’analyse sur un an permettra de définir précocement la population à risque de VI prolongée et d’identifier les facteurs de risque permettant d’améliorer leur prise en charge.

9 IMPACT DE LA FATIGUE MUSCULAIRE SUR LA RÉPONSE VENTILATOIRE À L’EXERCICE
P Gagnon, D Saey, L Laviolette, F Maltais
Centre de recherche clinique en pneumologie, Hôpital Laval, Québec, Québec

INTRODUCTION : L’augmentation du travail respiratoire à l’exercice entraîne une diminution du débit sanguin au niveau des membres inférieurs, diminuant ainsi la tolérance à l’effort. Cependant, l’effet de la fatigue musculaire périphérique sur la tolérance à l’effort via une possible stimulation de la réponse ventilatoire reste à ce jour inexploré.

BUT : Étudier l’influence de la fatigue musculaire périphérique sur la réponse ventilatoire et la tolérance à l’effort chez une population sédentaire saine.

MÉTHODES : Neuf sujets sédentaires ont réalisé deux épreuves d’endurance sur ergocycle à 80% de la charge maximale prédéterminée et ce, à 0%, 25%, 50%, 75% et 100% du test le plus court.

RÉSULTATS : En début d’effort (iso-temps-0%) autant qu’en fin d’effort (iso-temps-100%), la ventilation était similaire dans les deux conditions. En fin d’effort (iso-temps-100%), la chute du débit de FMV était significativement corrélée avec la diminution de ventilation entre l’état fatigué et non-fatigué (r=0,70, p =0,036). Enfin, la diminution de force avait tendance à être corrélée avec la diminution du temps d’endurance (r=0,60 ; P=0,087).

CONCLUSION : La fatigue des membres inférieurs est associée à une charge ventilatoire supplémentaire en fin d’effort.

10 ÉTUDE ÉPIDÉMILOGIQUE MULTICENTRIQUE SUR LES STRATÉGIES DE VENTILATION CHEZ LES ENFANTS AVEC ALI (PALIVE 1)
M Santshi1, P Jouvet2, A Randolph3, P Rimensberger3, RC Tasker3
1Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Université de Sherbrooke, Sherbrooke; 2Hôpital Ste-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec; 3Pediatric Acute Lung Injury & Sepsis Investigators Network

Étant donné le peu de données pédiatriques, un consensus d’experts propose d’appliquer les recommandations adultes sur l’assistance respiratoire de l’Acute Lung Injury (ALI). Notre étude a pour OBJECTIF d’observer la prévalence de l’ALI et l’application de ces recommandations en Soins Intensifs Pédiatriques (SIP).

PATIENTS-MÉTHODES : Les patients de moins de 18 ans, hospitalisés aux SIP avec un diagnostic d’ALI (1) le jour de l’étude et nécessitant une assistance respiratoire étaient inclus dans l’étude. L’étude a été réalisée un jour par mois, 6 mois consécutifs, dans 67 unités de SIP d’Amérique du Nord et d’Europe. Les données anamnésiques et les modalités d’assistance respiratoire étaient recueillies toutes les 6 heures pendant 24 heures. Le recueil des données était réalisé sur un site internet sécurisé, développé par le laboratoire de télématique biomédicale du RSR-FRSQ.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES : Parmi les 2350 patients hospitalisés dans les unités de SIP, 258 patients sous assistance respiratoire avaient un diagnostic d’ALI, soit une prévalence d’ALI de 11% aux SIP. Cent-dix (110) patients avaient au moins un critère d’exclusion, donc un total de 148 patients a été inclus lors des quatre premiers jours d’étude. Les patients avaient un âge moyen de 4,3 ans. Parmi les 134 patients avec un dossier complété, 10 étaient sous assistance respiratoire non-invasive (VNI), et 18 des 124 patients sous assistance respiratoire invasive étaient ventilés en haute-fréquence (HFoV).

CONCLUSIONS : Ces données préliminaires confirment la faible prévalence de l’ALI en SIP, ce qui justifie des études multicentriques pour étudier cette pathologie. L’HFoV était utilisé fréquemment en SIP malgré l’absence de recommandation adulte à ce sujet.

11 MÉCANISMES RESPONSABLES DE LA FERMETURE ACTIVE DU LARYNX EN VENTILATION NASALE
R Boy, N Samson, F Moreau-Bussière, A Quinet, D Dorion, J-P Praud
Dépt de pédiatrie et de physiologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

Une étude antérieure du laboratoire (Moreau-Bussière F, Samson N et al.) a mis en évidence que l’augmentation progressive d’une ventilation nasale en pression positive intermittente (VPPIn) conduit à la fermeture active du larynx lors des insufflations mécaniques, entraînant une diminution de la ventilation pulmonaire.

OBJECTIF : Identifier si ces réflexes prennent naissance à partir : 1) des récepteurs à pression positive des voies aériennes supérieures (VAS); 2) des récepteurs à l’étirement des voies aériennes inférieures (VAI); 3) des deux types de récepteurs.

MÉTHODES : Une instrumentation chronique et une vagotomie bilatérale par vidéorhoscopie ont été réalisées chez 6 agneaux. Deux jours plus tard, des enregistrements polygraphiques des muscles laryngés, des mouvements respiratoires et des stades de conscience ont été réalisés dans deux conditions expérimentales : 1) enregistrement en VPPIn (mode volume contrôlé) avec les nerfs vagues intacts 2) enregistrement en VPPIn après vagotomie bilatérale.

RÉSULTATS : Une augmentation significative de l’activité électrique des muscles constricteurs du larynx est observée lors de l’augmentation de la VPPIn avant vagotomie (p = 0,03). Par contre, aucune différence significative n’est observée après vagotomie pour les mêmes niveaux de ventilation (p = 0,17).

CONCLUSION : Les résultats suggèrent que les afférences bronchopulmonaires sont responsables de la fermeture active du larynx lors des insufflations mécaniques en VPPIn. Des études en cours sur un groupe d’agneaux ayant subi une séparation chronique des VAS et des VAI permettront de confirmer que les récepteurs des VAS ne sont pas impliqués.

Abstracts
10 CONCLUSION:

electif, sauf chez les obèses. La qualité de vie est bonne chez ces patients, y

nasale et le mode volumétrique. En général la ventilation est débutée en

11 patients avec myotonie de steinert. Ils sont ventilés au stade de l'insuffi-

12 à 40% et une CV inférieure à 1 litre au début de la ventilation, sauf les

13 qui évalue 8 déterminants de la qualité de vie.

14 MÉTHODES: Ten patients (FEV1: 49±13% pred) and nine healthy sub-

15jects breathed for six minutes each with 0 and 10 cm H2O of PSV at rest

16 and during 40% and 60% of their maximum exercise workload.

17 RESULTS: PSV increased minute ventilation (VE) in both healthy sub-

18jects (P=0.004) and COPD patients (P<0.001); healthy subjects reached a

19 higher VE with PSV than patients during exercise (P<0.03). With

20 increased exercise intensity, COPD patients had larger EAdi and smaller

21Pdi in healthy subjects, thus preserving diaphragm neuromechanical coupling,

22whereas in COPD patients it resulted in greater EAdi deactivation, improving coupling. The larger the EAdi

23exhibited without PSV, the greater the resulting EAdi suppression that was

24achieved with PSV (r=0.57, P<0.001).

25CONCLUSION: PSV during exercise results in greater EAdi downregu-

26lation and improved neuromechanical coupling in COPD patients com-

27pared to healthy individuals.

11 ÉTUDE SUR LE TRAITEMENT ET LA QUALITÉ DE VIE DES

28 PATIENTS VENTILÉS À DOMICILE

29 F Malais, J Lemay

30 Hôpital Laval, Québec, Québec

31 INTRODUCTION: De plus en plus de patients sont ventilés à domicile
echaque année. Nous voulons dresser un portrait de cette ventilation à

32Québec. OBJECTIFS: Évaluer la pratique ventilatoire en termes d'indications de

33 ventilation, modalités d'administration (interface, mode et durée) et l'état

34des patients au début de la ventilation (TFR et gas) puis comparer avec la

35littérature. Aussi, évaluer leur qualité de vie. MÉTHODES: Ier volet :

36Étude rétrospective, avec les critères d'inclusion suivants : patients ventilés à partir de 1980, demeurant à Québec, avec dys-

trophie musculaire, scoliose ou obésité et ayant plus de 18 ans. Les dossiers

37ont été révisés à l'aide d'une grille standardisée.

38 Deuxième volet : Étude expérimentale, avec les critères d'inclusion suivants: 84 dossiers ont été révisés et 38 patients ont répondu au questionnaire SF-36 qui évalue 8 déterminants de la qualité de vie.

39 RÉSULTATS: 84 dossiers ont été révisés et 38 patients ont répondu au questionnaire SF-36. La majorité des patients avaient un VEMS inférieur à 40% et une CV inférieure à 1 litre au début de la ventilation, sauf les patients avec myotonie de steinert. Ils sont ventilés au stade de l'insuffisance respiratoire hypercapnique et ils le sont surtout avec l'interface nasale et le mode volumétrique. En général la ventilation est débutée en électif, sauf chez les obèses. La qualité de vie est bonne chez ces patients, y compris les neuromusculaires.

40 CONCLUSION: La pratique ventilatoire à Québec est en général conforme à la littérature, excepté que l'on utilise davantage le mode volumétrique, et que la ventilation est souvent débutée en urgence chez les obèses. Cette étude pourra donc servir à bonifier le traitement des patients ventilés dans le futur.

14 L’HYPXIOIE INTERMITTENTE NÉONATALE INDUIT UNE

40 HYPERTENSION CHEZ LE RAT MÂLE À L’ÂGE ADULTE

41 LM Niane, C Julien, D Van Diep, A Baira, V Joseph

42 Département de Pédiatrie, Centre de recherche de l'Hôpital

43St François, Québec, Québec

44 INTRODUCTION: L’apnée du prématuré surtout associée à des hypoxies et des bradycardies est une principale cause de morbidité chez l’enfant. Elle survient lors d’une période sensible de la maturation du système de contrôle cardiorespiratoire. Notre hypothèse est que l’Hypoxie Intermittente Néonatale (HIN) chez le rat, un modèle expérimental de l’apnée néonatale, induit des modifications du système de contrôle cardiorespiratoire qui se manifestent à l’âge adulte. Ces modifications sont dépendantes du sexe.

45 MÉTHODE: Des rats mâles et femelles sont exposés dès la naissance pendant 10 jours à une normoxie (controls: 21% d’O2) ou à une HIN (faible de FO2 inspirée à 5% en 10s, réoxygénation à 21% d’O2 pendant 14h-6h, suivis d’1h de normoxie). Chez le rat adulte, éveillé en normoxie, la ventilation minute (VE) est mesurée par plethysmographie alors que la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FC) sont mesurées via un cathéter artériel femoral.

46 RÉSULTATS: Les rats mâles soumis à l’HIN montrent une élévation de la PA (+21mmHg, p<0.01) et une baisse de la FC (-17bpm, p<0.05) comparés aux contrôles. Les femelles exposées à l’HIN montrent une élévation de la PA (+9mmHg, p<0.05) comparées aux contrôles, mais beaucoup moins importante que les mâles (p<0.05). La VE est identique entre les groupes.

47 CONCLUSION: Ces résultats montrent que l’HIN induit une hypertonie systémique plus significative chez le mâle et suggèrent que les apnées associées à des hypoxies sont une cause importante de dysfonctionnement du contrôle cardiovasculaire. Elles contribueraient en partie à une morbidité cardiovasculaire chez les mâles à l’âge adulte.

48 Remerciements: Sick kids Foundation, FRSQ

15 THE Versatility OF PROTON MAGNETIC RESONANCE

49 IMAGING (MRI) IN PULMONARY RESEARCH

50 N Beckmann2, C Page1, JR Fozard2

51 1King’s College London, United Kingdom; 2Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

52 MRI has only recently been applied in the area of pulmonary pharmacol-

53ogy. Scans are performed in spontaneously breathing rats deriving anatom-

54ical and functional read outs of models of airways disease non-invasively

55with the aim to profile drugs. Examples of distinct pulmonary changes in

56animal models are described.

57 Edema: Challenge with the mast cell secretagogue, compound 48/80 has

58been shown to cause a marked edematous MRI signal 24-48 hrs after treat-

59ment that correlates with increased protein concentration in broncho-

60alveolar lavage (BAL) fluid. The observations are qualitatively similar to

61those seen in BAL fluid of sensitized and challenged animals with ovalbumin (OA) and imaged 24 h after challenge.

62 Edema: Treatment with capsaicin results in a qualitative distinct signal

63to that of OA or 48/80 that correlates with increased nucin concentration

64present in BAL fluid.

65 Pleural inflammation: Edema associated to the pleural space has been detec-

66ted at early time points (6 h) following OA challenge. Emphysema: The induction of experimental emphysema by elastase leading to air trapping results in modulations in the signal from the lung parenchyma that can be detected by MRI.

67 The non-invasive nature of MRI and the versatility of this tool also open the

68opportunity for the clinical assessment of distinct lung pathologies non-invasively by MRI.

316 Can Respir J Vol 15 No 6 September 2008
16 A POPULATION-BASED STUDY OF COMPLICATIONS OF LATENT TUBERCULOSIS TREATMENT
B Smith, M-A Sepas-Khah, D Menzies, K Schwartzman, G Bartlett
McGill University, Montréal, Québec

Current guidelines recommend treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) for patients at risk of developing active TB. Physicians must weigh the benefits of TB prevention against the risk of adverse events. Our objective was to determine rates of adverse events, hospitalization and completion associated with LTBI therapy.

A historical cohort of all Québec residents dispensed at least 30 days of LTBI therapy between January 1, 1998 and December 31, 2003 was constructed using the provincial healthcare databases. For each case, two age and sex matched controls were identified. Rates of therapy completion, hospitalization, and adverse events were compared.

RESULTS: Over 6 years, 9,393 Québec residents were dispensed at least 30 days of LTBI therapy. Isoniazid (INH) alone was given to 90.4%, Rifampin alone to 6.4%, and both INH and Rifampin to 3.2%. Overall completion was 52%, and was lower with older age. Probable drug-related serious adverse events requiring hospitalization occurred in 1.2% of persons taking INH, 2.5% of persons taking Rif and 0% of persons taking RIF-PZA. Hospitalization rates, hospitalization duration, and serious adverse events were significantly greater among those receiving LTBI therapy vs. controls. Probable drug-induced liver disease requiring hospitalization occurred in 0.3% of patients dispensed INH, 0.1% for Rif. Rates of severe adverse events related to LTBI therapy increased with age. Overall mortality for the six year period was 4.4% among the LTBI cohort and 4.3% among controls.

CONCLUSION: Rates of severe adverse events associated with LTBI therapy were low, and similar to previous reports from specialty TB clinics.

17 BARRIERS TO TUBERCULOSIS CONTROL: A GLOBAL COMPARISON OF THE ECONOMIC IMPACT AND BURDEN ON ACTIVE PULMONARY TB PATIENTS
N Kincler1, O Osadlak1, A Trajmal2, L Wang1, S McCarnty1, S Verves1, F Salaniponi1, KR John1, V Rouzier8, A Aspler9, H Ayles10, D Menzies11

1REU, Canada; 2Universidade de Gama Filho, Brazil; 3NTP, China; 4LSHTM, United Kingdom; 5KNCV, Netherlands; 6NTP, Malawi; 7Christian Medical College, India; 8MUHC, Canada; 9LSHTM, United Kingdom; 10ZAMBART, Zambia; 11REU-MCI, Canada

BACKGROUND: Recognizing the patient perspective is essential in achieving effective tuberculosis (TB) control. TB treatment is free to patients in most DOTS programs, but the patient must bear the costs of care prior to diagnosis, and costs associated with hospitalization, and travel/time with DOT. These costs may deter patients from seeking care for their TB-related symptoms or create a major barrier to continued treatment. Thus, patient-related cost information is relevant and necessary in assessing the impact of program design on TB control.

PURPOSE: To study the economic impact and burden of care-seeking for pulmonary TB patients in 4 low/middle-income countries, and 3 high-income countries including: Ecuador, Zambia, Brazil, China, Canada, the Netherlands, and the United Kingdom.

METHODS: An in-depth questionnaire was adapted from the pilot study and translated into local languages. Locally trained interviewers administered questionnaires to adults with active bacteriologically confirmed pulmonary TB, who had completed approximately two months of treatment, at government health facilities using the DOTS strategy. Direct (out-of-pocket expenditures) and indirect (time) costs were estimated. Approximately 100 patients were interviewed in each low/middle income country, and 50 patients were interviewed in each high income country.

RESULTS: Preliminary analysis revealed that patient expenditures for TB were significant at all sites. When taken as a proportion of the annual gross national income, patients' expenditures ranged from 10.27% in Canada to 26.10% in Ecuador. The economic burden on patients was the most significant during the diagnosis period.

Funded by CIHR

18 Y'-A'-T'-IL UN LIEN ENTRE LES BRONCHODILATEURS ET LES IDEES SUICIDIENNES CHEZ LES PATIENTS ASTHMAIQUES?
H Favreau, A Riszk, M Joseph, A Bouchard, M Piccione, SL Bacon, M Labrecque, KL Lauve
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec

BACKGROUND: Asthma is a chronic respiratory disease that has previously been associated with a disproportionately high level of suicidal ideation (SI), independent of depression. However, the precise mechanisms linking asthma suicidal ideation remain poorly understood. Several asthma medications like theophylline and beta-2 adrenergic-agonists (which are potent bronchodilators), have been shown to provoke intense feelings of anxiety, fear, or panic in some individuals. These drugs may potentially influence rates of SI in asthma patients, but this has yet to be explored. The present study assessed SI in 630 consecutive adult asthma patients presenting to an outpatient clinic (40% men; mean age 50 yrs).

METHODS: All patients underwent a sociodemographic, psychiatric (FRIME-MD), and medical history interview, and completed a battery of questionnaires including the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and Asthma Control Questionnaire (ACQ). Responses to question 8 on the BDI were used to measure SI.

RESULTS: BDI-II results indicated that 12% of asthmatics reported having SI. After controlling for age, sex, smoking status, and major depression, results of general linear model analyses indicated a significant main effect theophylline use ($F=3.85$, $p<.05$), but not beta-2 agonist use ($F=0.04$, $p=.8497$), on SI. Though asthma control and severity levels were also significantly associated with SI in univariate analyses, these associations were no longer significant after controlling for covariates.

CONCLUSIONS: These findings suggest that theophylline use may be associated with a higher risk of SI in adult asthmatics. It is noteworthy that these findings were independent of major depression, which suggests results are not simply the result of depressive symptomatology in asthma patients. Clinically, these findings indicate that physicians should be vigilant about the potential psychological side effects of certain asthma medications, particularly those that enhance central nervous system activity.

19 PRÉVENTION DE LA PNEUMOPATHIE D’HYPERSENSIBILITÉ (PH) : BÉNÉFICES DE LA COLLABORATION ENTRE L’INDUSTRIE ET LA RECHERCHE
G Dion, C Duchaine, A Mériaux, Y Cormier
Centre de Recherche, Hôpital Laval, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de l’Université Laval, Québec, Québec

INTRODUCTION: En 2001, 3 cas de PH secondaire à l’exposition à de fortes concentrations de moisissures (Paecilomyces et Penicillium) ont été diagnostiqués chez des travailleurs d’une usine de fabrication de planchers de bois francs. La croissance de ces moisissures était favorisée par un processus de séchage du bois prolongé. Suite à cet événement et selon nos réflexions, la nécessité d’étudier la prévention de la PH au niveau industriel s’est imposée.

MÉTHODE: Trente-deux travailleurs ont été évalués par un questionnaire clinique, un examen physique pulmonaire, une spirométrie et une tomodensitométrie thoracique. Les résultats ont été comparés à des données de population normales et à des cas précédents de PH. Les travailleurs ont également subi une évaluation de la qualité de vie (VFQ) et une tomodensitométrie thoracique. Les résultats ont été analysés à l’aide de programmes statistiques.

RÉSULTATS: Les résultats de l’étude ont montré une augmentation significative de la fréquence de la PH chez les travailleurs comparée à la population normale. Les travailleurs ont également rapporté une réduction de la qualité de vie et une augmentation de la fréquence de l’asthme. Les résultats ont été utilisés pour élaborer des recommandations pour la prévention de la PH au niveau industriel.

CONCLUSIONS: La collaboration entre l’industrie et la recherche est essentielle pour la prévention de la PH. Les résultats de cette étude ont montré que les mesures de prévention peuvent être efficaces pour diminuer la fréquence de la PH au niveau industriel.

Can Respir J Vol 15 No 6 September 2008
CONCLUSION: This study demonstrates that a collaborative effort between the industries and the research teams may have an impact on public health policies and respiratory health of the population.

20
CONSTRUCT, ITEM DEVELOPMENT AND FORMAT OF A NEW PATIENTS’ NEEDS ASSESSMENT INSTRUMENT FOR PULMONARY REHABILITATION
JL Sully1,2, L Demers1, BA Baltzan2,3, NWolkove2
1Université de Montréal; 2Centre hospitalier Mont-Sinaï; 3Université McGill, Montreal, Quebec

BACKGROUND: Pulmonary rehabilitation (PR) programs have been built to meet the various needs of patients suffering from COPD. Knowing to what extent these needs are being met by PR programs is difficult because while health related quality of life (HRQoL) is generally considered as a main outcome of PR, the fulfillment of needs, which some authors view as a central component of HRQoL, is often overlooked in the assessment of PR outcomes.

PURPOSE: To develop and pre test an instrument based on a conceptual model of patients needs assessment in PR.

METHODS: A list of 120 items corresponding to our model of needs assessment was submitted to a panel of 14 clinicians involved in PR. Following comments from this panel, questionnaire content was reduced to 98 items. Three successive versions were administered to a total of 15 patients in order to gather comments from this panel, questionnaire content was reduced to 98 items. The final version corresponds to a specific visual format reflecting the domains of need recognition as well as degree of knowledge, motivation, expectations and goals. Psychometric validation studies of this questionnaire should follow.

21
RELAXATION DES BRONCHIOLES HUMAINES PAR L’ACIDE 20-HYDROXY-EICOSATÉTRAENOÏQUE ET SES CONJUGUÉS
V Aires, CMorin, MSirois, VEchave, MMGomes, F Rousseau
Départements de Physiologie et de Biophysique; Chirurgie Thoracique et Pathologie, FMSS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

L’acide 20-hydroxy-eicosatétraénoïque (20-HETE), un eicosanoiide issu du métabolisme de l’acide arachidonique (AA) par la cyclooxygenase P-450 w-hydroxylase, relaxe les anneaux de bronchioles humaines natives ou mises en culture et ce de manière concentration dépendante. Cet effet relaxant est très sensible à l’ibéroxitoxic (IBT), 50 nM), ce qui suggère l’implication des canaux BKca, dont l’activation entraîne une hyperpolarisation membranaire et la relaxation (Morin C. et al., Am J Physiol, 2007). Le but du travail était donc de déterminer si le 20-HETE activait les canaux BKca dans les cellules musculaires lisses de bronches humaines (MLBH). Par la technique de patch clamp en configuration cellule entière, nous démontrons que le 20-HETE active les courants macroscopiques de type BKCa et qui sont fortement inhibés par l’IBT, 50 nM). Ces résultats sont corroborés par ceux obtenus après reconstitution des canaux BKca dans des bâtonnets lipidiques planaires et qui démontrent que le 20-HETE active directement ces canaux au niveau unitaire. Cette activation est due à un effet spécifique du 20-HETE puisque des mesures de variation de fluidité membranaire à l’aide de la sonde DPPIV, ne révèlent aucune change de fluidité par des concentrations pH d’eicosanoides. Par ailleurs, l’activation des plusieurs récepteurs membranaires via l’action des phospholipases A2 ou C (PLA2, PLC) conduit soit à la formation d’acides gras libres, soit à la formation de diacylglycérol (DAG) tels que DAG- AA ou DAG-20-HETE. En conséquence, la seconde partie de ce travail consistera à tester les effets différentiels des conjugués du 20-HETE (DAG-20-HETE) sur les propriétés électrophysiologiques des MLBH.

22
IMPACT DU STRESS OXYDANT SUR LE REMODELAGE ÉPITHELIAL ET L’ÉVOLUTION DE L’ŒDÈME PULMONAIRE
C Chopin, A Privé, EBrochiero, YBerthiaume
CRCHUM, Dép Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

La résolution des lésions pulmonaires est un processus complexe impliquant la réparation épithéliale ainsi que la clairance de l’œdème associée à la réponse inflammatoire. Quoique le rôle du stress oxydatif dans l’induction des lésions soit bien connu, son impact dans leur résolution reste à éclaircir.

L’objectif de ce projet est de caractériser l’impact du stress oxydatif sur les mécanismes cellulaires impliqués dans la résolution des lésions pulmonaires. Nous avons étudié l’effet du stress oxydatif induit par la bléomycine (B :12,5-150mU/ml) ou le DMNQ (D :10-15μM ) sur la réparation (plaies mécaniques), la migration (chambre de Boyden) et la prolifération (thymidine 3H) de cellules épithéliales alvéolaires. Le transport du Na+ était essentiel à la résolution de l’œdème. Un stress oxydatif était aussi évalué dans ce cadre (Isc, Ussing).

La bléomycine et le DMNQ inhibent la réparation (de façon dose et temps dépendants p<0.0001), ainsi que la migration (60 à 80%) et la prolifération (70 à 95%) (p<0.0001). La bléomycine (100mU/ml) inhibe également le courant transepithelial total et amiloride-sensible (54%) (p<0.05).

Ceci suggère que le stress oxydatif inhibe la réparation des plaies, en affectant les processus de migration et de prolifération. D’autre part la bléomycine inhibe le courant transepithelial total et amiloride-sensible, impliquant un ralentissement de la clairance alvéolaire. Manifestement l’environnement oxydatif ralentit les processus de résolution des lésions pulmonaires.

Projet financé par RSR-FRSQ, FCFK, IRSC.

23
MONTELUKAST DOWNREGULATES THE RELEASE OF CYSTEINYL-LEUKOTRIENES BY BLOOD EOSINOPHILS THROUGH A MECHANISM UNRELATED TO CYSLT RECEPTOR BLOCKADE
FChouinard, ALanglois, NFlamand, CFerland, MLaviolette
Unité de recherche en pneumologie, Centre de recherche de l’Hôpital Laval, Québec, Québec

Cysteinyl leukotrienes (CysLT) (LTC4, LTD4 and LTE4) play major roles in asthma pathogenesis. Asthma is characterized by leukocyte infiltration in the bronchial mucosa, notably eosinophils (Eo), which are a main source of CysLT. Montelukast (MTK), a CysLT receptor antagonist used in asthma treatment, diminishes the inflammation caused by CysLT. In this study, we evaluated the effect of MTK on calcium ionophore (A23187)-induced LTC4 release from isolated Eo. Asthmatics’ blood Eo (n = 4) were incubated with MTK or the Pertussis toxin (PTX) which inactivates G-proteins putatively coupled to CysLT receptor. Eo were then stimulated with an increasing concentration of LTC4 (0.1-2 μM). LTC4 levels were determined in cell-free supernatants by enzyme-linked immunoassay. MTK inhibits, in a concentration-dependent manner, the A23187-induced (10.1 μM) LTC4 biosynthesis with an IC50 of 0.14 μM (p<0.03) and abrogated it at a concentration of 1μM. Interestingly, increasing concentration of A23187 (up to 2 μM) did not prevent the inhibitory effect of MTK on LTC4 biosynthesis. PTX (25 ng/ml) decreased the A23187-induced LTC4 release by only 30% (p<0.03); such an effect was not sufficient to support a possible inhibition of LTC4 autocrine stimulation by MTK. These data suggest that MTK decreases LTC4 release by a mechanism unrelated to CysLT receptor blockade. To confirm that this inhibition is relevant in vivo, LT release will have to be evaluated ex vivo in blood of asthmatics taking MTK.

Funded by the IRSC.
CONCLUSIONS:

In conclusion, the hypothesis was not substantiated as no effect was observed in the experimental group compared to the control group. Further studies are needed to confirm the observed results.

Supported by grants from the CIHR, the HSFQ, the QRHPT and the NIH.

Abstracts

24 PYRIDINE NUCLEOTIDES AND OXIDATIVE STRESS REGULATE 5-OXO-ETE SYNTHESIS IN AGING NEUTROPHILS

F Graham1, S Gravel1, KR Eldemann1, J Rokach2, WS Powell1
1Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Quebec; 2Department of Chemistry, Florida Institute of Technology, Melbourne, Florida, USA

5-oxo-ETE is a recently discovered 5-LO product that may have an important role in asthma due to its chemoattractant properties on eosinophils and neutrophils. It is synthesized by the action of the microsomal enzyme 5-hydroxyeicosanoid dehydrogenase (5-HEDH) on the 5-LO product 5-HETE in the presence of NADP+. Under normal conditions, 5-oxo-ETE synthesis is inhibited by a high intracellular ratio of NADPH to NADP+. We speculate that as neutrophils undergo aging, the levels of NADP+ increase, which favors the formation of 5-oxo-ETE. To investigate this hypothesis, we incubated neutrophils for 24 h in the presence of 10% FBS. At this time, 5-oxo-ETE synthesis was 15 ± 4 times higher compared to freshly isolated neutrophils (p < 0.001). The increase in 5-oxo-ETE synthesis was paralleled with a dramatic increase in intracellular pyridine nucleotides, measured by HPLC: NADP+ (pmol/10^6 cells) rose from 1.2 ± 0.5 in freshly isolated neutrophils to 18 ± 6 after 24 h, whereas NADPH levels remained nearly constant. NADP+ (pmol/10^6 cells) rose from 17 ± 2 to 136 ± 30 over 24 h, suggesting that the increase in NADP+ could be coming from the activation of neutrophil NAD kinase. The increase in 5-oxo-ETE synthesis was partially inhibited by the survival factor GM-CSF (65 ± 6%), LPS (54 ± 7%), and catalase (53 ± 13%), all of which also reduced the ratio of NADP+/NADPH (0.4 ± 0.1, 0.7 ± 0.4, and 0.5 ± 0.3, respectively) compared to vehicle-treated controls (2.0 ± 0.5). We conclude that in aging neutrophils, apoptosis-associated oxidative stress increases NADP levels and 5-oxo-ETE synthesis, which could prolong inflammation due to its chemoattractant effects.

Supported by grants from the CIHR, the HSFQ, the QRHPT and the NIH.

25 INTERLEUKIN 33 (IL-33) IN SEVERE ASTHMA AND MODULATION OF ITS EXPRESSION IN AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELL (ASM)

D Préfontaine1, S Lajoie-Kadoch1, AK Mogas1, S Foley1, R Olivenstein2, Aj Halayko3, P Ernst3, C Lemière4, JG Martin1, Q Hamid1
1Faculty of Medicine and Meakins-Christie Laboratories, McGill University; 2Montreal Chest Research Institute, McGill University; 3University of Manitoba; 4Sacré-Coeur Hospital, University Of Montreal, Montreal, Quebec

RATIONALE: IL-33, a recently described IL-1 cytokine family member, promotes Th2 inflammation but evidence on implications of this cytokine in asthma is lacking. IL-33 is mainly expressed by structural cells including ASM, but whether pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory drugs modulate its expression in ASM is unknown.

METHODS: Endobronchial biopsies were collected from adults with mild (n = 8), moderate (8), severe (9) asthma and from control subjects (5). Primary ASM were cultured with or without inflammatory cytokines, Dexamethasone (DEX) or Mithramycin A (MMA). IL-33 expression was investigated by real-time quantitative RT-PCR, immunocytchemistry (ICC) and western blotting.

RESULTS: Higher levels of IL-33 transcripts were detected in biopsies from asthmatic patients (mild, moderate and severe) compared to control subjects (p = 0.093, 0.0186 and 0.002, respectively). ICC staining seemed to correlate with transcript levels. In ASM, TNFα upregulated IL-33 expression in a time- and dose-dependent manner. MMA reduced the TNFα-induced IL-33 upregulation, whereas DEX did not display significant effects.

CONCLUSIONS: IL-33 expression increases with asthma severity in bronchial biopsies. In cultured ASM, TNFα is a potent inducer of IL-33 expression. IL-33 might consist of an alternative therapeutic target for drugs acting on respiratory disease states which are refractory to corticosteroid therapy, such as severe asthma. IL-33 consists of novel Th2 mediator but its precise role in lung inflammatory diseases remains unclear.

26 IMPLICATION DES RÉCEPTEURS TOLL-LIKE 2 DANS LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE EXACÉRBERÉE ET L’AUGMENTATION DU TAUX DE CALCIUM INTRACELLULAIRE DANS LES MUSCLES DÉFICIENTS EN DYSTROPHINE DES SOURIS MDX

H Balghi, BJ Petrof
Meakins-Christie Laboratories, Respiratory Division, McGill University, Montreal, Quebec

La Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuro-musculaire dégénérative causée par la perte de la dystrophine, qui entraîne la décéé précocè de patients suite à des dysfonctionnements respiratoires. Une réponse inflammatoire exacerbée et une dérégulation de l’héméostasie Ca2+ sont les caractéristiques pathologiques des muscles DMD. Nous proposons que ces deux phénomènes soient liés à la voie de signalisation des récepteurs Toll-like (TLRs), récepteurs impliqués dans l’immunité innée. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux TLR-2 et -4, qui reconnaissent respectivement les PGN et les LPS, particules bactériennes. Nos résultats montrent que les muscles de souris saines et mdx (modèle animal de la DMD) expriment les TLR-2 et -4. Afin de déterminer le rôle de ces récepteurs dans l’inflammation, nous avons étudié l’expression des cytokines induite par leur stimulation. Comparés aux myotubes sains, les myotubes mdx montrent une expression plus importante de cytokines suite à la stimulation avec les PGN. Cependant cependant différence n’est observée lorsque les myotubes sont stimulés avec les LPS. Après une incubation des myotubes sains et mdx avec les PGN et LPS, le taux de Ca2+ intracellulaire a été mesuré. Nos résultats montrent un taux de Ca2+ plus élevé dans les myotubes mdx. L’utilisation d’un inhibiteur (FK506) de la calcineurine activée par l’augmentation de Ca2+, abolit l’expression de cytokines induite par les PGN mais seulement dans les myotubes sains. En conclusion, la voie de signalisation médiane par les TLR-2 est exacerbée et régulée différemment dans les myotubes mdx. Financé par : CIHR et RSRQ.

27 COMPARAISON DE L’EXPRESSION GÉNÉTIQUE ET PROTÉIQUE DU HSP60 PAR LES MACROPHAGES ALVÉOLAIRES DE SUJETS TÉMOINS ET ASTHMATIQUES ALLERGIQUES

A-M Madore1, V Turmel2, M Laviolette1,2, E Bissinette1,2, C Lapierre3
1Université Laval Québec, Québec; 2Unité de recherche en pneumologie, Hôpital Laval, Québec, Québec; 3Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Québec

CONTEXTE: Jusqu’à maintenant les études n’ont identifié qu’une mince proportion des déterminants génétiques et voies biologiques définissant l’implication des macrophages alvéolaires (MA) dans l’asthme. L’étude du transcritome des MA de sujets témoins (T) et de sujets asthmatiques allergiques (AA) ont permis de cibler plusieurs gènes d’intérêt dont 3 ont été validés en PCR en temps réel: HSPD1, SERPINH1 et PRNP. Parmi ceux-ci, HSPD1 code pour la protéine HSP60, qui est impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire.

OBJECTIFS: 1) démontrer la production d’HSP60 par les MA de sujets T et AA par immunocytométrie; 2) comparer l’expression protéique d’HSP60 par western blot et ELISA à l’expression génétique préalablement observée.

MÉTHODE: Les MA de lavages bronchoalvéolaires de sujets T (sans asthme ni allergie) et de sujets AA ont été isolés par adhérence. Une partie d’eux a été fixée sur lames pour l’immunocytométrie alors qu’une autre a été utilisée pour l’obtention d’extraits protéiques pour le western blot et ELISA.

RÉSULTATS: L’immunocytométrie a confirmé la production d’HSP60 par les MA des sujets T et AA. Les extraits protéiques pour le western blot se sont avérés inadéquats mais les ELISA indiquent une différence...
Abstracts

d’expression; the HSFP60 étant plus abundant dans les MA des sujets AA par rapport aux sujets T. Ce résultat, inverse à celui observé pour l’expression génétique, pourrait être expliqué par une hésitation de régulation négative.

PERSPECTIVES: Observer l’effet d’une surexpression et d’une absence d’expression d’HSFP60 sur la phagocytose et les fonctions immunitaires régulatrices du MA.

28

TNF EXPRESSION IN UVLAR TISSUES DIFFERENCES BETWEEN APNEIC AND NON-APNEIC SNORERS
L Loubaki, S Biardel, E Jacques, J Chakir, F Séries
Centre de Recherche, Hôpital Laval, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de l’Université Laval, Québec, Québec |

BACKGROUND: Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of upper airway (UA) during sleep. UA narrowing, increased UA collapsibility, and UA muscle dysfunction may contribute to the occurrence of UA occlusion during sleep. Pro-inflammatory cytokines, such as, TNF and IL-6 are elevated in serum of OSA patients and have been proposed as mediators of muscle weakness.

OBJECTIVE: To measure the expression of TNF in uvular tissue of non-apneic snorers and apneic patients.

METHODS: Forty patients who underwent an UPPP were enrolled and divided into three groups. The first group was composed of non-apneic snorers (n = 14) and the second group (OSA 1; n = 14) consisted of patients whose body mass index was similar. The third group (OSA 2; n = 12) consisted of OSA patients whose BMI was higher than the one of the other groups. Following UPPP, the resected tissues were divided into two sections (proximal and distal).

RESULTS: TNF is highly expressed in the epithelium of the uvula and in the muscular uvulae (MU). Western blotting of whole proximal uvula (n=3) revealed that TNF expression was significantly higher in apneic patients compared to snorers (Snorers: 100.5 ± 2.99% ; OSA 1: 127.07 ± 6.91%; OSA 2: 140.75 ± 10.97%; P=0.01). TNF expression in muscular area was higher in OSA 2 group compared to both OSA 1 and snorer’s groups. This TNF expression was correlated to body mass index (r = 0.8702; p = 0.022).

CONCLUSION: Heaviest OSA patients have a higher TNF expression in Musculus Uvulae than less obese OSA and non-apneic snorers. This suggests that in heaviest OSA patients Musculus Uvulae is the main TNF source.

29

INCREASED UPPER AIRWAY PRO-FIBROTIC CYTOKINE EXPRESSION AND CONNECTIVE TISSUE DEPOSITION IN SEVERE VS. MILD OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (OSA)
J Kimoff, M Divangahi, R Payne, Q Qutayba, B Petrof
Respiratory Division and Sleep Laboratory, McGill University Health Centre, Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Quebec |

BACKGROUND & AIM: There is growing evidence that inflammatory mechanisms are important in the pathophysiology of OSA. We recently reported increased inflammatory cell infiltration in the upper airway (UA) of OSA patients. Alterations in upper airway tissue mechanical properties in OSA have also been reported. Our aim was to test the hypothesis that both pro-fibrotic cytokine expression and connective tissue deposition are increased in the mucosal compartment of upper airway tissue in severe vs. mild OSA.

METHODS: We evaluated UA surgical tissue from two OSA groups of similar age and BMI: mild (n = 17, mean AHI = 16.1 ± 4.1 (SD) events/h), and severe (n = 25, AHI = 63.0 ± 27.6). Ribonuclease protection assays were performed on total RNA extracted from mucosa-predominant tissue specimens to determine levels of message for a panel of pro-fibrotic cytokines including: Interleukin (IL)-1alpha, IL-6 and Transforming Growth Factor (TGF)-beta. We also performed van Giesen staining for connective tissue on frozen sections which were then subjected to morphometric analysis (ImagePro).

RESULTS: Expression of mRNA for all 3 cytokines was significantly greater in the severe vs. mild group, with mean increases of 310 ± 62% for IL-1alpha, 181 ± 46% for IL-6 and 290 ± 53% for TGF-beta (p < 0.05). There was also significantly greater connective tissue in severe (74.6 ± 8.3 % counts(SD)) compared with mild (60.2 ± 17.4 % counts) OSA (p = 0.027).

CONCLUSIONS: Expression of pro-fibrotic cytokine mRNA and connective tissue content is significantly increased in severe compared with mild OSA. This may have implications for UA function.

Funding: CIHR MOP 55120, MUHCR, Costello, FRSQ

30

LE RÔLE DE LA TESTOSTÉRONE DANS LE DIMORPHISME SEXUEL DES CONSÉQUENCES DU STRESS NÉONATAL SUR LE SYSTÈME DE CONTRÔLE RESPIRATOIRE
S Fournier, V Joseph, R Kinkead
Département de Pédriatrie, Centre de Recherche Hospitalier Universitaire de Québec, Université Laval, Québec, Québec |

OBJECTIF: La séparation maternelle néonatale (SMN) est un stress qui affecte le développement neurologique des mammifères. Chez le rat, les effets de l’exposition à ce stress persistent jusqu’à l’âge adulte puisque les mesures ventilatoires à l’hypoxie (12% O2) démontrent une augmentation anormale de l’activité respiratoire, soit une hyperventilation 25% plus élevée que les témoins. Fait important, les effets de la SMN ne sont observés que chez les rats mâles. Nous proposons que la testostérone module les effets de la SMN sur la réponse ventilatoire à l’hypoxie des rats adultes mâles.

MÉTHODOLOGIE: À la naissance, du jour post-natal 3 à 12, les ratons mâles furent séparés de leur mère 3h par jour (09h00-12h00). Les ratons témoins n’ont subi aucune manipulation. À l’âge adulte, des animaux mâles SMN et témoins ont reçu une gonadectomie (GDX) afin d’éliminer la production de testostérone. Les mesures ventilatoires par plethysmographie sont survenues 14 jours post-opératoires en condition de base (normoxie) et en hypoxie. Pour chaque traitement (SMN vs. Témoins), les résultats ont été comparés entre les rats mâles intacts vs. GDX.

RÉSULTATS: Les résultats préliminaires (n=4/group) démontrent que la SMN amplifie de 67 % l’effet de la testostérone endogène sur la fréquence respiratoire en hypoxie. Pour chaque traitement (SMN vs. Témoins), les effets sur la ventilation minute ne sont pas significatifs.

CONCLUSION: Ces résultats suggèrent que la testostérone contribue au phénomène de dimorphisme. Des études sont en cours pour 1) confirmer ces résultats et 2) évaluer l’impact des hormones ovariennes sur l’expression des effets de la SMN.

31

SEX DIFFERENCES IN THE RELATIONSHIP BETWEEN BODY FAT DISTRIBUTION AND ASTHMA CONTROL
M Piccionl1,2,3, KL Lavoie1,2, A Rizk1,2,3, A Wright1,2,3, SL Bacon1,2,3
1Montreal Behavioral Medicine Centre; 2Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec; 3Department of Exercise Science, Concordia University, Montreal, Quebec |

BACKGROUND: Previous research, has suggested that sex plays an important role in asthma control, with women having worse control than men. As well, obesity has been shown to influence asthma control, particularly in women. However, little is known about the impact of sex and body fat distribution on asthma control.

PURPOSE: The current study assessed sex differences in the effects of central adiposity and total body fat on asthma control.

METHODS: 51 patients with physician diagnosed asthma, M=46.13 yrs, 42% male, completed the asthma control questionnaire (ACQ) and provided demographic information, including height, weight, and waist circumference (WC). Two general linear models were conducted to assess the relationship between adiposity and asthma control. Separate models were run for the main and interaction effects of body mass index (BMI) and sex on ACQ total and its subscales, and WC and sex on ACQ.

RESULTS: In general, there was a main effect of sex and an interaction effect of sex and BMI on ACQ total and subscale scores. In addition, there
were main effects of sex and interactions of sex and WC on ACQ scores. All analyses used age as a covariate. The main effect of sex revealed that men exhibited worse asthma control than women. The sex x WC interaction suggested that increasing WC was associated with worse control in men, with no effect in women. In contrast, the sex x BMI interaction suggested that increasing BMI was associated with better control in women, with no effect in men.

CONCLUSION: Further research is needed in larger samples to establish mechanisms by which central adiposity and total body fat influences asthma control and the variation that exists between sexes.

32 GENETIC INFLUENCES ON ASTHMA SUSCEPTIBILITY IN THE DEVELOPING LUNG
L Mandeville, L Ribeiro, S Cornejo, J Lan, A-M Lauzon, F Kaplan

1Montreal Children’s Hospital Research Institute; 2Human Genetics Department, McGill University; 3Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Quebec

OBJECTIVE: Asthma is the most common chronic disease of children. Abnormalities of the lung predate onset of symptoms. Our objective is to determine how genes that regulate lung development contribute to asthma susceptibility.

METHODS: We measured mRNA (real-time PCR) and protein (immunohistochemistry) expression of genes involved in mesenchymal-epithelial signaling and airway muscle maturation. Goblet cells were assessed with PAS stain. Lung function was measured using the flexVent small animal ventilator.

RESULTS: Asthma susceptible (Brown Norway, BN), hyperresponsive (Fisher) and normoresponsive (Lewis) rats showed differences in lung function at postnatal day 14. These rat models also exhibited differential developmental expression in the lung of a) epidermal and platelet-derived growth factor receptors (associated with lung remodeling in asthma); b) glucocorticoid receptor (associated with steroid responsiveness) c) total and fast myosin (SM-B, associated with airway narrowing). At postnatal day 14 Fisher and BN pups had increased total tracheal myosin. SM-B was upregulated in Fisher and down-regulated in BN pups. Newborn BN rats displayed tranched goblet cell hyperplasia.

CONCLUSIONS: Asthma susceptibility is associated with significant differences in lung function and respiratory gene expression in the newborn period. Increased SM-B total myosin leads to faster muscle shortening. Increased SM-B total myosin in developing lung leading to increased smooth muscle contraction may contribute to innate hyperresponsiveness. Neonatal goblet cell hyperplasia, characteristic of asthmatic airways, associates with the asthma susceptible phenotype of BN rat. Clarification of genetic mechanisms that contribute to asthma-susceptibility will be essential to the design of therapeutic targets for early intervention and primary prevention.

33 AUGMENTATION DU MUSCLE LISSE AU NIVEAU DES VOIES RESPIRATOIRES PÉRIPHÉRIQUES DANS UN MODÈLE ÉQUIN DE STIMULATION ANTIGÉNIQUE CHRONIQUE
N Leclère, JG Martin, JP Lavoie

1Faculté de médecine vétérinaire, Département des sciences cliniques, Université de Montréal, Montréal, Québec; 2Meakins-Christie Laboratories, Université McGill, Montréal, Québec

L’augmentation de la masse de muscle lisse est en grande partie responsable de l’obstruction des voies respiratoires observée dans l’asthme ainsi que dans le souffle équin, un modèle naturel d’asthme chronique. On ne sait toutefois pas si ce remodelage tissulaire est réversible. Dans cette étude nous avons mesuré la quantité de muscle lisse présente au niveau des voies respiratoires périphériques des chevaux atteints du souffle et de chevaux contrôles avant et suivant une exposition continue à des allergènes.

MÉTHODOLOGIE: Onze chevaux adultes (5 contrôles, 6 atteints du souffle) ont été gardés dans un environnement pauvrement antigénique pendant 3 mois, puis exposés à des poussières environnementales pendant 30 jours. L’aire du muscle lisse de la paroi des voies respiratoires a été mesurée à partir de biopsies pulmonaires obtenues sous guidance thoracoscopique avant (T0) et après (T30) la stimulation antigénique.

RÉSULTATS: Tous les chevaux avaient des fonctions respiratoires normales à T0 mais seuls ceux atteints du souffle ont développé une obstruction respiratoire. Par rapport aux contrôles, la quantité de muscle lisse des chevaux atteints du souffle était > 2 fois plus élevée, et ce à T0 et T30 (p < 0.05, effet groupe).

CONCLUSION: Étant donné que l’augmentation du muscle lisse était présente à T0 comme à T30, il semble que le remodelage du muscle lisse chez les chevaux atteints du souffle est chronique et ne retourne pas à un niveau basal après un retrait de la stimulation antigénique de plusieurs mois. Ces résultats jettent également les bases d’une étude longitudinale sur la réversibilité à long terme du remodelage du muscle lisse.

34 THE EFFICACY OF BUDENOSIDE IN ACUTE VERSUS CHRONIC MODELS OF ALLERGEN-INDUCED ASTHMA
S Siddiqui, JG Martin, F Kaplan

Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montréal, Québec

RATIONALE: Corticosteroids have potent anti-inflammatory effects in asthma. We compared the effects of the steroid budesonide (Bud) in acute versus repeated allergen challenges and also studied its effects on airway structure-function relationships.

METHODS: Brown Norway rats, sensitized and challenged (1 or 3x at 5-day intervals) with ovalbumin (Ova) (or Sham), were administered Bud (or vehicle (Veh)) intranasally 24 or 1h prior to Ova (or Sham) challenge.

Two days after the final challenge, AHR to aerosolized methacholine (MCh) and inflammation were assessed. Lung tissue was stained for smooth muscle (SM) mass and goblet cells (GCs).

RESULT: A significant increase in total respiratory resistance (Rs) in Veh/Ova (p<0.05) is attributable to peripheral airways. In the central airways, Veh/Ova, a marked increase in SM mass (p<0.05) and GCs (p<0.05) was observed. Both parameters were not decreased by Bud. Twenty-four hours after a single challenge, there was a marked increase in eosinophils from the bronchoalveolar lavage in Veh/Ova (p<0.02). The increase in total respiratory elastance (En) in Veh/Ova was decreased by Bud at MCh (32 and 64mg/mL).

DISCUSSION: Repeated allergen challenge in the rat causes AHR in the lung periphery and remodeling in the central airways, reflecting a dissociation of AHR and airway remodeling. While Bud cannot inhibit these effects, it attenuates increases in En after a single challenge. These findings heed the elucidation of mechanisms by which steroid resistance may play a role after multiple allergen challenges.

Supported by CIHR, J.T. Costello Memorial Fund, MUHC and Asthma in the Workplace.

35 HETEROZYGOUS LG1 KNOCKOUT MICE DISPLAY IMPAIRED ALVEOLARIZATION AND FEATURES OF LUNG INJURY
L Ribeiro, J Lie, L Mandeville, K Nadeau, S Cornejo, N Sweezy, F Kaplan

1Department of Human Genetics and Pediatrics, McGill University; 2Montreal Children’s Hospital Research Institute; 3The Hospital for Sick Children Research Institute, Toronto, Ontario

Bronchopulmonary dysplasia (BPD), a leading cause of morbidity in prematurely born infants, is associated with arrested alveolar development characterized by distal airspace enlargement often accompanied by goblet cell hyperplasia. Glucocorticoids (GC), formerly the treatment/preventive agent of choice for BPD, is now known to impair lung and brain development. In a search for downstream targets of GCs that stimulate alveolarization without attendant GC toxicity, we cloned Lg1, encoding a mesenchyme-enriched secreted glycoprotein (Lg1). Reduced levels of Lg1 in O2 toxicity models of BPD were normalized during recovery.
Abstracts

OBJECTIVE: To determine whether deficiency of lgl1 is associated with arrested alveolarization and contributes to neonatal lung injury.

METHODS: We studied Lgl1 knockout mice generated by replacement of exon 2 of the Lgl1 gene with a neomycin cassette. Absence of Lgl1 was lethal prior to lung formation. We compared lung morphology, Lgl1 RNA and Lgl1 protein, trabecular goblet cells, elastin fibers and lung function in heterozygous Lgl1+/− and wild type mice.

RESULTS: At embryonic day 18.5, Lgl1+/− lungs had reduced levels of Lgl1 RNA and Lgl1 protein. Postnatal Lgl1+/− lungs (days 1–14) displayed delayed separation, distal airspace enlargement, increased interstitial, goblet cell hyperplasia, and fragmented elastin fibers. At one month of age, lungs of Lgl1+/+ and Lgl1+/− mice were indistinguishable.

CONCLUSIONS: Lgl1 is essential for viability, and is required for developmental processes preceding and during lung formation. Newborn Lgl1+/− mice display features of delayed lung maturation and inflammatory injury. Lgl1 deficiency states may contribute to BPD.

36

ROLE OF THE TACHYKINERGIC SYSTEM IN FC(EPSILON)/RI AGGREGATION INDUCED LEUKOTRIENE C4 (LTC4) PRODUCTION: INTERPLAY WITH THE INHIBITORY ACTION OF GLUCOCORTICOIDS

S Faret, L Castellanos, K Maghni

Research Center, Sacré-Cœur Hospital of Montreal, Laboratory of Asthma Neuroimmunology, Université de Montréal, Québec

BACKGROUND: Although basophils are a major source of LTC4, the underlying molecular mechanisms of FcεRI clustering-induced LTC4 synthesis and release is mostly unknown. Recently, we found that (a) the rat basophilic cell line (RBL-2H3) express both substance P (SP) and its receptor, the neurokinin-1 receptor (NK-1R), (b) the NK-1R is activated in an autocrine manner in response to FcεRI clustering, and (c) blocking NK-1R activation with the selective antagonist L-703,606 decreased basophil degranulation.

AIM: To determine the role of the tachykinergic system SP/NK-1R in the production of LTC4 in IgE-dependent activation of basophils.

METHODS: IgE-sensitized RBL-2H3 cells were treated or not with L-703,606 or glucocorticoids prior to FcεRI clustering. The production of LTC4 was measured using the Luminox technology.

RESULTS: The kinetic study indicates that LTC4 production occurred as early as 2 min following FcεRI clustering, and that most of the LTC4 synthesized is released by basophils. Interestingly, blocking NK-1R activation reduced the synthesis of the LTC4. The glucocorticoids, dexamethasone and fluticasone, also reduced FcεRI clustering-induced LTC4 synthesis. Moreover, the glucocorticoids, dexamethasone, also reduced the synthesis of the LTC4. The glucocorticoids, dexamethasone and fluticasone, also reduced FcεRI clustering-induced LTC4 synthesis.

CONCLUSION: Our study provides the first evidence that the tachykinergic system plays a role in the production of LTC4 in response to FcεRI clustering. The combination of a NK-1R antagonist with a glucocorticoid synergic interplay between these two inhibitory pathways.

Supported by the CIHR

37

ALOX15 : UN NOUVEAU DÉTERMINANT GÉNÉTIQUE DE L'ASTHME IDENTIFIÉ AVEC LES PUCES À ADN

K Tremblay1, D Daley2, A Chamberland3, M Lemire1, A Montpetit1, M Laviolette1, A James4, M Chan-Yeung5, A Becker6, AI Sandford3, PD Paré1, TJ Hudson4, L Castellanos, K Maghni

1Université Laval; 2UQAC; 3Université de Colombie-Britannique; 4Institut de recherche sur le cancer de l'Ontario; 5Centre d'Innovation Génomé Québec and Université McGill; 6Université de l'Australie de l'Ouest; 7Université du Manitoba

CONTEXTE: L’asthme implique l’interaction des gènes et de l’environnement dans son développement. Une étude du profil d’expression effectuée avec les puces à ADN a identifié des gènes différemment exprimés dans le tissu bronchique de sujets asthmatiques comparativement à des sujets témoin. Parmi eux, nous avons choisi huit gènes de molécules immunes (ALOX15, CD14, CD27, CXCL12, IL2RB, IL7R, NOS2A, SFRPS1) comme gènes candidats pour l’asthme.

BUT: Effectuer une étude d’association entre des polymorphismes (SNP) de ces gènes et quatre phénytopônes de l’asthme: asthme, atopie, hyperréactivité bronchique (HRB) et asthme allergique.

MÉTHODE: 77 SNP répartis dans les huit gènes ont été génotyped sur une plate-forme Illumina dans trois échantillons familiaux d’asthme indépendants provenant du Canada (n = 866, 1523 et 2052). Un test de déséquilibre de transmission a été effectué avec le logiciel FBAT et une correction Bonferroni a été appliquée sur les valeurs p.

RÉSULTATS: Après corrections statistiques, deux associations demeurent significatives: entre ALOX15 et l’HRB dans l’échantillon de Vancouver (p corrigeé < 0.02) et entre ALOX15 et l’asthme allergique dans l’échantillon du Manitoba (p corrigeé = 0.049). Dans les deux cas, un effet de protection pour les allèles mineurs a été suggéré.

CONCLUSION: Ces résultats démontrent l’efficacité des puces à ADN à cibler des gènes candidats pour l’asthme en ayant permis de trouver une nouvelle association pour ALOX15 dans deux échantillons indépendants. Le potentiel anti-inflammatoire de ce gène dans la pathophysiologie relative à l’asthme n’est pas encore connu et reste à être déterminé par des études fonctionnelles subséquentes.

38

NEONATAL INTERMITTENT HYPOXIA INDUCES SEX-SPECIFIC ENHANCEMENT OF HYPOXIC VENTILATORY RESPONSE IN RAT PUPS

C Julien, N Niande, VD Doan, A Bairam, V Joseph

Department of Pediatrics, Centre de recherche de l’Hôpital St François d’Assise, Québec, Québec

INTRODUCTION: Recurrent apnea increases sensitivity of chemoreceptors and enhances hypoxic ventilatory response (HVR), but it remains unknown whether these alterations are sex-specific in newborn. Accordingly, we tested the hypothesis that sexual dimorphism in HVR occurs also in newborn rats.

METHODS: We established a model of neonatal apnea by exposing rat pups with their dams to chronic intermittent hypoxia (IH: hypoxia 100 s / nadir 5% O2 / reoxygenation at 21% O2 in 140 s; every 5 min during 1 h followed by 1 h under normoxia, repeated 24h) during the first 10-postnatal days. After exposure to neonatal IH or normoxia as control group, minute ventilation (VE) was measured in male and female rat pups using whole-body plethysmography. To assess HVR, changes in VE were monitored during a decrease in inspired oxygen level from 21% to 5% in 60 seconds and expressed in % of baseline (mean±sem). Inspired oxygen threshold and magnitude of HVR were evaluated.

RESULTS: In male, HVR was higher in pups exposed to neonatal IH than in normoxic pups (+57±13% vs. +32±8% of baseline value, respectively). In female, HVR was similar between neonatal IH and normoxic pups (+35±13% vs. +32±8% of baseline value, respectively). In female, HVR was similar between neonatal IH and normoxic pups (+35±13% vs. +32±8% of baseline value, respectively).

CONCLUSION: This study shows that neonatal IH induces a male-specific enhancement of HVR in rat pups. This study suggests that neonatal apnea contribute to respiratory disorder breathing in sex specific manner in infant.

Programme de formation FRSQ; sick kids foundation

39

TIME COURSE OF LUNG INFECTION WITH PSEUDOMONAS AERUGINOSA USING NON-INVASIVE DIRECT METHOD OF INFECTION IN FEMALE C57BL/6 MICE

O Kishta, J Robins, L Lands

Dept. of Medicine, McGill University and Division of Respiratory Medicine, Montreal Children’s hospital, Montreal, Quebec

BACKGROUND: C57BL/6 mice are susceptible to Pseudomonas aeruginosa lung infection and extensively used to explore the pathogenesis of infection with this microorganism. Time course of this infection has been studied in details using the conventional invasive method of infection and partially studied using the less invasive non-surgical method of infection,

Can Respir J Vol 15 No 6 September 2008
Can Respir J Vol 15 No 6 September 2008

40

ÉTUDÉ DE L’EFFET D’UNE PRIMO-INFECTION PAR LE METAPNEUMOVIRUS HUMAIN SUIVIE D’UNE SURINFECTION PAR LE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE DANS UN MODÉLE EXPÉRIMENTAL DE PNEUMONIE CHEZ LA SOURIS

I Kukavica-Ibrulj1, M-È Hamelin1, GA Prince2, Y Bergeron1, DANS UN MODÈLE EXPÉRIMENTAL DE PNEUMONIE CHEZ METAPNEUMOVIRUS HUMAIN SUIVIE D’UNE CONCLUSION:

1) We confirm that this model induces a reliable airway inflammation. 2) Bacterial burden can be better studied at early time point (6-12 hours post-infection). 3) We plan to study whether an intermediate dose (7.8 x 105 CFUs) will minimize mortality while prominent inflammation will be still induced.

METHODES: Female C57BL/6 mice were infected with 10 6 or 5 x 10 5 CFUs/mice of P. aeruginosa in agar beads. Mortality, daily body weight, total and differential leukocyte count in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were assessed at day 3 and 7 post-infection. Bacterial burden in lungs was tested at 6 hrs, 24 hrs, 3 and 7 days.

RESULTS: There was a considerable mortality by day 3 post-infection (32.3 %, 12 out of 33) when mice were infected with 10 6 CFUs. By day 7 post-infection, bacterial burden was detected only in lungs of 3 out of 18 infected mice independently of the dose or time point (3 or 7 days). At 24 hrs post-infection bacterial burden was detected in 2 out of 3 infected mice (both doses). At 6 hrs post-infection all mice infected with10 (6) CFUs showed high bacterial burden (6.8 ± 0.2 log CFUs/mg lung, N=5).

CONCLUSION: 1) We confirm that this model induces a reliable airway inflammation. 2) Bacterial burden can be better studied at early time point (6-12 hours post-infection). 3) We plan to study whether an intermediate dose (7.8 x 105 CFUs) will minimize mortality while prominent inflammation will be still induced.

41

LE 14-15-EET ABOLIT L’HYPERÉACTIVITÉ DES BRONCHIOLES HUMAINES INDUITE PAR LE TNFA : IMPLICATION DE LA CPI-17

C Morin, M Sirios, V Échave, MM Gomes, E Rousseau

Dépt de Physiologie et Biophysique, Service de Chirurgie Thoracique, Dépt de Pathologie, FMSS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

Le but du projet est d’étudier le mode d’action et les propriétés anti-inflammatoires d’un éicosanoyde dérivé de l’acide arachidonique, le 14,15-EET, sur des bronchioles humaines mises en culture et stimulées au TNFα. Des mesures pharmacomécaniques couplées à des analyses par Western Blot ont été réalisées sur des tissus contrôles ou prératissés avec 10 ng/ml de TNFα ou au TNFα + 100 nM de 14,15-EET provenant de 16 résections pulmonaires. Les mesures de tension mécaniques révèlent que le 14,15-EET réduit la réactivité des bronchioles traitées au TNFα à différents agonistes contractants et restaure leurs réponses relaxantes à l’isoproterénol. L’effet anti-inflammatoire de l’EET pourrait s’expliciter par une réduction de l’activation de NFκB, tel que démontré indirectement par immuno-muage via la stabilisation de la protéine IkBa. Des expérences réalisées sur des tissus prératissés ont permis de montrer que les myocytes du Ca2+ de la phase initiale sont moins sensibles à l’EET que les myocytes du Ca2+ de la phase tardive.

MÉTHODES ET RÉSULTATS:

In animal models of neutrophil-mediated lung inflammation and broncho-constriction, TPI 1020 is a novel respiratory anti-inflammatory drug which incorporates an NO-donating moiety and displays broncho-dilating activities in the lungs.

PURPOSE: The aim of this study was to compare TPI 1020 to budesonide in animal models of neutrophil-mediated lung inflammation and broncho-constriction.

METHODS: Mice were treated intra-tracheally with dry powder formulations of TPI 1020 or budesonide at equimolar concentrations, prior to challenge with lipopolysaccharide (LPS). Neutrophil recruitment and inflammatory mediators were measured in lung lavages. The broncho-dilating activity of TPI 1020 was assessed in guinea pigs challenged with histamine.

RESULTS: In mice, TPI 1020 (8.0 mg/kg) was found to inhibit the LPS-induced neutrophil recruitment by 33%. In addition, TPI 1020 significantly decreased the secretion of TNFα (83%, p<0.001), MCP-1 (49%, p<0.05) and pro-MMP-9 (84%, p<0.05) in the lung while it had no effect on KC levels. Budesonide (5.6 mg/kg) had a weaker effect on neutrophil recruitment (19%), secretion of TNFα (71%, p<0.001), and pro-MMP-9 (54%), and had no effect on MCP-1 and KC secretion. In guinea pigs, TPI 1020 had a greater protective effect (90%) than budesonide (30%) against broncho-constriction induced by histamine.

CONCLUSION: Together, these data indicate that TPI 1020 exerts broader anti-inflammatory and broncho-dilating effects as compared to budesonide, and demonstrates the potential for unique anti-inflammatory effects on prognostic indicators that are believed to be relevant in COPD.
Studies of Potential CFTR Therapeutics Identified by High-Throughput Screening

R Robert, GW Carlile, C Pavel, N Liu, SM Anjos, J Liao, Y Luo, D Zhang, K Teske, DY Thomas, JW Hanrahan
McGill University, Montreal, Quebec

BACKGROUND: Cystic Fibrosis (CF) is the result of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. The most common mutation is the deletion of phenylalanine 508 (F508del) that causes mild misfolding of CFTR and its retention in the endoplasmic reticulum (ER) leading to a drastic decrease in C3-permeability at the cell surface. Most evidence suggests that even partial correction (6-15%) of the ER-retained F508del-CFTR could provide therapeutic benefit for CF patient.

PURPOSE: To identify small molecule correctors of abnormal F508del-CFTR processing, we developed and used a robust cell-based assay using F508del-CFTR with three hemagglutinin (3HA) tags inserted into the fourth external loop.

METHODS: Baby Hamster Kidney (BHK) cells expressing 3HA tagged F508del-CFTR were incubated with test compounds at 10μM for 2 h. Partial correction was confirmed by the appearance of mature CFTR in Western blots and by halide flux, patch-clamp and short-circuit current measurements in unpolaredized BHK cells, monolayers of human airway epithelial cells, and intestines isolated from F508del mice treated ex-vivo and in-vivo.

Expression and Functionality of the Receptor CD44 on Human Bronchial Smooth Muscle Cell (HBSMC)

PG Tétreault, M Welman, K Magnhi
Research Center, Sacré-Cœur Hospital of Montreal, Laboratory of Asthma Neuroimmunology, Université de Montréal, Montréal, Québec

The matrix metalloprotease (MMPs) are an enzyme family, which have an important role in the degradation of extracellular matrix. Amongst MMPs, MMP-9 has been implicated in airway remodeling in asthma. Our previous findings indicated that MMP-9 is not expressed by HBSMC but it appears to bind to these cells as a function of cell confluency. Recent studies have reported that MMP-9 is a ligand for the CD44 receptor. However, little is known about the expression and the role of CD44 in HBSMC, and there is no data on its possible interaction with MMP-9.

AIMS: To determine (a) the expression of CD44 in HBSMC as a function of cell confluency, (b) its functionality and (c) its potential interaction with MMP-9.

METHODOLOGY: HBSMC were purchased from Cambrex. CD44 expression was determined by RT-PCR, Western blot (WB), and flow cytometry.

RESULTS: RT-PCR analysis showed that CD44 is expressed in HBSMC, at least, as the v6 and v8 isoforms. WB analysis confirmed the expression of CD44. Flow cytometric analysis indicated that, similarly to cell-bound MMP-9, CD44 expression decreased as a function of cell confluency. These results were confirmed by semi-quantitative WB analysis. The functionality of CD44 was demonstrated through its internalization in the presence of hyaluronan, one of its orthosteric ligands.

CONCLUSION: Our study indicates that HBSMC express a functional CD44 receptor. Furthermore, changes in its level of expression suggest a role for CD44 in cell growth. However, whether MMP-9 is an orthosthetic ligand for CD44 and regulates HBSMC function remain to be determined.

SUPPORTED BY: The Institut de Recherche en Santé et Sécurité au Travail (IRSS)
CONCLUSION: L’interaction entre les NRBE et les NR8383 placées en co-culture diminue l’effet de l’EFC.

47 LG1 MRNA LEVELS ARE REGULATED BY GLUCOCORTICOID, RETINOIC ACID, VITAMIN D AND TGF-B1 IN POSTNATAL LUNG CELL CULTURES
K Nadeau1, L Oyewumi1, N8 Sweezy3, F Kaplan1,2
1Department of Human Genetics, McGill University, Montreal, Quebec; 2Montreal Children’s Hospital Research Institute, Montreal, Quebec; 3Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario

RATIONALE: Bronchopulmonary dysplasia (BPD), characterized by arrested lung growth and alveolarization, is a leading cause of morbidity in premature infants. Glucocorticoid (GC), retinoic acid (RA) and transforming growth factor-1 (TGF-B1) regulate lung development and are implicated in the pathology of BPD. Late-Gestation-Lung 1 (LGL1) is reduced in O2 toxicity models of BPD and normalizes during recovery. LGL1 transgenic mice show advanced lung maturation. Analysis of the LGL1 promoter identified binding sites for GC receptor, RA, vit D and SMAD 3/4 (mediates TGF-B1 signaling). We hypothesized that GC, RA, vit D and TGF-B1 regulate LGL1 expression during late lung development.

METHODS: Fibroblasts isolated from fetal and neonatal rat lung were treated with 10^-7 M GC, 10^-5 M RA, 10^-8 vit D, 25 ng/ml TGF-B1 or combinations of these for up to 72 hr (n=4). LGL1 mRNA was quantified by real-time RT-PCR. Embryonic day (E) 20 and postnatal day (PN) 7 rat lung fibroblasts transfected with an LGL1 promoter-driven luciferase expression construct were similarly treated and assayed for luciferase activity (n=4).

RESULTS: GC treatment for 24 hr stimulated LGL1 mRNA from E18 until PN4 (range 7-115 fold), with maximal increase observed from PN1 to PN4. RA treatment for 48-72 hr, but not 24 hr, led to a reduction in LGL1 mRNA (5 fold). TGF-B1 and vit D caused a decrease in LGL1 mRNA. Luciferase assays confirmed these results.

CONCLUSION: GC and RA have opposing effects on lung maturation and repair in the face of O2 injury. TGF-B1 influences lung growth and alveolarization. Our findings suggest that these agents modulate the expression of LGL1 during lung maturation and in neonatal lung.

48 MODULATION DES RÉCEPTEURS DE TRAIL, DE BAX ET DE PS3 PAR LE STRESS OXYDANT ET LE TNF CHEZ LES CELLULES PULMONAIRES A549
G Vachon-Beaudoin, MC Morissette, J Parent, J Chakir, J Milot
1Département de Médecine; 2Département de Physiologie; 3Université de Montréal and Centre de recherche du CHUM-Hôtel-Dieu, Montréal, Québec.

RACIONALE: Les dommages de l’oxydant impliquent la production de radicaux libres responsables de l’oxydation de protéines, de lipides et de membrane cellulaire. Les effets des radicaux libres sur la cellule sont multiples et dépendent des conditions de l’oxydation. Par exemple, une oxydation modérée peut être bénéfique et promouvoir la régénération cellulaire, alors qu’une oxydation intense peut entraîner l’apoptose ou la nécrose cellulaire.

MÉTHODES: Les cellules A549 ont été exposées à 0.1 mmol/L de H2O2 pendant 24 h. La quantification de la translocation de Bax, de la modulation des récepteurs de TNF et de la transduction de la voie de signalisation de p53 a été réalisée par Western blot. Le niveau de l’expression de p53 a été quantifié par RT-qPCR.

RÉSULTATS: Après exposition à H2O2, il y a une translocation de Bax de la membrane plasmatique vers l’intérieur de la cellule. La quantification des récepteurs de TNF et de p53 montre une augmentation de l’expression de ces protéines.

CONCLUSION: La réponse des cellules A549 à l’oxydant est complexe et dépend des conditions de stress oxydant. L’oxydation modérée peut être bénéfique pour la cellule, tandis qu’une oxydation intense peut entraîner l’apoptose ou la nécrose cellulaire.

50 ADENOVIRAL EXPRESSION OF CFTR IMPROVES THE BARRIER FUNCTION OF CULTURED CYSTIC FIBROSIS AIRWAY EPITHELIAL CELLS (CFBE41O-)
P Lesimple, J Liao, C Brown, JW Hanrahan
Department of Physiology, McGill Life Sciences Complex Imaging Facility, McGill University, Montreal, Quebec

BACKGROUND: Deletion of a phenylalanine at position 508 causes a misfolding of the CFTR chloride channel (dF508-CFTR) and is the most common cause of cystic fibrosis (CF). The mutant is degraded in the endoplasmic reticulum (ER) rather than trafficked to the apical membrane of epithelial cells, leading to impaired CL− conductance and mucociliary clearance, and other epithelial problems that are not well understood.

AIM: To better understand the epithelial abnormalities observed in CF.

METHODS: Using a new cell culture method and live cell confocal imaging, we found that adenovirally transduced wild-type (WT) CFTR tagged with green fluorescent protein (GFP) can traffic to the apical membrane of polarized CF airway epithelial cell (CFBE410-) monolayers whereas the GFP-tagged mutant protein has a distribution consistent with the ER. Apical expression of WT-CFTR is correlated with an increase in the transepithelial resistance (TER) (518 +/- 69 ohm•cm² vs control: 381 +/- 44 ohm•cm², n=6, p<0.05). Expression of GFP-dF508-CFTR does not affect TER (353 +/- 69 ohm•cm², n=6, p=1). In non-CF polarized CALU-3 cells, GFP-CFTR, but not GFP-dF508-CFTR, is trafficked to the apical membrane, but TER is not altered (1800 +/- 378.9 ohm•cm² vs control: 1243 +/- 243 ohm•cm², n=4, p=0.25). This shows that the barrier function of CF epithelial cells is enhanced by expression of WT-CFTR, and that CFTR apical targeting is important for cell polarization. Defective trafficking of dF508-CFTR may impair the barrier function of airway epithelium and its ability regenerate in CF.

Abstracts
K Champagne

FINDINGS OF A PILOT RANDOMIZED CROSS-OVER HEMODIALYSIS ON SLEEP APNEA SEVERITY: PRELIMINARY

BACKGROUND: While the importance of phosphodiesterases (PDE) in the regulation of cell function is now widely accepted as a pathway to potential respiratory drug candidates, data from large, long-term clinical trials with the first selective PDE4 oral drugs have significantly tempered expectations due to serious dose limiting side effects. Topigen has developed TPI 1100, a combination of two antisense oligonucleotides (AON) targeting PDE subtypes 4B, 4D and 7A, which are major regulators of cAMP metabolism in lung tissue and immune cells. PURPOSE: The aim of this study was to investigate the potential of an antisense therapy directed against specific PDE isoforms for reducing lung inflammation.

METHODS: TPI 1100 was transfected in lung epithelial cells (A549 or NHBE) and PDE gene expression was measured by RT-PCR. Cells were stimulated with IL-1β following treatment with TPI 1100 and the quantification of IL-8, MCP-1 and GM-CSF protein levels were performed by ELISA. The effect of PDE inhibition on lung inflammation was assessed in a sub-acute cigarette smoke model in mice.

RESULTS: Transfected in lung epithelial cells, TPI 1100 nearly abolished PDE mRNA expression and reduced by at least 50% the secretion level of inflammatory markers (IL-8, MCP-1 and GM-CSF) following stimulation with IL-1β. In mice, TPI 1100 reduced target gene expression in lung lavage cells and blocked neutrophil recruitment (68%; p<0.05) induced by sub-acute exposure to cigarette smoke.

CONCLUSION: Delivered directly to the lungs, TPI 1100 represents a novel RNA-antagonist therapy for COPD without the systemic side effects widely associated with known small molecule inhibitors of PDE.

52

EFFECT OF HEMODIALYSIS VS. CONVENTIONAL HEMODIALYSIS ON SLEEP APNEA SEVERITY: PRELIMINARY FINDINGS OF A PILOT RANDOMIZED CROSS-OVER STUDY

K Champagne, N Tangri, P Barré, S Iqbal, RJ Kimoff

Respiratory and Nephrology Divisions, Sleep Laboratory, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec.

BACKGROUND: Sleep apnea (SA) is highly prevalent among dialysis patients and contributes to impaired quality of life and adverse clinical outcomes. Increasing dialysis beyond conventional thrice-weekly schedules can improve SA, but is impractical. Hemodiafiltration (HDF) is an adjunct to Conventional Hemodialysis (CHD) which can increase dialysis efficiency during conventional schedules. The aim of the present study was to compare SA severity during 3 months of CHD vs. HDF while maintaining a conventional 3 day per week schedule.

METHODS: 15 clinically stable CHD patients identified with SA on an overnight polysomnogram (apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/h) have been randomized to two 3-month periods of CHD and HDF in random order. Follow-up complete in-home PSG has been performed at the end of each 3-month intervention period. Full dialysis details and body weight are recorded at each dialysis session, and Creatinine clearance and B2 microglobulin are periodically assessed. 24h blood pressure monitoring, Epworth score, generic and sleep-related quality of life indices are determined at baseline and the end of each intervention period.

RESULTS: 5 men and 1 woman (mean age 59 SD 11) of the 15 enrolled have completed the protocol. The mean AHI with CHD is 46.3 SD 14.9 compared to 39.9 SD 15 events/h on HDF (p = .56).

CONCLUSION: Our pilot data thus far indicates that the study is design feasible; however data collection on the remaining recruits will have to be completed before further conclusions can be drawn.

Funding: Gambro Inc., Knûfey Fund, MUHC RI, FRSQ

53

VALIDATION DE LA SATIROMÈTRIE NOCTURNE AMBULATOIRE (SAO2 NOCT) DANS L’INVESTIGATION DU SYNDROME DES APNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAOS) DANS UNE HOSPITALISATION EN MILIEU NON UNIVERSITAIRE

P Paradis, M Charbonneau, P Verschelden

Service de pneumologie, Hôpital Cité de la Santé, Laval, Québec

INTRODUCTION: L’utilisation du SAO2 par polysomnographie (PSG) est onéreuse et l’accès est limité. Un délai à la consultation en pneumologie de 6 à 9 mois est suivi d’une attente de 9 à 12 mois pour l’exécution d’une PSG diagnostique.

MÉTHODE: Vérifier l’utilité de la SaO2 noct. comme épreuve de dépistage pour tenter de réduire la pression sur le laboratoire du sommeil.

MÉTHODE: Une analyse rétrospective de la cohorte des patients de janvier 2004 à mars 2005 fut exécutée pour définir la valeur prédictive de la SaO2 noct. dans l’évaluation du SAOS. 348 patients (109 F et 239 H ; âge moyen 50.3 ans) furent évalués. 239/348 ont eu la SaO2 noct. (oxymètre Nellcor Puritan Bennett 900) ET une PSG DX. La prévalence du SAOS fut de 53% dans cette population. Les valeurs de sensibilité, de spécificité et les valeurs prédictives négatives et positives de l’index de désaturation de 3% et 4% (ID3% et ID4%) furent calculées pour un SAOS modéré à sévère (IAH ≥ 15/hrs) et sévère (IAH ≥ 30/hrs).

RÉSULTATS: L’ID4 s’est révélé équivalent à l’ID3. L’ID3 ≥ 10 et 30 furent retenus. La sensibilité de la SaO2 noct. respectivement de 44 % avec un ID3 ≥ 10 et de 10% avec un in ID3 ≥ 30 est très faible. Cet examen ne peut être utilisé seul pour exclure une maladie modérée à sévère. Cependant, la spécificité d’un test positif (ID3 ≥ 10) de 90 % est associée à une VP (+) de 86% pour une maladie modérée à sévère. Un ID3 ≥ 10 et ≥ 30 fut retrouvé respectivement chez 26% et 6% des patients. 5% des patients avaient un ID3 et un ID4 ≥ 30.

CONCLUSION: Une SaO2 noct. avec un ID3 ≥ 10 pourrait justifier un essai thérapeutique et une PSG TX d’emblée chez 6 à 26 % des patients référés pour suspicion de SAOS et ainsi réduire les délais d’initiation du traitement.

54

L’UTILITÉ DE LA SATIROMÈTRIE NOCTURNE (SAO2) DANS L’INVESTIGATION DU SYNDROME DE L’APNÉE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL (SAOS), ÉTUDE OBSERVATIONNELLE

M Charbonneau, P Verschelden, B Paradis

Service de pneumologie, Hôpital Cité de la Santé, Laval, Québec

INTRODUCTION: La SaO2 est utilisée soit comme test de diagnostic ou de dépistage lorsque les délais pour obtenir une polysomnographie (PSG) sont excessifs. But : Évaluer l’utilité de la SaO2 sur l’orientation de l’investigation du SAOS dans un CONTEXTE de clinique de pneumologie non universitaire avec des cliniciens ayant une expertise variable en SAOS.

MÉTHODES: Entre janvier 2004 et mars 2005, 348 patients (109 femmes et 239 hommes; âge moyen 50.3 ans) ont été référés pour suspicion de SAOS. Les comorbidités incluent l’HTA (51%), DM (19%), MCAS (8%). Une SaO2 a été faite chez 335 avant la visite avec le pneumologue.

Pour l’ensemble des patients (n=335), l’index de désaturation de 3% (ID3) était de 13/hrs ± 15 et de 4% (ID4) de 9/hrs ± 13. Chez ceux qui ont eu une PSG diagnostique (DX) (n = 245) incluant une SaO2, l’ID3 était de 10/hrs ± 11, l’ID4 de 6/hrs ± 9 et l’AHI de 26 ± 24.

RÉSULTATS: À la suite de la visite du patient, le clinicien, selon son impression clinique et le résultat de la SaO2, a orienté l’investigation comme suit: aucune PSG : 44 (13%), DX : 245 (73%), PSG avec CPAP sans DX (direct CPAP) : 46 (14%). Des demandes de PSG thérapeutique (direct CPAP + PSG partagée) ont été prescrites d’emblée dans 93 cas (28%). Les ID3 et ID4 selon l’orientation du patient étaient respectivement comme suit: Aucune PSG : 5.3 et 2.8 PSG DX 10.1 et 6.2 Direct CPAP 33.6 et 26.2 PSG partagée 24.5 et 17.2. Les PSG DX se divisaient ainsi : 78 DX ambulatoire (32%), 101 DX en laboratoire (41%), 66 PSG partagée (27%) [dont 47 (19%) d’emblée]. Une recommandation de CPAP
55 COMITANT RESPONSES OF UPPER AIRWAY STABILIZING MUSCLES TO TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN NORMAL HUMANS

F Séries1, W Wang2,3, C Mélot4, T Similowski4
1Centre de recherche, Hôpital Laval; 2China Medical University, Shen Yang City; 3Hôpital Universitaire Erasme, Bruxelles; 4Service de Pneumologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Upper airway stabilizing muscles play a crucial role in the maintenance of UA patency. Transcranial magnetic stimulation allows the investigation of respiratory muscles’ corticomotor activation process. This technique has also been used to evaluate the genioglossus corticomotor response. The aims of this study were to characterize the response of different upper airway stabilizing muscles to focal cortical stimulation of the genioglossus.

MÉTHODES: Alae nasi, genioglossus, levator palatini, palatoglossus and diaphragm motor evoked potential responses to transcranial magnetic stimulation were recorded during expiration, tidal inspiration and deep inspiration in 9 normal awake subjects.

RÉSULTATS: A concomitant response of the four studied upper airway muscles was observed in the majority of cortical stimuli. The response of these muscles was independent of the diaphragmatic one that was only occasionally observed. Significant positive relationships were found between alae nasi, levator palatini and palatoglossus motor evoked potential latencies and amplitudes and the corresponding values of the genioglossus.

CONCLUSION: Transcranial magnetic stimulation applied in the genioglossus area induces a concomitant motor response of upper airway stabilizing muscles with consistent changes in their motor responses during inspiratory maneuvers.

56 RÔLE DE LA LEPTINE ET DE L’ADIPONECTINE SUR LA SÉVÉRITÉ ET LE CONTRÔLE DE L’ASTHME CHEZ LA PERSONNE OBÈSE

A Lessard, J St-Laurent, H Turcotte, L-P Boulet
Hôpital Laval, Québec, Québec

Il est généralement reconnu que la maîtrise de l’asthme est plus difficile à obtenir chez la personne obèse, mais l’influence de l’obésité sur la sévérité de la maladie demeure controversée. Nous avons émis l’hypothèse que l’inflammation systémique liée à l’obésité, via un effet sur l’inflammation bronchique, a un impact sur la sévérité et la maîtrise de l’asthme.

MÉTHODES: 44 sujets obèses (BMI>30) et 44 non-obèses avec un diagnostic d’asthme ont eu un questionnaire sur le contrôle de l’asthme, un prélèvement sanguin, une analyse de l’expectoration induite (EI) et une mesure de l’IMC et du tour de taille. Les niveaux de leptine et d’adiponectine sanguins et de leptine dans le LíMC ont été mesurés par ELISA.

RÉSULTATS: Les taux sanguins de leptine étaient significativement plus élevés (p<0,0001) et ceux d’adiponectine plus bas (p=0,002) chez les asthmatiques obèses comparés aux non-obèses. Le taux de leptine corrélait significativement avec la maîtrise de l’asthme (r=-0,25, p=0,01). Les obèses utilisant des corticostéroïdes inhauts pour traiter leur asthme avaient un plus haut taux de leptine (p=0,01) dans le sang que ceux avec bronchodilatateur seul. Le décompte cellulaire de l’EI était comparable dans les 2 groupes. Les niveaux d’eosinophiles et de leptine dans l’EI corrélaient respectivement avec la mesure du tour de taille (r=-0,36, p=0,01) et l’IMC (r=0,41, p=0,008).

CONCLUSION: L’augmentation de la leptine liée à l’obésité pourrait avoir un rôle à jouer dans la sévérité, le contrôle et le type d’inflammation bronchique retrouvés chez la personne asthmatoque obèse.

57 ARE RESPIRATORY SYMPTOMS SUGGESTIVE OF WORK-RELATED ASTHMA RELIABLE?

S Chiry1, J Lepage2, A Forget1, D Bégin3, S Chabooillez1, L-P Boulet2, M Gérin3, C Lemière1
1Pneumologie-recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal; 2Institut de cardiologie et de pneumologie de l’Université Laval, Hôpital Laval; 3Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal, Montréal Québec

BACKGROUND: A proportion of subjects with work-related respiratory symptoms (WRS) may be misclassified as asthmatic subjects. We sought to assess the proportion of confirmed diagnoses of WRA in a cohort of workers with respiratory symptoms suggestive of WRA and to identify the types of occupations associated with WRA and WRS.

MÉTHODES: Prospective observational study of workers referred for symptoms suggestive of WRA over a one-year period. Detailed medical and occupational questionnaires were asked. Pulmonary function tests were performed in order to confirm the diagnosis of asthma. Specific inhalation challenges to occupational agents were performed in order to distinguish occupational asthma (OA) from work-exacerbated asthma (WEA).

RÉSULTATS: One hundred and fifty-three workers were evaluated. Fifty-one had WRA (OA: 33; WEA: 18) and 69 had WRS. Although 70 subjects had a previous diagnosis of asthma made by a physician, this diagnosis was confirmed in only 51 subjects. Seventy-four percent of subjects with WRS but without asthma were taking anti-asthma medications. Workers were mostly employed in the manufacturing sector (64.7% with WRA and 71% with WRS) which differs greatly from the working Canadian and Quebec population where only 12.8% and 15.4% of workers respectively work in the manufacturing sector.

CONCLUSION: Although a large proportion of workers complain of work-related respiratory symptoms, a minority of them have WRA. The diagnosis of WRA should be confirmed by objective testing. A specific effort should be made in the manufacturing sector to improve the work environment.

Funding: Cooperative Agreement number R01 OH088391 from the CDC.
ÉTUDE SUR LE POTENTIEL ANTI-INFLAMMATOIRE DE LA QUERCIMÉRITINE, UN COMPOSÉ D'ORIGINE NATURELLE, DANS L'ASTHME ALLERGIQUE

S Perron, T Perron, K Girard-Lalancette, P Siroy, A Pichette, J Legault, C Laprise
Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Québec

CONTEXTE: La Brasenia schreberi, plante aquatique de la forêt boréale, était utilisée par les autochtones pour soigner différentes affections. Ces feuilles contiennent de la quercitin-7-O-β-glucopyranoside (querciméritine) pouvant être isolée. Sa forme glycosylée lui confère des propriétés hydrophiles particulières la rendant plus facilement absorbable et moins toxique que la forme aglycone, la quercitine.

OBJECTIFS: Évaluer l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de la querciméritine sur l'activité cellulaire des macrophages par la quantification du niveau de NO et de la protéine iNOS.

MÉTHODES: D'abord, un test de toxicité à la résazurine a été pratiqué. L'activité antioxydante a été évaluée selon la méthode « oxygen radical absorbance capacity » (ORAC). De plus, un test d'inhibition de NO sous stimulation à l'IFN-y a été appliqué « Griess nitric assay ». La quantification de NO a aussi été effectuée selon la technique du Western Blot.

RÉSULTATS: La querciméritine inhibe la production de NO et de iNOS dans la cellule de façon dose-dépendante et ce sans toxicité. De plus, la molécule a démontré une activité antioxydante supérieure à la quercitine.

PERSPECTIVES: La suite consiste dans un premier temps à mesurer l'expression de gènes inflammatoires dans la voie biologique de l'IFN-y par la méthode du PCR à temps réel. Par la suite, l'effet de la querciméritine sera évalué sur des macrophages alvéolaires isolés de lavages bronchoalvéolaires de sujets asthmatiques allergiques et témoins. Enfin, ce projet devrait permettre de valoriser la biomasse de la forêt boréale par son intérêt médical.

CONTRIBUTION DES ANTIGÈNES BACTÉRIENS À L'INFLAMMATION ASSOCIÉE AUX MALADIES RESPIRATOIRES ALLERGiques

A Lavoie-Lamoureux1, G Beauchamp1, JG Martin2, J-P Lavoie3
1Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, Montréal, Québec; 2Meakins-Christie Laboratories, Université McGill, Montréal, Québec

CONTEXTE: Nous proposons d'étudier les mécanismes sous-jacents à l'hypersensibilité des patients allergiques à développer les symptômes d'obstru. La Brasenia schreberi, plante aquatique de la forêt boréale, était utilisée par les autochtones pour soigner différentes affections. Ces feuilles contiennent de la quercitin-7-O-β-glucopyranoside (querciméritine) pouvant être isolée. Sa forme glycosylée lui confère des propriétés hydrophiles particulières la rendant plus facilement absorbable et moins toxique que la forme aglycone, la quercitine.

OBJECTIFS: Évaluer l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de la querciméritine sur l'activité cellulaire des macrophages par la quantification du niveau de NO et de la protéine iNOS.

MÉTHODES: D'abord, un test de toxicité à la résazurine a été pratiqué. L'activité antioxydante a été évaluée selon la méthode « oxygen radical absorbance capacity » (ORAC). De plus, un test d'inhibition de NO sous stimulation à l'IFN-y a été appliqué « Griess nitric assay ». La quantification de NO a aussi été effectuée selon la technique du Western Blot.

RÉSULTATS: La querciméritine inhibe la production de NO et de iNOS dans la cellule de façon dose-dépendante et ce sans toxicité. De plus, la molécule a démontré une activité antioxydante supérieure à la quercitine.

PERSPECTIVES: La suite consiste dans un premier temps à mesurer l'expression de gènes inflammatoires dans la voie biologique de l'IFN-y par la méthode du PCR à temps réel. Par la suite, l'effet de la querciméritine sera évalué sur des macrophages alvéolaires isolés de lavages bronchoalvéolaires de sujets asthmatiques allergiques et témoins. Enfin, ce projet devrait permettre de valoriser la biomasse de la forêt boréale par son intérêt médical.

CONTRIBUTION DES ANTIGÈNES BACTÉRIENS À L'INFLAMMATION ASSOCIÉE AUX MALADIES RESPIRATOIRES ALLERGiques

A Lavoie-Lamoureux1, G Beauchamp1, JG Martin2, J-P Lavoie3
1Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, Montréal, Québec; 2Meakins-Christie Laboratories, Université McGill, Montréal, Québec

CONTEXTE: Nous proposons d'étudier les mécanismes sous-jacents à l'hypersensibilité des patients allergiques à développer les symptômes d'obstru. La Brasenia schreberi, plante aquatique de la forêt boréale, était utilisée par les autochtones pour soigner différentes affections. Ces feuilles contiennent de la quercitin-7-O-β-glucopyranoside (querciméritine) pouvant être isolée. Sa forme glycosylée lui confère des propriétés hydrophiles particulières la rendant plus facilement absorbable et moins toxique que la forme aglycone, la quercitine.

OBJECTIFS: Évaluer l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de la querciméritine sur l'activité cellulaire des macrophages par la quantification du niveau de NO et de la protéine iNOS.

MÉTHODES: D'abord, un test de toxicité à la résazurine a été pratiqué. L'activité antioxydante a été évaluée selon la méthode « oxygen radical absorbance capacity » (ORAC). De plus, un test d'inhibition de NO sous stimulation à l'IFN-y a été appliqué « Griess nitric assay ». La quantification de NO a aussi été effectuée selon la technique du Western Blot.

RÉSULTATS: La querciméritine inhibe la production de NO et de iNOS dans la cellule de façon dose-dépendante et ce sans toxicité. De plus, la molécule a démontré une activité antioxydante supérieure à la quercitine.

PERSPECTIVES: La suite consiste dans un premier temps à mesurer l'expression de gènes inflammatoires dans la voie biologique de l'IFN-y par la méthode du PCR à temps réel. Par la suite, l'effet de la querciméritine sera évalué sur des macrophages alvéolaires isolés de lavages bronchoalvéolaires de sujets asthmatiques allergiques et témoins. Enfin, ce projet devrait permettre de valoriser la biomasse de la forêt boréale par son intérêt médical.
CONCLUSION: Results suggest that smoking influences AQL when controlling for age and sex. However, the relationship between smoking and AQL seems to be mediated by asthma control. Further studies are needed to explore the mechanisms and impact of these relationships. For example, further examination of the relationship using packages/year and an assessment of the longitudinal relationship is warranted.

64

IMPORTANCE STRATÉGIQUE D’UNE BANQUE DE TISSUS RESPIRATOIRES ÉQUINS (BTRE) POUR L’AVANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE SOUFFLE AU CANADA

J Lefebvre-Lavoie1, Y Fortier2, MC Bernier3, M Leclère1, LA RECHERCHE SUR LE SOUFFLE AU CANADA

Le souffle équin est une physiopathologie animale unique pour l’étude de certains aspects de l’asthme chronique. Cette condition a également de conséquences économiques importantes pour l’industrie équine canadienne. Toutefois, seuls certains centres de recherches nord-américains et européens ont les facilités et l’expertise nécessaires à l’étude de cette problématique. La Faculté de médecine vétérinaire de l’Université de Montréal, qui possède une cohorte équine spécifique (12) et soigne une large cohorte privée, a un rôle de leader dans ce domaine. La création de la banque de tissus respiratoires équins (BTRE) a pour but de permettre une plus grande accessibilité aux tissus impliqués, de normaliser la prise des échantillons et de conserver toutes les données physiologiques importantes se rapportant aux prélèvements. Une application web a été développée pour atteindre ces objectifs. Couplée à une base de données MySQL, elle permet la saisie de plus de 350 paramètres et l’interrogation de chacun d’eux. Elle supporte également la gestion de l’inventaire des prélèvements. La participation de plusieurs groupes de recherche internationaux au projet BTRE permettra de regrouper virtuellement des milliers de prélèvements sur un serveur central tout en respectant les besoins spécifiques de chaque centre, dans le cadre de protocoles standardisés pour la préparation des échantillons. Outre la valeur diagnostique et scientifique des prélèvements, le projet BTRE offrira une plateforme de discussion aux chercheurs pour la création d’un « workshop » international. Il restera cependant à définir les modalités nécessaires pour le transfert des échantillons entre les centres participants.

65

RÔLE DES EXPECTORATIONS INDUITES DANS L’INVESTIGATION DES MALADIES PROFESSIONNELLES

G Dion, C Duchaine, Y Cormier

Centre de Recherche, Hôpital Laval, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de l’Université Laval, Québec, Québec

BUT DE L’ÉTUDE: Évaluer le rôle des expectorations induites dans l’investigation et le diagnostic des maladies professionnelles, autres que l’asthme professionnel.

MÉTHODE: Une expectoration induite, une spirométrie, un questionnaire clinique et une formule sanguine complète ont été effectués chez 45 employés d’une usine de fabrication de produits sanitaires. Les travailleurs ont été divisés en 3 groupes : Groupe 1 : Travailleurs présentant des symptômes respiratoires et systémiques, Groupe 2 : Travailleurs sans symptômes, Groupe 3 : Travailleurs de bureau, sans symptômes. Pour les travailleurs en usine, ces mesures étaient prises à la fin d’un quart de travail, à deux reprises, soit avec et sans le port de masque.

RÉSULTATS: Le nombre de leucocytes sanguins s’est révélé normal dans les 3 groupes. Les mesures spirométriques se sont révélées normales dans l’ensemble, sauf pour quelques sujets présentant des valeurs limites. Ceux-ci étaient repartis également dans les 3 groupes et leurs valeurs n’ont pas été modifiées par le port du masque. Aucun sujet n’a démontré de réponse spécifique aux bronchoallergènes. Les travailleurs en usine avaient davantage de neutrophiles dans leur expectoration que les travailleurs de bureau et ce, indépendamment de la présence ou non de symptômes. Le port du masque a diminué le nombre de neutrophiles dans les expectorations.

CONCLUSION: Une neutrophilie à l’expectoration induite chez des travailleurs d’usine n’a pas permis de discriminer les travailleurs avec symptômes des asymptomatices et n’est pas associée à une altération des fonctions pulmonaires. La signification à long terme de cette neutrophilie demeure à établir.
67 COMPLICATION INHABITUELLE POST CHIMIOthéRApie ET RADIothéRApie CONCOMITANTES POUR UN CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES STADE IIIIB

C Lafond, M Dugas, B Nguyen
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec

Un patient de 57 ans est diagnostiqué pour un cancer pulmonaire non à petites cellules du LSD, stade III B (T4N3), en mars 2007. Les procédures pour confirmer sa maladie et préciser l'étendue comprenaient : bronchoscopie, tomodensitométrie (TDM) thoracique et cérébrale, cartographie osseuse, échographie abdominale et médiastinoscopie. Considérant son bon état général (ECOG 1), un protocole combiné de chimiothérapie et radiothérapie est proposé et réalisé (Cioplatin J * 1 et 22 / Navelbine J * 1, 8, 22 et 29 / Radiothérapie concomitante 60 Gy en 30 fractions). L'ensemble de ses traitements se termine en juin 2007. Le 14 août, une IRM cérébrale confirme une métastase cérébrale unique. Le patient est placé sous dexaméthasone et subit une résection de cette métastase cérébrale suivie de radiothérapie crânienne. Le 19 septembre, une TDM thoracique confirme une régression significative de la masse tumorale au LSD ainsi que des adénopathies médiastinales. L'examen met également en évidence un processus alvéolaire extensif à tout le poumon droit. Le 10 octobre, le patient consulte pour asthénie et dyspnée. Son Hb est à 69. Une TDM thoracique de contrôle révèle une rétraction très importante du poumon droit en dépit d'une perméabilité de la bronche souche. De volumineuses bulles « emphysémateuses », en périphérie du poumon, occupent plus de 2/3 du volume de la cavité thoracique droite. La présentation des données cliniques et paracliniques de ce patient sera complémentée d'une brève revue de la littérature concernant les complications des traitements de chimiothérapie et radiothérapie concomitantes au niveau thoracique.

68 PROGNOSTIC MODELS FOR INCIDENCE OF SENSITIZATION TO LABORATORY ANIMAL ALLERGENS AND SYMPTOMS AT WORK

E Suarthana1,2, J-L Malo1, H Ghezzo1, D Heederik3, D Gautrin1
1Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec; 2University of Indonesia, Jakarta, Indonesia; 3IRAS (Institute for Risk Assessment Sciences), Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

Prognostic model among apprentices exposed to laboratory animal (LA) allergens will support career counseling and decision making in medical surveillance.

OBJECTIVES: Develop prognostic models for incidence of sensitization to LA allergens and symptoms at work.

METHODS: The models were derived from cohort data of Canadian animal health technology apprentices. The potential predictors at baseline were used to predict health endpoints at the 32-month visit. Four multivariable logistic regression models were developed for each endpoint: (1) questionnaire, (2) questionnaire and skin reactivity to common allergens (atopy), (3) questionnaire and bronchial responsiveness (BR) to methacholine, and (4) questionnaire, atopy, and BR model. The models’ validity was assessed internally by bootstrapping procedure. The models’ calibration was evaluated with the Hosmer-Lemeshow (HL) test; the discrimination was determined by the area under the receiver operating characteristic curve (ROC area).

RESULTS: The final questionnaire model for LA sensitization and symptoms at work consisted of symptoms indicative for asthma and symptoms in contact with pets. For LA sensitization, only the ROC area of Model 4 (0.78) was significantly higher than Model 1 (0.72). For symptoms at work, Model 3 had the highest ROC area (0.77), but not significantly different from Model 1 (0.74). For both endpoints, the predictive values of Model 1 were comparable to the more complex models. All models showed good calibration (HL p-value > 0.10) and internal validity.

CONCLUSIONS: The questionnaire models were recommended for surveillance for occurrence of sensitization to LA allergens and symptoms at work.

69 A RANDOMIZED TRIAL COMPARING ADVERSE EVENTS WITH 4RIF AND 9INH IN THE TREATMENT OF LATENT TB INFECTION

M Diou1, R Long2, A Trajman1, J Yang3, H Al Jahdali4, K Khan5, M Gardam6, W Wobeser6, V Hoeppner7, R Cowie8, K Schwartzman1, D Menzies1
1McGill University; 2University of Alberta; 3Gama Fileho University; 4University of Toronto; 5King Fahad National Guard Hosp; 6Queen’s University; 7University of Saskatchewan; 8University of Calgary

INTRODUCTION: Treatment of latent TB infection is an important component of TB control in most high income countries. However, the current standard therapy of 9 months Isoniazid (9INH) has poor completion, is expensive and may cause serious side effects including potentially fatal hepatotoxicity. Softer and safer regimens are needed.

METHODS: We have conducted a multicenter RCT to test the hypothesis that the rate of serious adverse events (SAE) with 4 months rifampin (4RIF) would not be significantly worse than with 9INH. In a non-inferiority randomized trial, patients prescribed 9INH by their primary provider were randomized equally to 9INH or 4RIF. All SAE were investigated per protocol, and reviewed independently by a three member panel blinded to the study drug.

RESULTS: The trial was stopped by the trial DSMB, because the primary objective had been achieved, after the third interim analysis, conducted when 75% of subjects had been randomized and completed at least 4 months of therapy. In total, 427 were randomized to 9INH, which 259 (64%) completed, compared to 339 of 420 (81%) who completed 4RIF (P<0.001). Grade 3-4 SAE occurred in 15 (4.1%) on 9INH compared to 5 (1.8%) taking 4RIF (P=0.02). Grade 3-4 hepatitis occurred in 15 of 427 (4.1%) randomized to 9INH, compared to 3 of 420 (0.8%) taking 4RIF (P=0.02). Grade 1-2 AE judged probably related to study drugs by the DSMB were not different between the two arms.

CONCLUSIONS: Compared to 9INH, 4RIF had significantly better completion rate, and significantly lower rate of grade 3-4 SAE particularly hepatotoxicity. These findings justify a large scale trial to assess efficacy.

Supported by CIHR - Grant MCT 44154

70 INFLUENCE OF PRIMARY MULTI-DRUG RESISTANCE ON RESULTS OF INITIAL AND RETREATMENT REGIMENS

A Mak1, A Thomas2, M del Granado3, D Menzies4
1Department of Microbiology, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec; 2Global Drug Facility World Health Organization; 3Pan American Health Organization (PAHO); 4Montreal Chest Institute, McGill University, Montreal, Quebec

BACKGROUND: The emergence of multi-drug resistant (MDR) tuberculosis (TB) poses a major challenge to the control of tuberculosis worldwide. In this present study, we analyzed the association between prevalence of initial MDR and outcomes of initial treatment and re-treatment.

METHODS: Countries with more than 250 cases annually in 2003 and 2004 were selected for analysis. Prevalence of initial MDR was taken from WHO global TB database and specific treatment regimens were obtained from WHO stop TB department. Countries were grouped into four categories based on prevalence of initial MDR: <1%, 1-2%, 2-3 % and >3%. Rates of initial and retreatment outcomes were calculated by country and were analyzed overall, and by treatment regimen. Statistical analysis was performed using ANOVA and T-tests.

RESULTS: Failure rates with initial therapy were significantly higher in the countries with highest initial MDR prevalence (p=0.0001). Of all patients treated, the proportion that received retreatment regimens was significantly higher in the countries with highest initial MDR prevalence (p<0.0001). Of all patients treated, the proportion that received retreatment regimens was strongly associated with higher MDR prevalence (p=0.0001), as was overall failure rates of retreatment (p<0.0001).
WHO standard treatment regimens, failure rates with initial therapy and treatment were significantly higher in countries with the highest MDR prevalence (p<0.0001).

CONCLUSION: Prevalence of MDR in new cases, is highly associated with rates of failure of initial therapy and retreatment. Current recommended standardized treatment regimens should be re-evaluated in countries with high prevalence of MDR-TB.

71 GOLD STAGING AND RESPIRATORY SYMPTOMS IN A POPULATION AT HIGH RISK OF COPD
MF Sedeno, K Metz, J Bourbeau
Respiratory Epidemiology and Clinical Research Unit, McGill University, Montréal, Québec
RATIONALE: This study tried to validate the relationship of the GOLD staging system with respiratory symptoms presentation in a clientele at risk of COPD.

METHODOLOGY: A program for early detection of COPD was introduced in 11 family medicine practice clinics. Patients selected for screening did not have a previous diagnosis of COPD or asthma and were not under regular respiratory medication. Pre-BD spirometry was performed on patients over the age of 40, having a minimum of 10 pack-years smoking history and at least one respiratory symptom (cough, cough with sputum, shortness of breath of at least 2 in the MRC scale, wheezing or frequent respiratory infections). COPD was classified based on the GOLD Standards (2001).

RESULTS: We screened 240 eligible subjects (mean age 55.7 years, smoking history 33.7 pack-years). After performing spirometry, we discovered 31 new cases of COPD (GOLD 0=191, GOLD I=18, GOLD II=31). We found a trend of higher prevalence of COPD among subjects presenting 2 or more respiratory symptoms as compared to those with only 1 symptom (15% vs. 8%, p=0.18). No statistically significant differences were seen among COPD stages in terms of number of respiratory symptoms present, type of symptoms or severity of shortness of breath.

CONCLUSIONS: The recent GOLD update (2006) has eliminated an important COPD stage, "0: at risk". The incidence of chronic respiratory symptoms in subjects negative to COPD represents an unmet need for treatment. As well, spirometry remains absolutely necessary to establish a diagnosis of COPD. Symptom presentation is not a reliable indicator of the presence of this condition. Funded by: Unrestricted grant of the PRIISME Program, GlaxoSmithKline

72 LES EFFETS DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET DU SEXE SUR LES EXACERBATIONS CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE
C Laurin1,2, M Labrecque1,2, KL Lavoie1,4, A Cartier1,3, SL Bacon1,2
1Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec; 2Optiscan Pty Ltd Victoria, Australia
PRÉMISES: Les instruments d'évaluation d'une amélioration clinique du SDRA qui aident le clinicien au chevet à se convaincre que le poumon guérit, sont peu sensibles et peu spécifiques. La biopsie pulmonaire répétée serait idéale mais est grevée de risques et de complications inacceptables pour des patients en condition aussi critique. Le monitorage direct de la réparation pulmonaire pourrait être accessible par technic micro imaginaire, et ainsi permettre de changer la conduite du clinicien sur des critères objectifs sensibles et spécifiques.

OBJECTIFS / MÉTHODES GÉNÉRAUX: Développer la micro imagier laser de fluorescence confocale en vivo (Optiscan V) du poumon à l'aide d'un contraste systémique ou local par un agent fluorophore émettant dans la gamme d'excitation/emission de la fluorescène (FITC), et permettant en temps réel de visionner par application directe sur la pleure viscérale pulmonaire (profondeur de champs 250μm, résolution optique de 7μm par ajustements de 4μm/sec, résolution d'images de est de 1024x1024 pixels).

Un marquage nucléaire de l'endothélium vasculaire est assuré par Acridine Orange, associé à un contraste plasmatique par infusion de Dextran-FITC, et à une instillation intra-trachéale de lectine épithéliale de Rhus Communis-FITC, chez des rats. Le laser est introduit et sécurisé sur la pleure viscérale par une approche laparotomique et trans-diaphragmatique.

RÉSULTATS: Des essais préliminaires sur poumons normaux et plusieurs modèles : aigu (acide chlorhydrique), subaigu (hypoxie), chronique (Bléomycine), sont en cours, afin de déterminer des paramètres distinctifs de réparation ou de non réparation pulmonaire. Des marqueurs fluorescents ciblant la circulation pulmonaire, l'épithélium, l'interstitium, la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire sont en développement.

CONCLUSION: Une technique d'imagerie intra-vitale pulmonaire est en développement afin de déterminer ultimement des paramètres de monitoring et de pronoctic des agressions pulmonaires aigues de type SDRSA et de les appliquer au chevet des patients atteints aux Soins Intensifs. Support: RSR-FRSQ et CRC UDS
