

Congrès québécois en santé respiratoire,
6 et 7 novembre 2014 • Montréal, Québec

1
TOBACCO SMOKE INDUCES CHANGES IN IL-1 FAMILY IN BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS OBTAINED FROM ASTHMATIC INDIVIDUALS

V Gagné-Ouellet¹, E Jacques², A-M Boucher-Lafleur¹, S Plante², L Bouchard³, J Chakir², C Laprise¹

¹UQAC, Chicoutimi; ²IUCPQ, Québec²; ³Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC

Exposure to tobacco smoke (ETS) induces epigenetic modifications including DNA methylation.

In asthma, it has been shown that those modifications affect immune cell differentiation by downregulating expression of specific pro-inflammatory cytokines. Interleukin 1 (IL-1) is recognized to be increased in asthma and by cigarette smoke. Based on previous genetic association and DNA methylation signature of receptors in asthma and/or atopy the aim of this study is to evaluate the changes in expression and methylation pattern induced by ETS for IL-1 subunit alpha (IL-1A) and beta (IL-1B), receptors type I (IL-1R1), type II (IL-1R2) and antagonist (IL-1RA) and for interleukin 33 (IL-33) in lung tissue. Primary epithelium cells isolated from bronchial biopsies of mild asthmatics and non-asthmatics individuals were exposed to whole tobacco smoke according to method described. Level of mRNA was measured by qRT-PCR and methylation was assessed by bis-pyrosequencing for IL-1R1, IL-1R2 and IL-1RA. ETS increased mRNA level of IL-1A and IL-1B in both asthmatic and non-asthmatic individuals. IL-33 showed a significant decrease in gene expression following ETS in asthmatic individuals but not in non-asthmatics. IL-1R1 was decreased in non-asthmatic individuals but no change was observed in asthmatics. IL-1R2 and IL-1RA increased in both asthmatic and non-asthmatic individuals. We observed DNA methylation differences in IL-1R1 promoter between ETS and non-ETS cells. Modifications of genes expression induced by tobacco smoke could modify IL-1 family resulting in an increase of inflammation in lung tissues of asthmatic and non-asthmatic individuals. These changes may be induced by DNA methylation. Efforts to better interpret and integrate data from genetics and epigenetics are wished to better understand the biology of asthma as well as a better comprehension of the impact of tobacco smoke in the inflammatory component of asthma.

2
THE ROLE OF EUCAPNIC VOLUNTARY HYPERPNEA IN THE DIAGNOSIS OF EXERCISE-INDUCED VOCAL CORD DYSFUNCTION IN ATHLETES: A PILOT STUDY

J Turmel¹, S Gagnon², M Bernier³, LP Boulet¹

¹Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec; ²Centre hospitalier affilié universitaire de Québec-Département d'ORL; ³Clinique d'orthophonie Québec, Québec, QC

INTRODUCTION: Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) is a common condition in endurance athletes. Exercise-induced vocal cords dysfunction (EIVCD) is a frequent confounder of EIB and is the most common cause of upper airway obstruction during exercise. The diagnosis of EIVCD is not obvious and can be missed as the problem is often intermittent and may only occur during intense exercise. Eucapnic voluntary hyperpnea (EVH) is considered one of the best tests to detect EIB.

AIM: This pilot study aims to assess whether EVH can be helpful in the diagnosis of EIVCD associated or not to EIB in athletes.

METHODS: A nasolaryngoscopy was done during a 6-minute EVH test by an otorhinolaryngologist (ENT), in 13 female athletes, aged 21±6 years, suspected to have EIVCD. Image analysis was conducted by 2 ENT in random order.

RESULTS: During the EVH, 3 athletes showed incomplete paradoxical vocal cords movement, without inspiratory stridor. However, 12 athletes showed supraglottic movement without inspiratory stridor. In 2 athletes, this supraglottic movement was severe, one showing a marked epiglottic collapse with an almost complete obstruction of the larynx by the arytenoid cartilage mucosa. In 3 of the 12 athletes with supraglottic movement, severe vibration of the arytenoid cartilages mucosa was also observed.

CONCLUSIONS: By reproducing the hyperventilation-induced laryngeal movement, the EVH identified laryngeal dysfunctions, which are not always reproducible during a resting nasolaryngoscopy. The exercise-induced inspiratory stridor reported by athletes may be associated with EIVCD or a supraglottic movement of different intensities.

3
LA RÉSOVLVINE D1 DIMINUE LES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET L'HYPERRÉACTIVITÉ INDUITE IN VITRO SUR LES ARTÈRES PULMONAIRES HUMAINES

R Hiram¹, E Rizcallah², M Sirois³, C Sirois³, C Morin⁴, E Rousseau¹

¹Départements de Physiologie et Biophysique de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke; ²Départements de Pathologie du CHUS; ³Service de Chirurgie Thoracique du CHUS, Sherbrooke; ⁴SCF Pharma Rimouski, Québec, QC

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie progressive rare. Elle est caractérisée par une augmentation anormale de la pression artérielle pulmonaire due au remodelage de la paroi des vaisseaux. Le rôle potentiel des dérivés d'oméga-3 tels que les monoacylglycérides de DHA (MAG-DHA) a été évalué dans des modèles expérimentaux d'hypertension pulmonaire (Morin et al., 2008). Le but du travail était de confirmer le mode d'action de la Résolvine D1 (RvD1) sur les artères pulmonaires humaines (APH) présentant un statut inflammatoire induit et rendues hyperréactives. Objectifs spécifiques: 1) Démontrer les effets de la RvD1 sur la tension mécanique et la sensibilité au Ca²⁺ des APH prétraitées (ou non) soit au TNF-α ou à l'IL-6; 2) Décrire les effets de la RvD1 et de ses précurseurs métaboliques sur les niveaux de détection de la P-CPI-17, MYPT-1, TMEM16A et le GPR32; 3) Évaluer in vivo, les conséquences d'un traitement curatif avec le MAG-DHA, un précurseur de la RvD1, dans un modèle d'HTAP induite à la monocrotaline chez le rat. Nos résultats démontrent que par rapport au contrôle, les APH traitées avec 10 ng/ml TNF-α ou 10 ng/ml IL-6 développent une hyperréactivité en réponse à 80 mM KCl, 30 nM de U46619 (un agoniste des récepteurs TP), à 1 μM 5-HTT et à 1 μM de PDBu. 300 nM de RvD1 réduisent significativement cette hyperréactivité induite par le TNF-α et l'IL-6. Les analyses par Western Blot et Immunofluorescence démontrent une modulation de l'expression de protéines membranaires comme le TMEM16A et le GPR32 ainsi qu'une diminution de l'expression de protéines impliquées dans le contrôle de la contraction des cellules musculaires lisses comme la CPI-17 phosphorylée et MYPT-1. Enfin, le MAG-DHA résout efficacement le remodelage tissulaire induit par la monocrotaline chez le rat. Dans des conditions d'HTAP expérimentales, un anti-inflammatoire comme la RvD1 ou ses précurseurs, pourrait avoir des effets vaso- modulateurs et antihypertenseurs potentiels.

4

LA COMBINAISON DE L'OSELTAMIVIR AVEC L'IBUPROFÈNE ET/OU L'AZITHROMYCINE NE DÉMONTRE PAS D'AVANTAGE CLINIQUE PAR RAPPORT À L'OSELTAMIVIR SEUL CHEZ DES SOURIS INFECTÉES AVEC L'INFLUENZA A(H1N1)PDM2009

A Pizzorno, Y Abed, C Rhéaume, G Boivin

Centre de Recherche en Infectiologie du CHU de Québec et Université Laval, Québec, QC

OBJECTIFS : Bien que l'oseltamivir (OSE) est considéré l'antiviral de choix pour le contrôle des infections grippales, la thérapie antivirale n'est souvent pas suffisante en cas des «tempête de cytokines» induites lors des infections sévères. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la combinaison de l'OSE avec des immunomodulateurs sur l'amélioration de la réponse clinique et virologique chez des souris infectées avec le virus influenza A(H1N1)pdm09.

MÉTHODES : Des groupes de 20 souris C57BL/6 ont été infectés par voie intranasale avec un virus A(H1N1)pdm09 recombinant sauvage. Un groupe non-infecté a été inclus comme contrôle. 48 h post-infection (p.i.), les souris infectées ont été traitées soit avec de la saline (placebo), l'OSE per os, ou une combinaison d'OSE-ibuprofène (IBU), OSE-azithromycine (AZM), ou OSE-IBU-AZM avec un régime quotidien pendant 5 jours. Des signes cliniques comme la perte de poids et la mortalité ont été monitorés pendant 14 jours. Au jours 4 et 6 p.i., 5 souris par groupe ont été sacrifiées afin de déterminer les titres viraux pulmonaires (TVP).

RÉSULTATS : L'efficacité du traitement avec l'OSE-IBU a été comparable à celle de l'OSE et significativement supérieure à celle du groupe placebo au niveau de la survie (60% et 50% vs 10%), de l'espérance de vie moyenne (11 et 11.5 jours vs 6.5 jours), et de la perte de poids moyenne (8.1% et 9.1% vs 16.9%), respectivement. Par contre, les traitements avec OSE-AZM et OSE-IBU-AZM ont conféré des taux de survie de 40% et 30%, avec des espérances de vie moyennes de 6.5 et 8 jours ainsi que des pertes de poids moyennes de 15.2% et 12.7%, respectivement. La détermination des TVP est en cours.

CONCLUSIONS : Aucune des trois combinaisons testées dans notre modèle n'a démontré d'avantage clinique significatif par rapport à la monothérapie avec l'OSE. Le développement de nouvelles molécules ainsi que des thérapies combinées plus efficaces s'avèrent nécessaires.

5

L'ENROBAGE DES BACTÉRIES PATHOGÈNES PAR LES PROTOZOAIRES : DIVERSITÉ DES INTERACTIONS ET RÔLE DES AMIBES DANS LA PRODUCTION DE L'ENROBAGE

AM Denoncourt, VE Paquet, SJ Charette

Institut de biologie intégrative et des systèmes, Université Laval, Québec, QC

Certaines bactéries pathogènes comme *Legionella pneumophila* vivent en étroite association avec les protozoaires, des micro-organismes eucaryotes ubiquitaires dans divers environnements. Certains protozoaires comme les amibes peuvent ingérer des bactéries pathogènes et les enrober dans des structures membraneuses appelées corps multilamellaires (CML). Ces CML sont ensuite sécrétés dans le milieu extracellulaire. Les bactéries ainsi enrobées sont plus résistantes à divers stress et plus aptes à survivre que les bactéries libres. Cette étude visait à recenser l'ensemble des interactions déjà décrites dans la littérature entre protozoaires et bactéries menant à l'enrobage bactérien. De plus, nous avons cherché à élucider lequel des micro-organismes en interaction - la bactérie ou le protozoaire - contrôle la formation des CML. Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée. De plus, en utilisant l'amibe modèle *Dictyostelium discoideum*, la morphologie et la composition des CML ont été étudiées en microscopie électronique à transmission. Il en ressort que sept espèces de protozoaires ciliés ou amibiens ont été décrites comme étant capables d'enrober cinq espèces différentes de bactéries pathogènes jusqu'à maintenant. De plus, des billes mimant des bactéries non digérables peuvent être enrobées dans des CML, suggérant que le processus d'enrobage bactérien est principalement sous le contrôle de l'amibe. Par contre, le type de bactéries ingérées peut affecter la morphologie de l'enrobage. Ainsi, il s'avère qu'un nombre

grandissant de protozoaires peut effectuer de l'enrobage bactérien. De plus, nos résultats suggèrent que les protozoaires contrôlent la production de l'enrobage. Une meilleure compréhension de l'ampleur de ce phénomène dans divers environnements et du potentiel infectieux des bactéries enrobées pourra ultimement permettre de mieux évaluer le rôle de l'enrobage bactérien dans la transmission de certaines maladies infectieuses respiratoires.

6

IS PULMONARY REHABILITATION EFFECTIVE AFTER AECOPD?

E Dajczman, R Wardini, K Maharaj, MA Baltzan, N Wolkove
Hôpital Mont-Sinai, Montréal, QC

INTRODUCTION: There is discrepancy in the literature regarding timing of pulmonary rehabilitation (PR) following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). As a hospital specializing in sub-acute care and PR, we aimed to compare change in six minute walk distance (6MWD) in patients with or without a recent AECOPD admitted for PR.

METHODS: Patients with a primary diagnosis of COPD admitted to the respiratory ward for PR in 2013 were identified. Charts were reviewed for basic demographics and characteristics including severity of disease. Of particular interest, was patient provenance (hospital vs home), recent AECOPD, length of stay (LOS) in PR, and 6 MWD pre and post PR. Results: This cohort included 288 patients (133 male) with a mean age of 71±10 years and a mean FEV1 of 0.80±0.40 L (FEV1% pred = 34±17 %). Forty six percent of patients were admitted from an acute care hospital vs. 54% admitted from home. Forty percent (116/288) had a recent AECOPD. Of those with an AECOPD, 92% were admitted from hospital. They had a mean LOS in PR of 32±18 days compared with 26±10 days in those (172/288) who did not have a recent AECOPD (p<0.001). Patients admitted post AECOPD had a mean initial, discharge, and change in 6 MWD of 172±96 meters, 249±98 meters, and 67±62 meters respectively. In comparison, patients admitted without a recent AECOPD had a mean initial, discharge, and change in 6 MWD of 207±94 meters, 260±97 meters, and 46±61 meters respectively. Although, a minimally important difference (30 meters) was reached by both groups, a significant difference in change in 6MWD was observed between those with AECOPD versus those without AECOPD (p<0.05).

CONCLUSION: While patients admitted with AECOPD had a lower initial 6MWD and higher LOS in PR, they were able to achieve significant improvement in 6MWD despite recent acute care hospital intervention. Introducing PR early post AECOPD is of importance in discharge planning.

7

VARIATIONS GÉNÉTIQUES RÉGULANT L'EXPRESSION DES GÈNES DANS LE POUMON ET SUSCEPTIBILITÉ À L'ASTHME

JC Bérubé, E Lavoie-Charland, N Gaudreault, L Sbarra, C Henry, LP Boulet, Y Bossé

Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

Dans l'asthme, les mécanismes pathologiques se déroulant dans les voies respiratoires causent des symptômes récurrents chez les personnes atteintes. En étudiant la régulation génétique du transcriptome pulmonaire, nous visons l'identification de nouvelles variations génétiques associées au développement de l'asthme.

Nous avons identifié des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) qui influencent l'expression des gènes dans les poumons dans une cohorte de 1,111 individus. Les 160 SNP les plus significatifs ont été sélectionnés pour être génotypés chez 965 sujets de la cohorte cas-témoin sur l'asthme de Québec (QCCAC). Les fréquences alléliques de ces SNP ont ensuite été comparées entre les patients asthmatiques et les témoins afin d'identifier ceux associés à l'asthme.

Dix SNP se sont avérés significativement associés à l'asthme (P<0,05). Parmi ceux-ci, le rs17138154 sur le chromosome 7 était le plus fortement associé à l'asthme (P=1,26E-03). Dans le poumon, son allèle A, protecteur pour l'asthme, diminue l'expression du pseudogène LOC493754. La troisième association la plus significative avec l'asthme (P=1,08E-02) implique le

rs3807807 dont l'allèle A, allèle de risque pour l'asthme, diminue l'expression de ICA1 au niveau du poumon. De plus, le rs2249828 régulant l'expression du gène PIGP dans le poumon est aussi associé à l'asthme ($P=1,71E-02$) et deux SNP en déséquilibre de liaison avec celui-ci (rs2032088, $R^2=1,0$; rs2835624, $R^2=0,92$) ont démontré une association avec l'asthme dans la méta-analyse du Consortium européen GABRIEL ($P<0,05$).

Le présent projet emploie une approche novatrice mettant à profits un jeu de données d'eQTL pulmonaires. Cette approche a permis l'identification de nouvelles variations génétiques associées à l'asthme. Les SNP associés et les gènes respectivement modulés par ceux-ci dans le poumon devront faire l'objet d'une validation mais pourraient mettre en lumière de nouveaux mécanismes pathologiques impliqués dans l'asthme.

8

PROTEASES UNDER LASR QUORUM SENSING ARE RESPONSIBLE FOR THE DELETERIOUS IMPACT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA ON PRIMARY AIRWAY EPITHELIAL REPAIR

M Ruffin¹, C Bilodeau¹, É Maillé¹, S LaFayette², Ntn Trinh¹, T Beaudoin³, MY Desrosiers⁴, S Rousseau³, D Nguyen², E Brochiero¹

¹Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM); ²Montreal General Hospital research institute; ³Meakins Christie Laboratories; ⁴Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC

Chronic airway infections by *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is a common feature of both chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cystic fibrosis (CF). The persistence of PA and virulence factors secreted by this pathogen in CF airways is not only responsible for extended airway epithelial damage, but also affect the ability of this tissue to repair. Our study thus focused on the outcomes of PA infection on airway epithelial repair, in particularly studying the mechanisms whereby the factors secreted by PA are impacting epithelial repair.

For that purpose, we used primary airway epithelial cells (AEC) isolated from non-CF and CF human explants. To mimics conditions created by airway PA infection, cells were exposed to PA diffusible material (PsaDM) prepared from different PA strains.

Our results show that PsaDM from either the CF clinical isolate (PACF508) or the laboratory strain PAO1 significantly decreased the repair rates of non-CF and CF airway epithelial cell monolayers. Further analysis revealed that both cell proliferation and migration rates were reduced. Moreover, directional migration ability was impaired in the presence of PACF508 PsaDM. We then showed that heat-inactivation of PACF508 and PAO1 PsaDM fully abolished their inhibitory effect on non-CF airway repair. We then demonstrated that inactivation of the quorum-sensing (QS) regulator lasR gene in PAO1 strain reversed its negative impact on non-CF and CF wound healing rates. A similar result was observed after the concomitant inactivation of lasA and lasB genes (encoding for LasA protease and LasB elastase under LasR QS control). Altogether our data demonstrate that the heat-sensitive PA exoproducts under lasR control, LasA and LasB, impaired the airway epithelial repair. These results may contribute to explain the obviously ineffective airway epithelial repair in chronically infected COPD and CF patients.

9

LES BIOPSIES TRANSBRONCHIQUES DANS LES MALADIES PULMONAIRES DIFFUSES: REVUE RÉTROSPECTIVE DE 17 CAS

P Zhu, H Manganas, J Morisset, C Poirier, T Vandemoortele
Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal, QC

INTRODUCTION : La biopsie transbronchique (BTB) présente des applications cliniques extensives et détient notamment un rôle diagnostique dans l'investigation de différentes pneumopathies infiltrantes diffuses (PID).

BUT : Évaluer les indications, l'efficacité et les complications de la BTB dans l'évaluation des PID.

MÉTHODOLOGIE : Nous avons analysé rétrospectivement les données de 17 bronchoscopies avec BTB effectuées pour investigation de PID et réalisées entre janvier 2013 et décembre 2013 dans un centre tertiaire. La performance de la BTB était évaluée en fonction de la présence de parenchyme et l'obtention d'un diagnostic spécifique.

RÉSULTATS : L'âge moyen des patients était 56 ($\pm 14,5$) ans, avec 10 hommes (58,8%). Sept (41,2%) BTB ont été exécutées pour évaluation de maladies interstitielles pulmonaires (MIP) et 10 (58,8%), pour suspicion de sarcoïdose. Les 7 BTB visant à investiguer une MIP ont fourni des prélèvements satisfaisants avec parenchyme, menant à un diagnostic spécifique dans 2 cas (28,6%). Une sonde de cryothérapie, utilisée dans 3 cas de MIP, permettait de prélever des spécimens de plus grande taille ($6,67 \pm 2,08$ mm) comparativement au forceps standard ($3,69 \pm 1,11$ mm), établissant un diagnostic précis dans l'un des cas. Parmi les 10 BTB exécutées pour suspicion de sarcoïdose, du parenchyme a été obtenu dans 6 cas (60%). La BTB a permis d'établir un diagnostic de sarcoïdose de stade II dans 6 cas (60%). La combinaison de la BTB avec la ponction transbronchique à l'aiguille sous repérage échographique endobronchique (EBUS-PTBA) améliorait le rendement diagnostique à 80%. Aucun pneumothorax n'a été observé dans notre population.

CONCLUSION : La BTB est un outil diagnostique intéressant pour la sarcoïdose, surtout en conjonction avec l'EBUS-PTBA. Dans l'investigation des MPI, la BTB est moins susceptible de fournir un diagnostic spécifique et l'utilité de la sonde de cryothérapie comme élément auxiliaire demeure à être davantage explorée.

10

IDENTIFICATION OF COPD CAUSAL VARIANTS BY COMBINING GWAS ASSOCIATED SNPS, LUNG EQTLs, AND PATHOGENICITY PREDICTION TOOLS

M Lamontagne¹, C Couture¹, DS Postma², W Timens², K Hao³, D Nickle³, DD Sin⁴, PD Paré⁴, M Laviolette¹, Y Bossé¹

¹CRIUCPQ, Quebec, QC; ²University of Groningen, University Medical Center Groningen, GRIAC research institute, Netherlands; ³Merck & Co Inc, Rahway, New Jersey, USA; ⁴UBC James Hogg Research Center, Center for Heart and Lung Health, St Paul's Hospital, Vancouver, BC

INTRODUCTION: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth most common cause of death worldwide and is predicted to be the third leading cause of mortality by year 2030. Genome-wide association studies (GWAS) have identified polymorphisms associated with COPD and lung function. However, most of these SNPs are located in non-coding regions and their mechanisms of action are unknown. The aim of the present study is to identify GWAS-associated SNPs that are also associated with gene expression levels in the lung and to verify whether these SNPs are in LD with possible pathogenic variants.

METHODS: GWAS-associated SNPs were analyzed to identify expression Quantitative Trait Loci (eQTLs) in a large-scale lung eQTL mapping study including 1,111 patients that underwent lung surgery at three participating sites. eQTLs analyses were performed independently in the three datasets and meta-analyzed using the Fisher's method. Association tests between adjusted expression traits ($n = 50,401$ probe) and GWAS-associated SNPs were performed. The Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) method was used to determine the potential pathogenicity of selected SNPs.

RESULTS: 304 SNPs associated with COPD or lung function from previous GWAS were available in the three cohorts. 44 GWAS-associated SNPs were significantly regulating the expression levels of 24 genes (41 probe) after correction for multiple testing ($P<3,26E-9$). The average CADD score among the 304 GWAS variants was 4,49 and 32 of them had a score greater than 10. Most of the significant eQTL-SNPs (38/44) were in strong LD with SNPs having possible pathogenic effect.

CONCLUSION: By combining genotypes from GWAS-associated SNPs and genome-wide gene expression in the lung, we identified genes that are likely to play a role in the pathogenesis of COPD. We also identified possible functional SNPs by combining GWAS-associated SNPs, lung eQTLs, and the latest tool to predict the pathogenicity of genetic variants.

11

RÔLE COOPÉRATIF DU CANAL POTASSIQUE KCA3.1, DE L'INTÉGRINE BÉTA-1 ET DU CANAL CALCIQUE TRPC4 DANS LES MÉCANISMES DE RÉPARATION ÉPITHÉLIALE ALVÉOLAIRE

A Girault, J Chebli, Ntn Trinh, A Privé, E Maillé, E Brochiero
CRCHUM, Montréal, QC

Les mécanismes de réparation épithéliale sont cruciaux pour restaurer l'intégrité et la fonction des tissus après une lésion. Parmi les acteurs impliqués, les canaux potassiques (K⁺) jouent un rôle important dans la régulation de ces mécanismes. Nous avons montré précédemment que les canaux KvLQT1 et KATP participaient à la réparation alvéolaire. Cependant, le rôle du canal K⁺ activé par le calcium KCa3.1, sa relation avec les récepteurs de la matrice extracellulaire et ses interactions avec les canaux calciques (Ca²⁺) n'ont jamais été étudiés dans ces cellules.

A l'aide d'un modèle de plaies mécaniques, nous avons montré que la présence de fibronectine (FN) augmentait la vitesse de réparation de monocouches de cellules alvéolaires de rat (ATII) comparativement aux cellules cultivées en absence de matrice. L'inhibition ou l'extinction moléculaire du KCa3.1 ralentissent la vitesse de réparation uniquement en présence de FN alors que son activation l'accélère. La migration et la prolifération des cellules ATII sont aussi en partie dépendantes de la présence de FN et du KCa3.1. Nous avons donc évalué une possible relation entre le KCa3.1 et un récepteur de la FN, l'intégrine bêta-1. Nous avons observé que ces protéines étaient localisées dans les mêmes domaines et qu'elles interagissaient physiquement par co-immunoprécipitation. Nous nous sommes alors intéressés au rôle du Ca²⁺ dans ces mécanismes et nous avons montré que la présence de FN augmentait d'une part la concentration de Ca²⁺ intracellulaire et la perméabilité membranaire des cellules ATII au Ca²⁺ et d'autre part l'expression du canal calcique TRPC4. Enfin, nous avons montré que le ralentissement de la vitesse de réparation sur FN induit par l'inhibition du TRPC4 était additif avec l'effet de l'inhibition du KCa3.1.

Cette étude rapporte pour la première fois un rôle complémentaire de KCa3.1, de l'intégrine bêta-1 et du TRPC4 dans les mécanismes de réparation alvéolaire.

Financé par IRSC, FRQS et RSR du FRQS.

12

VOIE MÉTABOLIQUE DE LA SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE : CIBLE POSSIBLE POUR LA MODULATION DES TISSUS LYMPHOÏDES TERTIAIRES

CA Huppé, P Blais Lecours, D Marsolais
CRIUCPQ, Québec, QC

INTRODUCTION : La sphingosine est un lipide bioactif de la famille des sphingolipides possédant plusieurs rôles métaboliques tel que le contrôle de la circulation des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Par exemple, des drogues analogues à la sphingosine induisent la séquestration des lymphocytes dans les ganglions par la modulation du récepteur S1P1. D'autres structures lymphoïdes ont des rôles reconnus, quoique encore débattus, dans la régulation de la réponse immune pulmonaire. Par exemple, une inflammation des voies aériennes causée par un antigène ou par un agent infectieux induit la formation de tissus lymphoïdes tertiaires (TLT) dans les poumons. L'objectif du projet est de déterminer si ces TLT peuvent être modulés par des composés pharmacologiques agissant sur la voie de la S1P.

MÉTHODES : Des souris ont été exposées à l'archée *Methanosphaera stadtmanae* (MSS) par des instillations intranasales trois fois par semaine durant trois semaines, de manière à induire la formation du TLT. Ces souris ont ensuite reçu des traitements visant à moduler la voie de la S1P dont un analogue de la sphingosine (FTY720), un analogue de la S1P (FTY720-P), un agoniste (RP001) et un antagoniste (W146) du récepteur S1P1. Des analyses histologiques ont permis de déterminer si ces composés ont eu un effet sur la régulation du nombre et de la taille des TLT.

RÉSULTATS : L'administration de FTY720 tend à augmenter la surface occupée par les TLT dans le poumon (0,55% comparativement à 0,33% pour les contrôles). L'administration de l'agoniste maintient les TLT dans le poumon (0,63% contre 0,33% pour les contrôles) alors que l'antagoniste accélère sa résorption (0,23% contre 0,33% pour les contrôles).

CONCLUSION : La voie de la S1P a un impact sur la modulation des TLT pulmonaires. Le récepteur S1P1 pourrait être impliqué dans cette régulation.

13

ALGORITHME DE DÉPISTAGE DE LA DÉFICIENCE EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE INTÉGRANT L'ÉLECTROPHORÈSE CAPILLAIRE DES PROTÉINES À HAUTE RÉOLUTION (CZE-HR) : REVUE D'EFFICIENCE

JP Émond, C Bergeron, M Beaulieu
CHUM, Montréal, QC

INTRODUCTION : La déficience en alpha-1-antitrypsine (DAAT) est une condition clinique nettement sous-diagnostiquée prédisposant à un emphysème précoce chez l'adulte. Nous proposons un algorithme en 3 étapes incluant l'électrophorèse capillaire des protéines sériques à haute résolution (CZE-HR) en 1ère ligne afin d'accroître l'exactitude diagnostique, de réduire les investigations inutiles et les coûts. CZE-HR permet d'intégrer des conditions cliniques telles que l'inflammation affectant l'exactitude des résultats dans la prise de décision.

OBJECTIFS : Évaluer l'efficacité de l'algorithme implanté en décembre 2012. Démontrer le potentiel de CZE-HR comme outil diagnostique de première ligne.

RÉSULTATS : Population de 172 adultes (83 H, 89 F). L'investigation fut concluante en 1ère ligne dans 58% des cas (n=99; génotypage non requis); en 2ème ligne, pour 25% des cas (n=43; avec génotypage), alors que le phénotypage fut requis dans seulement 17% des cas (n=30; 3ème ligne). Le taux de détection de DAAT dans notre population fut établi à 11% soit 7,0%, (variants communs SS, SZ, ZZ) et 4,0% variants rares à préciser par séquençage du gène SERPINA1. Nous avons identifié 23 porteurs hétérozygotes (13,4%; 17 patients avec l'allèle S et 6, allèle Z). Un patient avec génotype MS antérieur fut corrigé pour un phénotype Pi*SNnull lorsque réévalué selon notre algorithme. L'efficacité financière est accrue malgré l'ajout CZE-HR et phénotype : Réduction de 30 % en comparaison avec les dosages et génotypes de l'AAT.

CONCLUSIONS : En intégrant CZE-HR, notre algorithme détecte des conditions cliniques affectant l'exactitude du dosage de l'AAT. Notre approche intégrée permet d'augmenter l'efficacité du dépistage tout en éliminant le recours au génotypage dans la majorité des cas et de réduire les coûts diagnostiques. L'algorithme permet d'identifier les patients requérant un séquençage du gène pour la recherche d'un rare variant associé à une déficience et d'éviter un diagnostic erroné.

14

BRAIN ERYTHROPOIETINE AS RESPIRATORY STIMULANT IN NEWBORNS AND ADULTS

O Ballot, J Soliz, V Joseph

Centre de recherche du CHU de Québec, Hôpital Saint François d'Assis, Québec, QC

Upon severe hypoxia conditions, the exogenous administration of Erythropoietin (Epo) acts on the CNS as respiratory stimulant. In parallel, the inhibition of the endogenously synthesized Epo in the brain by its antagonist (soluble Epo receptor; sEpoR) suppresses the ventilatory acclimatization to chronic hypoxia. However, whether the cerebrally synthesized Epo stimulates ventilation during the postnatal development and at adulthood, and in a sex-dependent manner it is yet unknown. Newborn (9 days old) and adults (3 months old) mice received one intracisternal injection of sEpoR or control (0.1% BSA + 1× PBS). 24h later, respiratory (Ve=Ventilation; Vt=Tidal Volume; fR= Respiratory frequency) and metabolic (VO₂= O₂ consumption) parameters were recorded by using the whole body plethysmography technique. After normoxic conditions, animals were exposed to moderate (12% O₂), severe (10% O₂) and extreme (6% O₂) hypoxia (10 min each). Our results show that sEpoR decreases normoxic Ve in newborn animals. However, Ve diminution was due to a decreased Vt in male, but a decreased fR in female mice. During moderate/severe hypoxia, the Ve normalized by VO₂ (Ve/VO₂) was decreased in sEpoR-treated neonates of both sexes. More interestingly, upon extreme hypoxia, sEpoR-treated newborns showed signs of respiratory depression, asphyxia and a very high mortality (males: 15/18; females: 8/10). At adulthood, sEpoR injection reduced normoxic Ve in males and females. This reduction was due to decreased fR in females, and almost significant reduction of Vt in males. During moderate hypoxia, sEpoR treatment decreased Ve/VO₂ in male but

not in female mice. No mortality was observed in adult mice exposed to extreme hypoxia. We concluded that the endogenously synthesized cerebral Epo is a respiratory stimulant in newborns and adults that in the neonatal brain decreases normoxic \dot{V}_E and induces a high respiratory depression leading to death in extreme hypoxia and that acts sex-dependant manner.

15 CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE DE MUTANTS AMIBIENS POUR DES GÈNES LIÉS À L'ENROBAGE DE BACTÉRIES, UN PROCESSUS POTENTIELLEMENT IMPLIQUÉ DANS LA PROPAGATION DE PATHOGÈNES RESPIRATOIRES

VE Paquet¹, JR Faucher¹, F Letourneur², SJ Charette¹
¹IBIS et CRIUCPQ, Université Laval, Québec, QC; ²CNRS, Université Montpellier, France

Dans l'environnement, les protozoaires tels les amibes phagocytent les bactéries pour se nourrir. Les déchets non digérables sont sécrétés via les corps multilamellaires (CML). Certains pathogènes respiratoires telle *Legionella pneumophila* sont capables d'éviter la dégradation enzymatique et se retrouvent enrobés dans des CML puis sécrétés dans l'environnement. Les bactéries ainsi enrobées sont vivantes et protégées des conditions non favorables. Les protozoaires représentent donc de potentiels vecteurs de maladies infectieuses pulmonaires.

La compréhension des mécanismes de formation des CML est primordiale afin d'établir l'impact des bactéries enrobées sur la santé humaine. Sur la base de la littérature, des mutants pour les gènes *acap-A*, *tom1*, *tsg101* et *eps15* chez l'amibe modèle *Dictyostelium discoideum* ont été étudiés pour leur implication dans les étapes de production des CML nécessaire à l'enrobage de bactéries. En microscopie à épifluorescence grâce à des marqueurs cellulaires déjà connus ainsi qu'en microscopie électronique à transmission, la morphologie générale des mutants et celle des compartiments de la voie endocytique (site de formation des CML) ont été analysées. Deux tendances principales sont ressorties : le défaut du cytosquelette d'actine chez le mutant *acap-A* pourrait avoir une influence sur le mécanisme d'exocytose en milieu axénique, provoquant ainsi une accumulation des compartiments à l'intérieur des cellules et les protéines *Eps15* et *Tom1* pourraient être des acteurs clés dans la régulation de la production ou de la sécrétion de CML. Une analyse plus approfondie de ces mutants en présence de bactéries enrobables est la prochaine étape de ce projet pour mieux comprendre l'enrobage de bactéries.

16 LES CELLULES DENDRITIQUES EN TANT QUE BIOSENSEURS DE LA QUALITÉ BIOLOGIQUE DE L'AIR

M Boucher, P Blais Lecours, D Marsolais
CRIUCPQ, Québec, QC

INTRODUCTION : La cellule dendritique est une cellule grandement impliquée dans la réponse immunitaire, puisqu'elle présente les antigènes aux lymphocytes T naïfs, ce qui les active et enclenche la réponse adaptative. Son rôle a été suggéré dans l'initiation de réponses immunopathologiques induites par des composantes des bioaérosols. Toutefois on comprend encore mal comment les différentes composantes de ces bioaérosols modulent l'activation des cellules dendritiques. L'objectif de ce projet d'être était de mettre au point des cultures de cellules dendritiques et de comparer le potentiel immunogène d'agents purifiés qui se retrouvent dans les environnements de travail riches en bioaérosols.

MÉTHODES : Des cellules de moelle osseuse murines ont été différenciées en cellules dendritiques. Elles ont été stimulées avec des doses croissantes d'endotoxines, de peptidoglycane, de b-D-glucan, d'ADN enrichie en motifs CPG, et d'archées *Methanospaera stadmanae* et *Methanobrevibacter smithii*. La maturation des cellules a été évaluée par cytométrie de flux en quantifiant le pourcentage des cellules positives pour certains marqueurs d'activation (CMH II, CD86, CD40).

RÉSULTATS : La LPS a augmenté la fréquence des cellules positives pour le CMH II (de $34,1 \pm 2,2\%$ à $40,7 \pm 1,6\%$) et CD86 (de $18 \pm 2,6\%$ à $34,0 \pm 1,4\%$), de manière dose-dépendante. Comparativement à ce standard, nous avons pu déterminer que le peptidoglycan et les archées sont des agents plus immunogènes que les motifs CPG et le b-D-glucan.

CONCLUSION : Dans le contexte actuel, les agents retrouvés dans les bioaérosols ont des potentiels immunogènes différents. En perspective, nous proposons de comparer l'immunogénicité d'échantillons complexes provenant d'environnements de travail.

17 DÉVELOPPEMENT DE VACCINS SOUS-UNITAIRES CONTRE LE METPNEUMOVIRUS HUMAIN (HMPV) CONSTITUÉS DES PROTÉINES VIRALES DE FUSION ET DE LA MATRICE

L Aerts¹, C Rhéaume¹, J Carboneau¹, S Lavigne², C Couture², M-E Hamelin¹, G Boivin¹
¹CRI du CHU de Québec et Université Laval, Québec, QC;
²Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, QC

Le HMPV est un paramyxovirus responsable d'infections des voies respiratoires aiguës, pour lequel aucun vaccin n'est disponible. La protéine de fusion (F) du HMPV est la protéine virale immunodominante, mais les vaccins qui ne contiennent que la F ne confèrent pas une protection complète. La protéine de la matrice (M) de HMPV est capable d'induire la maturation des cellules dendritiques (CD) Nous avons alors émis l'hypothèse que l'ajout de la M dans un vaccin sous-unitaire contenant la protéine F pourrait avoir un effet adjuvant.

Nous avons administré la protéine F, à 2 reprises par voie intramusculaire, adjuvante ou non avec l'alum, avec la protéine M ou avec les deux, à des souris BALB/c à un intervalle de 3 semaines. Trois semaines après le boost, les souris ont été infectées par le HMPV et monitorées pendant 14 jours. Au jour 5 post infection (p.i.), des souris ont été sacrifiées et les poumons ont été récoltés pour déterminer les titres viraux et effectuer des analyses d'histopathologie.

Les souris immunisées avec les vaccins adjuvés F+alum ou F+M+alum ont généré des titres d'anticorps neutralisants significativement plus élevés comparativement aux souris recevant la F seule (47 ± 7 ($p < 0,01$) et 147 ± 13 ($p < 0,001$) vs 17 ± 2). Aucune mortalité n'a été observée chez les différents groupes de souris vaccinées p.i., alors que les souris témoins ont démontré 87,5 % de mortalité. Les titres viraux pulmonaires chez les souris vaccinées avec F+M et F+M+alum étaient en dessous du seuil de détection, alors qu'ils étaient de $5,5 \pm 2,3 \times 10^3$ TCID₅₀/g poumons ($p < 0,005$) chez les souris vaccinées avec F seulement et de $1,5 \pm 3,6 \times 10^4$ TCID₅₀/g poumons chez les souris témoins ($p < 0,01$). Le groupe immunisé avec F+M+alum a le moins d'inflammation pulmonaire selon les scores d'histopathologie.

Un vaccin sous-unitaire contre le HMPV composé des protéines F et M adjuvanté avec l'alum induit une forte réponse humorale et s'avère protecteur dans un modèle murin.

18 STUDY OF THE AEROSOLIZATION MECHANISMS OF BACTERIA IN SINGLE PARTICLE USING FLUORESCENCE SPECTROSCOPY

N Groulx, N Turgeon, C Duchaine
Université Laval, Québec, QC

The study of the aerosolization mechanisms of microorganisms is a novel field of research in which few is being published from a fundamental point of view. For example, the distribution of microorganisms (bacteria, virus, spores) inside a single droplet of bioaerosol as not been precisely determined yet, as well as its infectious potential. Also, the effects of ionic charges of the nebulization media upon viral bioaerosols have not been deeply studied, which leaves numbers of unanswered questions regarding the efficiency of protective masks.

We propose to study the distribution of microorganisms in a single bioaerosol particle. The setup which allows a controlled dilution of bioaerosols is described in order to show how *E. coli* bacteria are distributed inside aerosols by analysis of single particles impacted on a black filter. The coaerosolization of *E. coli* and *Pseudomonas fluorescens* has been performed as well. The results show surprisingly that even if *P. fluorescens* cells are more numerous than *E. coli* in our experiments, it doesn't affect the specific distributions of each type of bacteria in aerosol particles. This suggests that in those conditions, *E. coli* and *P. fluorescens* are not aerosolized the same way and that further investigations with this system will be performed.

19

SAFETY OF HIGH-FLOW NASAL CANNULA IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

S Gagnon, F Baudin, F Proulx, P Jouvét, G Emeriaud

Soins intensifs pédiatriques, CHU Ste-Justine, Montréal, QC

INTRODUCTION: High-flow nasal cannula (HFNC) is increasingly used in pediatric intensive care units (PICU) as a convenient step between conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). While little evidence supports HFNC use, a risk of barotraumas has been suggested. This retrospective study aims to assess the incidence of complications in children treated with HFNC in our PICU.

PATIENTS AND METHODS: Between January 2013 and 2014, all children (< 18 years old) exposed to HFNC in the PICU of CHU Sainte-Justine (Montreal, Canada) were included. Demographic data, HFNC settings, chest X-ray and blood gas were recorded from the electronic medical records. Complications included new pneumothorax (PTX) or pneumomediastinum and severe epistaxis. As frequently observed in postoperative of cardiac surgery, a diagnosis of "drain related airleak" was considered when the PTX was small and resolved after drain removal. Failure of HFNC was considered when escalation to non-invasive or invasive ventilation was needed.

RESULTS: 145 patients (48% boys) with a median [25th – 75th percentile] age of 8 [2-28] months were included. Of all 177 episodes, HFNC was used in 31% as a primary support, 36% after extubation, 18% after NIV and 16% for nitric oxide delivery. Duration was 36 [17-61] hours. Two cases (1.1%) of new PTX were observed. A chest tube was installed in both cases. Five (2.8%) "drain-related airleaks" and 1 epistaxis (0.6%) were also noted. Among 6 preexisting PTX, none of them worsened during HFNC. The median number of blood gas and x-ray per episode was 4 [2-7] and 1[1-3], respectively. Failure of HFNC occurred in 32 cases (28 switch to NIV and 5 intubations).

CONCLUSION: While HFNC is increasingly used because of simplicity and good tolerance, the non-negligible complications in these conditions merit attention. Further evidence is needed before implementing HFNC outside of PICU.

20

L'EXERCICE COMBINÉ CONTRIBUE AU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE EN FIBROSE KYSTIQUE

N Beaudoin, G Bouvet, R Rabasa-Lhoret, Y Berthiaume

Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, QC

La fibrose kystique (FK) est une des maladies rares la plus fréquente au Québec avec un âge médian de survie de 49 ans. Toutefois, l'amélioration de l'espérance de vie s'est associée à l'émergence de complications secondaires telles que le diabète associé à la FK (DAFK).

Présent chez 25 à 40% des adultes, il augmente de 6 fois le risque de morbidité et de mortalité. Plusieurs études sur des populations atteintes de diabète de type II ont démontrés les bienfaits de programmes d'exercices combinés (aérobie et résistance) sur l'amélioration du contrôle glycémique. L'objectif de l'étude visait à déterminer si un programme d'exercices combinés permettait d'améliorer les anomalies de la tolérance au glucose et le contrôle glycémique chez les patients FK. 14 individus FK et dysglycémiques ont été recrutés pour cette étude (âge: 33 ans ± 10, FEV₁: 71,5% pred ± 8,78%, IMC 22,58 kg/m² ± 2,5). Les participants ont été assignés au hasard à l'un des 2 groupes suivants : contrôle ou exercice. Les participants du groupe exercice recevaient un programme d'exercices combinés d'une durée de 12 semaines, à raison de 3 séances/semaine, de 40 à 60 minutes. Les tests suivants ont permis d'évaluer les groupes, pré et post intervention: VO₂max, hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), tests de force et d'endurance musculaire, questionnaire de qualité de vie (CFQ-R) et d'activité physique. L'analyse préliminaire des 10 premiers patients (exercice n= 7, contrôle n= 3) démontre que les participants du groupe exercice ayant adhéré au programme ont amélioré leur glycémie à 2 heures de l'HGPO (-2,1 mmol/L; p = 0,03). Aucun changement n'a été observé sur la qualité de vie, ni sur les autres mesures après l'intervention. En conclusion, le programme d'exercices combinés semble améliorer le contrôle glycémique chez les patients FK. Une période d'intervention de plus longue durée pourrait permettre de démontrer des changements au niveau de la qualité de vie et des tests d'endurance musculaire.

21

DÉTERMINATION DES FACTEURS DE RISQUE DE VENTILATION ASSISTÉE PROLONGÉE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

M Sauthier, G Lodyginsky, G Emeriaud, P Jouvét

CHU Ste-Justine, Montréal, QC

INTRODUCTION : La ventilation assistée prolongée en période néonatale (VAP) est associée à une morbidité élevée. En préalable à une étude sur les facteurs de risque (FDR) de séquelles respiratoires au décours d'une VAP néonatale qui inclura près de 200 patients sur 10 ans, nous avons mené une étude auprès d'experts pour déterminer quels FdR devraient être étudiés.

MÉTHODE : Nous avons effectué une phase de génération des FdR en relevant les facteurs pertinents dans la littérature, puis en consultant des intensivistes pédiatriques et néonatales du CHU Sainte-Justine. Il leur était demandé d'indiquer l'ensemble des FdR présumés d'une VAP qui se prolongerait au-delà de l'âge de 3 mois d'âge corrigé. Les éléments ont ensuite été évalués selon une échelle de Likert à 4 points (-2, -1, 1 et 2), afin de déterminer les 7 premiers FdR qui pourraient être analysés en multivarié pour un groupe estimé de 70 patients dans le groupe VAP > 3 mois. Il y avait accord si la médiane de cotation était de 1 ou 2, puis détermination du pourcentage de cotation (Cot1-2).

RÉSULTATS : Parmi les 8 experts sollicités, 6 ont répondu à la phase de génération et de sélection. 66 facteurs de risque (42 différents) ont été générés. Lors de la sélection, la majorité des facteurs suggérés avaient un accord (38/42). 18 facteurs avaient un Cot1-2 de 6/6. Tous les facteurs auront une analyse univariée. En excluant les facteurs rares ou évidents, les 7 facteurs privilégiés pour l'analyse multivariée sont : maladie neuromusculaire congénitale, trachéobronchomalacie endoscopique, âge gestationnel, hypoplasie pulmonaire radiologique, ratio SpO₂/FiO₂, pression moyenne, hypertension pulmonaire (septum type II).

CONCLUSION : Nous avons pu identifier 38 FdR potentiels et les 7 principaux facteurs qui permettraient d'identifier précocement les nouveau-nés à risque de VAP. La révision des cas qui ont eu une VAP permettra de mesurer ces FdR et de fournir des hypothèses thérapeutiques, afin de diminuer leur durée de ventilation.

22

PREVIOUS PHYSICIAN DIAGNOSES OF COPD: DOES IT MAKE A DIFFERENCE ON THE IMPACTS AND OUTCOMES OF EXACERBATIONS-LIKE EVENTS?: A CANCELD STUDY

L Labonté¹, P Mancino¹, PZ Li¹, W Tan², J Bourbeau¹

¹CanCOLD research group, McGill University, Montréal, QC;

²University of British Columbia, Vancouver, BC

INTRODUCTION: The global burden of COPD is largely due to its exacerbations. Most of our understanding of these acute respiratory events comes from patients with advanced disease who are treated for their COPD. Yet many people currently living with COPD remain unaware of their condition and never receive a Physician diagnosis. Consequently, they are untreated and likely to experience exacerbations, which may have serious consequences on their health.

OBJECTIVE: Compare in a population-based sample of subjects the impacts of exacerbation-like respiratory events in subjects who reported a previous Physician diagnosis of COPD to those in subjects with unreported COPD.

METHODS: Canadian Cohort Obstructive Lung Disease (CanCOLD) is a longitudinal, multi-center study, 1400 subjects, ≥40 years old, identified by random digit dialling from the general population. Subjects are sex- and age-matched, and grouped: 1) COPD moderate+ (GOLD2+); 2) COPD mild (GOLD1); 3) at risk (ever smoker); 4) healthy (never smoker, no obstruction). An exacerbation questionnaire is administered at baseline and every 3 months to detect changes in respiratory symptoms, medication, work and health service use.

RESULTS: In a preliminary analysis of 376 subjects with COPD who experienced exacerbation-like respiratory events over 12 months, 168 reported having a previous Physician diagnosis of COPD, while 208 did not. Compared to subjects who reported a previous Physician-diagnosis, subjects with unreported COPD had more doctor visits (p=0.002), increased use of bronchodilators (p=0.006) and antibiotics and/or prednisone (p<0.001) as a result of symptom change associated with exacerbation-like respiratory events.

CONCLUSIONS: From a population-sampling based cohort that mirrors the population of COPD patients at large, exacerbation-like respiratory events have significantly more impact on subjects with unreported COPD. This strongly suggests that more thorough testing for COPD is required in the primary care setting.

23 IMPACT OF CORRECTORS AND POTENTIATOR COMBINATIONS ON CF AIRWAY EPITHELIAL REPAIR UNDER INFECTIOUS CONDITIONS

C Bilodeau, M Ruffin, NTN Trinh, É Maillé, E Brochiero
Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de
Montréal (CRCHUM), Montréal, QC

Cystic fibrosis (CF), caused by CFTR mutations, is characterized by bacterial colonization and chronic inflammation leading to a progressive damage of the airway epithelium. Our previous studies revealed a delayed CF airway wound repair, in part due to the basic defect of CFTR, which is partially reverse after CFTR rescue. However, CFTR correction was compromised in the presence of *Pseudomonas aeruginosa* diffusible material (PsaDM) and wound repair was impaired. In order to find the best combination of compounds to improve epithelial repair, we decided to test the impact of correctors and potentiator under non-infectious and infectious conditions.

We evaluated the efficiency of the CFTR correctors (VRT-325, Vx-809) and potentiator (Vx-770) on the early phases of epithelial repair, by performing wound healing experiments on different cell models.

Our results in the absence of infection showed a higher increase in repair rates in cell lines (CuFi-4, CuFi-1) and in CF human primary airway cells treated with combination of a corrector (VRT-325 or Vx-809) and a potentiator (Vx-770) compared to a corrector alone. Unfortunately, in the presence of infection (PsaDM), the beneficial effect of VRT-325 or Vx-809 alone on human primary airway epithelial repair was severely impaired. A significant improvement of wound repair was however observed with the combination of one corrector and one potentiator. Interestingly the combination of all three components (VRT-325, Vx-770, Vx-809) seemed to further enhance the repair rates in the presence of PsaDM.

Altogether, our data first showed that the presence of infectious products affected the ability of CFTR correctors to improve CF airway epithelial repair. However, CFTR functional rescue with CFTR correctors in combination with a potentiator allowed a better restoration of repair rates, even in the presence of infection.

Project supported by Cystic Fibrosis Canada and Biobank of of CRCHUM and RHN of FRQS.

24 IMPACT D'EXOPRODUITS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUR LA FONCTION DU CANAL CFTR DANS LES CELLULES ÉPITHÉLIALES DES VOIES AÉRIENNES

**É Maillé¹, NTN Trinh¹, C Bilodeau¹, M Ruffin¹, M-C Quintal²,
M-Y Desrosiers¹, S Rousseau³, E Brochiero¹**

¹Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de
Montréal (CRCHUM); ²Centre hospitalier Universitaire de Sainte-
Justine; ³Meakins-Christie Laboratories, Department of Medicine,
McGill University, Montreal, QC

La présence d'infections bactériennes à *P.aeruginosa* (PA) dans les voies aériennes est une caractéristique de plusieurs pathologies pulmonaires telles que les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) et la Fibrose Kystique (FK). Cet aspect de ces pathologies a été grandement étudié, mais son rôle sur la fonction du canal CFTR, n'est pas clairement défini. Nous avons donc évalué l'impact d'exoproduits de PA (PSADM), sur l'expression et la fonction de CFTR dans les cellules épithéliales des voies aériennes non Fibrose Kystique ainsi que leurs impact sur la correction du CFTR muté delta-F508 par le VRT-325 dans les cellules épithéliales des voies aériennes Fibrose Kystique. Tout d'abord, nous avons pu constater que la présence de PSADM diminue le courant et l'expression de CFTR dans les cellules épithéliales bronchiques non-FK (CFBE wt) via une augmentation de la vitesse de dégradation et une diminution de la synthèse de la protéine. Dans les cellules épithéliales bronchiques FK (CFBE delta-F508), le PSADM

réduit de façon importante la maturation du CFTR induite par le correcteur VRT-325. Nous avons observé le même effet délétère du PSADM sur la fonction du canal CFTR dans les cellules primaires non- FK ainsi que sur la correction de la fonction du CFTR delta-F508 par le VRT-325 dans les cellules primaires FK. Afin d'identifier plus finement les exoproduits de PA entraînant cet effet, nous avons étudié l'impact de filtrat provenant de souches mutantes de PA et nous avons pu constater que les exoproduits sous le contrôle du quorum sensing LasR semblent grandement impliqués dans la perte de correction et de maturation du CFTR delta-F508 dans les CFBE. En conclusion, la présence de PA affecte la fonction et la correction du canal CFTR, suggérant que l'efficacité des correcteurs de CFTR pourrait être limitée par la présence d'agents infectieux chez les patients FK.

Supporté par : CFC, FRQS-RSR, Banque de tissus respiratoire CRCHUM-RSR

25 LE 17,18-EPETE CIBLE LES VOIES DE SIGNALISATIONS CYTOPLASMIQUES POUR RÉDUIRE L'HYPERREACTIVITÉ INDUITE SUR LES MUSCLES LISSES DES TRACHÉES DES COBAYES

R Khaddaj-Mallat, E Rousseau

Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC

La dérégulation des voies de signalisation (PKC/CPI-17 et Rho kinase) qui modulent la contraction musculaire est connu pour être impliqué dans l'hyperréactivité bronchique (Henry et al., 2005, Morin et al., 2012). Dans les muscles lisses des voies respiratoires, les relations entre les mécanismes inflammatoires et ces voies de régulation ne sont pas claires. Des études récentes ont révélé les effets bénéfiques des dérivés des acides gras polyinsaturés à longue chaîne comme l'acide 17,18-époxyéicosatétraénoïque (17,18-EpETE) pour minimiser les effets de conditions pro-inflammatoires. Le but de l'étude est d'évaluer les effets du 17,18- EpETE sur la réactivité mécanique et les marqueurs inflammatoires dans un modèle d'hyperréactivité trachéal in vitro, utilisant des trachées des cobayes. Les objectifs sont : 1) analyser l'effet du 17,18-EpETE en absence ou en présence des inhibiteurs de PKC (calphostin C) ou de Rho kinase (Y-27632) sur les réponses muscariniques des anneaux de trachées contrôles et en condition pro-inflammatoire. 2) tester l'effet du 17,18-EpETE sur les niveaux d'expression des sous-unités d'AP-1 (c-fos, c-Jun) et sur les niveaux de phosphorylation de NFkB, dans les fractions nucléaires de ces trachées. En condition contrôle, le 17,18-EpETE réduit de 50% la réactivité pharmacomécanique déclenché par 30 nM U-46619. En présence de prétraitement avec 10 ng/ml TNF alpha, l'addition de 300 nM 17,18-EpETE + 100 nM calphostin C ou de 300 nM 17,18-EpETE + 1 µM Y-27632 diminue significativement la tension induite par 1 µM MCh. Les Western blot montrent que le 17,18-EpETE amplifie les effets inhibiteurs de la calphostin C et du Y-27632 sur les niveaux de détection de c-fos, c-Jun et de P-NFkB. Le 17,18-EpETE diminue l'hyperréactivité bronchique via l'activation de voies cytosoliques et nucléaires dans les muscles lisses des trachées de cobayes. Ce type d'éicosanoïde pourrait donc servir de molécule prototypique pour développer de nouveaux agents thérapeutiques.

26 ASTHME ET POLLUTION DE L'AIR

L Tétreault¹, M Doucet², P Gamache², M Fournier³, A Smargiassi¹
¹Université de Montréal, Montréal; ²Institut national de santé
publique du Québec et Université Laval, Québec; ³Direction de la
santé publique de Montréal, Montréal, QC

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants dans les pays industrialisés, en plus d'être responsable d'une part significative des hospitalisations et visites à l'urgence. Au Québec, chez les moins de 13 ans, la prévalence de l'asthme a augmenté depuis dix ans pour atteindre 13% en 2010. Parmi les facteurs de risque associés à l'asthme, on retrouve l'exposition aux polluants de l'air. Divers organismes internationaux ont caractérisé le lien entre l'exposition aux polluants de l'air et l'incidence de l'asthme comme étant probablement causal. L'objectif de cette étude est de produire des indicateurs du fardeau de l'asthme infantile attribuable à la pollution de l'air en utilisant des fonctions de risque conçues pour une population québécoise. Nous avons utilisé une cohorte de naissance formée à partir des données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du

Québec (SISMACQ), à laquelle ont été jumelés des niveaux de polluants de l'air modélisés au code postal des sujets. Les polluants de l'air sélectionnés sont les particules fines (PM_{2.5}), l'ozone (O₃) et le dioxyde d'azote (NO₂). Des analyses de survie (modèles de Cox) ont été utilisées afin de caractériser la relation. Les rapports de risque ajustés d'incidence de l'asthme pour les PM_{2.5}, l'O₃ et le NO₂ sont respectivement 1,23 (IC 99,9%: 1,20-1,26), 1,08 (IC 99,9%: 1,03-1,14) et 1,10 (IC 99,9%: 1,06-1,14) par augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition à la naissance chez les Montréalais. Les associations annuelles dans cette population sont légèrement plus élevées que celles à la naissance (PM_{2.5} 1,23 [IC 99,9%: 1,21-1,26], O₃ 1,19 [IC 99,9%: 1,15-1,23] et NO₂ 1,14 [IC 99,9%: 1,06-1,21]) par augmentation de 10 µg/m³). Ces associations sont similaires à celles rapportées dans la littérature. Les associations nous permettent d'estimer le fardeau de l'asthme infantile attribuable aux polluants de l'air et serviront à développer des indicateurs de surveillance en santé publique.

27

L'EXPRESSION DU CD200 PAR LES MACROPHAGES ALVÉOLAIRES INHIBE L'ACTIVATION DES MASTOCYTES

K Santerre, D Marsolais, E Bissonnette

Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec, Québec, QC

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires causée par l'altération de plusieurs mécanismes dont certains sont encore méconnus. Le CD200, une molécule transmembranaire, joue un rôle important dans la résolution de l'inflammation. Le CD200 est exprimé par une panoplie de cellules dont les macrophages alvéolaires (MA), alors que son récepteur, le CD200R, est exprimé uniquement sur les cellules myéloïdes incluant les mastocytes. L'expression du CD200 sur les MA est augmentée lors d'une exposition allergénique d'un animal normal, et non pas chez l'animal allergique asthmatique. De plus, l'administration de CD200 à des rats allergiques asthmatiques empêche le développement de l'hyperréactivité bronchique. Puisque l'expression du CD200 est augmentée sur MA normaux, l'objectif principal de cette étude est donc de déterminer si les MA inhibent l'activation des mastocytes lors d'une exposition allergénique via le CD200. Les mastocytes provenant d'une lignée cellulaire (RBL 2H3) ont été sensibilisés avec des IgE anti-DNP et mis en présence de MA. La coculture a été stimulée avec l'antigène, le DNP-ovalbumine et les produits de la dégranulation ainsi que l'IL-4 ont été mesurés dans le surnageant. L'anticorps neutralisant contre le CD200R a été utilisé pour confirmer la spécificité de la voie CD200-CD200R. La stimulation allergénique cause une augmentation de la dégranulation et du relâchement d'IL-4 par les mastocytes. La présence des MA inhibe le relâchement de ces 2 types de médiateurs. L'ajout d'un anticorps bloquant le récepteur du CD200, prévient l'inhibition causée par les MA. Nos résultats suggèrent que les MA de rats normaux inhibent l'activation des mastocytes via la voie du CD200/CD200R. D'autres études sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes permettant de réduire la réponse allergique asthmatique par le CD200.

28

STRETCH-INDUCED ATP RELEASE IN RAT ALVEOLAR TYPE II CELLS

JJ Tan, E Brochiero, R Grygorczyk

Centre de recherche du CHUM, Département de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC

Extracellular ATP is an important autocrine/paracrine mediator in the lungs. By binding to cell surface purinergic receptors, it initiates the purinergic signaling cascade, which regulates mucociliary clearance and surfactant secretion. Under physiological conditions, cells may release ATP into the extracellular environment without cell lysis, but this mechanism is poorly understood. Our previous work demonstrated that ATP is released due to mechanical stresses, such as stretch, which also increases intracellular calcium ([Ca²⁺]_i). This study investigates the physiological mechanism of stretch-induced ATP release and [Ca²⁺]_i signaling in pulmonary cells, and the potential involvement of pannexin channels. Rat alveolar type II (ATII) cells are seeded onto a flexible silicone chamber at a low or high confluency. 2-3-day-old primary cells are bathed in luciferin-luciferase (LL) containing DMEM

and subjected to a 1-second stretch of 25-100%. Released ATP is visualized in real-time by imaging ATP-dependent LL bioluminescence with an EMCCD camera and [Ca²⁺]_i by Fura-2 fluorescence imaging. After a stretch, the peak concentration of ATP released from ATII cells varied from 1-5 µM. The number of responding cells was proportional to the extent of stretch. 5-minute pre-treatment with carbenoxolone (CBX, an inhibitor of pannexin) caused a 120-second-delay in ATP response. High-confluency seeding showed more profound ATP responses than low-confluency ones. Also, stretch-induced [Ca²⁺]_i was elevated, with responses proportional to the magnitude of stretch, and was reduced with CBX. Our results show the importance of stretch-induced ATP release in mechano-purinergic signaling in alveoli. Hemichannels may play a role in [Ca²⁺]_i signaling and in Ca²⁺-regulated ATP release. Our study contributes to a better understanding of purinergic signaling and its role in the lungs, which may suggest novel therapeutic approaches for respiratory diseases, such as asthma and COPD. Funded by CIHR.

29

VOIES DE SIGNALISATIONS IMPLIQUÉES DANS LE DÉVELOPPEMENT DU GAIN DE FORCE SE PRODUISANT DURANT L'EXPOSITION À UN TONUS INDUIT PAR UN SPASMOGÈNE

A Lee-Gosselin, M-R Blanchet, D Marsolais, Y Bossé

Université Laval, CRIUCPQ, Québec, QC

INTRODUCTION : L'hyperréactivité bronchique et un tonus élevé du muscle lisse sont deux caractéristiques de l'asthme. Nous avons démontré dans des trachées et dans un modèle murin in vivo qu'un tonus élevé augmente la réactivité bronchique en augmentant la capacité contractile du muscle lisse. Toutefois, la cinétique par laquelle ce phénomène se produit et les voies de signalisation impliquées demeurent à identifier.

OBJECTIFS : 1) Déterminer la cinétique du gain de force induit par un tonus. 2) Identifier les voies de signalisation à l'aide de divers inhibiteurs pharmacologiques et différents inducteurs de tonus.

MÉTHODES : La capacité contractile d'anneaux trachéaux isolés de souris a été mesurée en réponse à une concentration élevée de méthacholine (MCh) (10⁻⁴ M) avec et sans pré-exposition à un tonus induit par la présence continue de ce spasmogène. Le tonus a été induit pendant 3, 5, 10, 20 ou 30 min. Les expériences ont été répétées à 30 min en présence de différents inhibiteurs pharmacologiques: Y-27632, latrunculine B, SP600125, U0126 et SB203580. La capacité contractile du muscle lisse a été mesurée suivant une pré-exposition à un tonus induit par des agents non-physiologiques: orthovanadate de sodium (activateur de la chaîne légère de myosine), phorbol 12,13-dibutyrate (activateur de protéines kinases C), et chlorure de potassium (KCl) (dépolarisateur de la membrane plasmique).

RÉSULTATS : Le gain de force se produisant lors de l'exposition à un tonus débute 10 min après l'introduction de MCh et atteint un plateau après 20 min. Aucun inhibiteur pharmacologique n'a bloqué le gain de force induit par le tonus. Le tonus induit par l'orthovanadate de sodium et le KCl n'ont pas augmenté la capacité contractile du muscle lisse, contrairement au phorbol 12,13-dibutyrate.

CONCLUSION : Nos résultats suggèrent qu'un tonus élevé augmente la capacité contractile du muscle lisse des voies respiratoires en activant des voies de signalisation en amont des récepteurs couplés aux protéines G.

30

RÔLE IMPORTANT DE LA CCL26 DANS L'ÉOSINOPHILIE PULMONAIRE : CORRÉLATION ENTRE LE NIVEAU DE CCL26 ET LE NOMBRE D'ÉOSINOPHILES DANS LES EXPECTORATIONS INDUITES

MC Larose, J Chakir, V Provost, AS Archambault, C Couture,

M Lavolette, N Flamand

Centre de recherche de l'UCPQ, Québec, QC

INTRODUCTION : L'éosinophilie pulmonaire corrèle avec les symptômes et la sévérité de l'asthme. Le recrutement des éosinophiles dépend de facteurs chimiotactiques spécialement la CCL26 qui est principalement sécrétée par les cellules épithéliales bronchiques (CÉB). Nous postulons que la persistance de l'éosinophilie pulmonaire chez les asthmatiques sévères pourrait être causée par la CCL26 produite par les CÉB.

MÉTHODES : Des CÉB et des coupes histologiques provenant de biopsies bronchiques et des expectorations induites ont été obtenues de sujets avec différentes sévérités d'asthme. L'ARNm des chimiokines humaines a été quantifié par qPCR chez des CÉB stimulées ou non avec de l'IL-13. L'expression protéique de la CCL26 a été mesurée par ELISA dans les sur-nageants des CÉB et dans les expectorations induites. Sur les coupes histologiques, le niveau de la CCL26 et le nombre d'éosinophiles ont été évalués par immunohistochimie.

RÉSULTATS : Parmi toutes les chimiokines humaines, seul l'ARNm de la CCL26 est fortement augmenté chez les CÉB stimulées avec l'IL-13. L'expression génique et protéique de la CCL26 augmente avec le temps et elle est plus importante chez les CÉB d'asthmatiques sévères éosinophiliques. D'une part, les analyses immunohistochimiques sur les biopsies bronchiques démontrent un niveau similaire de la CCL26 entre les sujets avec différentes sévérités d'asthme et aucune corrélation entre le niveau de la CCL26 et le nombre d'éosinophiles. D'autre part, dans les expectorations induites, le niveau de la CCL26 corrèle avec le nombre d'éosinophiles chez les asthmatiques.

CONCLUSION : Nos résultats suggèrent que la CCL26 serait importante dans l'asthme sévère et qu'elle induirait le recrutement des éosinophiles vers la lumière bronchique. Puisque l'éosinophilie pulmonaire est une caractéristique majeure de l'asthme sévère, l'inhibition de la production de la CCL26 par les CÉB serait une voie thérapeutique très intéressante dans l'asthme sévère.

31

EXERTIONAL DYSPNEA IN OBESITY: ROLE OF NEURAL RESPIRATORY DRIVE

**K Pham, R Reid, MR Schaeffer, RA Andersen, D Jensen
McGill University, Montréal, QC**

RATIONALE: Obesity is a risk factor for increased activity-related dyspnea, even after adjustment for age, sex, smoking history and FEV1. Nevertheless, the physiological mechanism(s) of increased exertional dyspnea in obesity remains poorly understood. Thus, we compared detailed ventilatory, breathing pattern, operating lung volume, diaphragmatic EMG (EMGdi expressed as a percentage of maximal voluntary EMGdi; EMGdi%max) and perceptual responses to symptom-limited incremental cycle exercise testing between 25 healthy obese (OB) and 25 healthy non-obese (NOB) adults matched for age, sex (15W:10M per group), height and FEV1.

RESULTS: Despite only modest differences when examined in relation to absolute work rate, physiological and perceptual responses (VO₂, ventilation, EMGdi%max, dyspnea intensity) to exercise in OB are magnified when examined in relation to work rate corrected for between- group differences in DXA derived estimates of leg lean mass. Mean values of IC and IRV are consistently higher at rest and at any given absolute VE during exercise in OB vs. NOB. OB show higher drive to breathe (EMGdi%max) and dyspnea intensity at any given mass-specific work rate (MSWR). Diaphragm EMGdi%max-IRV and dyspnea intensity-IRV relationships are both shifted parallel to the left for OB. By contrast, EMGdi%max-VE, dyspnea intensity-VE and dyspnea intensity-EMGdi%max relationships were superimposed throughout much of exercise in OB vs. NOB.

CONCLUSIONS: Mechanical adaptations of the respiratory system, including recruitment of resting IC and IRV, help to preserve the relationship between increasing EMGdi%max and increasing VE during exercise in OB vs. NOB adults. Under these circumstances, the increased perception of dyspnea during exercise in obesity likely reflects the awareness of a relatively higher neural respiratory drive (EMGdi%max) and attendant central corollary discharge.

32

A NEW VIEW ON THE LATCH-STATE IN HUMAN AIRWAY SMOOTH MUSCLE

G Ijpmma, I Kachmar, A-M Lauzon

McGill University, Meakins-Christie Laboratories, Montréal, QC

RATIONALE: The latch-state describes the ability of tonic smooth muscle to maintain force at reduced ATP consumption and crossbridge cycling rate. In animal models this is evidenced by reduced unloaded shortening

velocity (V_{max}), presumably indicative of crossbridge cycling rate, and reduced myosin light chain phosphorylation (pMLC). In this study we aim to assess this phenomenon in human airway smooth muscle (hASM).

METHODS: hASM tissues were dissected from trachea procured from the International Institute for the Advancement of Medicine. Force-velocity curves and pMLC measurements were performed at several time points in multiple prolonged methacholine 10⁻⁶ M contractions. Rat ASM strips were tested with the same protocol. A mathematical model was developed to explain the findings.

RESULTS: Despite a 40% drop in pMLC between the 1st to the 20th min after the peak contraction, hASM V_{max} did not show any change. Conversely, rat ASM V_{max} decreased by 50%. A mathematical model of the cross-bridge cycle, combining strain-dependent ADP affinity of myosin with actin regulated binding of dephosphorylated myosin heads, was capable of reproducing our findings.

CONCLUSION: As our results contradict the classical latch-bridge theory, we suggest an alternative model. We propose that V_{max}, as calculated from standard force-velocity curves, is not indicative of the crossbridge cycling rate during latch. Instead, V_{max} is reduced due to drag caused by dephosphorylated myosin heads binding to actin, with their binding force regulated by actin regulatory proteins and their activation state. The increase in dephosphorylated myosin late in contraction decreases the measured V_{max}, unless its binding force is down-regulated by regulatory proteins. Our modelling further shows that force maintenance can be explained by phosphorylated myosin heads remaining attached to actin in a locked configuration, unable to release ADP because of strain dependence of the ADP affinity of myosin.

33

RÔLE DU CD103 DANS LA MIGRATION DES CELLULES DENDRITIQUES

**J Brassard, E Bernatchez, A Langlois, D Marsolais, M-R Blanchet
Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec, Québec, QC**

INTRODUCTION : L'asthme est une maladie caractérisée par une inflammation pulmonaire en réponse à certains antigènes inoffensifs (allergènes). Ces allergènes sont captés par les cellules dendritiques (DCs) qui migrent aux ganglions en réponse à des chimiokines, telles que le SDF-1 et le CCL19. Certaines DCs expriment le CD103, une molécule d'adhésion jouant un rôle dans la régulation de l'inflammation. Notre laboratoire a démontré que l'inflammation pulmonaire dans l'asthme est augmentée dans les souris Cd103^{-/-}. Cependant, les mécanismes via lesquels le CD103 influence l'inflammation, tels que son rôle dans la migration des DCs, restent inconnus.

MÉTHODES : In vitro, des DCs ont été dérivées de la moelle osseuse de souris WT et Cd103^{-/-}. Le pourcentage de migration de ces DCs en réponse à des doses croissantes de CCL19 et de SDF-1 a été calculé. In vivo, les souris WT et Cd103^{-/-} ont reçu des instillations intranasales (i.n.) de saline ou de l'allergène «House Dust Mite» (HDM) 1 fois par jour durant 5 jours. Au jour 5, elles ont reçu une i.n. d'allergène fluorescent (OVA-APC), 18h après l'i.n., le nombre de DCs ayant capté l'OVA (OVA+) dans le poumon et les ganglions a été évalué par cytométrie de flux.

RÉSULTATS : In vitro, il n'y a pas de différence de migration entre les DCs de souris WT et Cd103^{-/-} en réponse au SDF-1 et au CCL19. In vivo, il n'y a pas de différence de rétention au poumon entre les souris WT et Cd103^{-/-} autant dans le contexte basal qu'inflammatoire. Dans les ganglions en contexte basal, il n'y a pas de différence de migration entre les souris WT et Cd103^{-/-}. Cependant, en contexte inflammatoire, il y a plus de DCs OVA+ dans les ganglions des souris Cd103^{-/-} par rapport aux WT. **CONCLUSION :** Les DCs de souris Cd103^{-/-} n'ont pas de défaut de migration intrinsèque in vitro et en contexte basal in vivo. Toutefois, en contexte inflammatoire in vivo, la différence de migration observée pourrait expliquer le phénotype d'inflammation exacerbée des souris Cd103^{-/-}.

34

LE TRIGGER PNEUMATIQUE EN MODE NAVA : SOLLICITATION DES MUSCLES ACCESSOIRES OU LIMITE TECHNOLOGIQUE?

C Nuncio-Naud¹, S Essouri^{1,2}, F Beaudin¹, P Jouvot¹, G Emeriaud¹
¹Soins intensifs Pédiatriques, CHU Sainte Justine, Université de Montréal, Montréal, QC; ²CHU Kremlin Bicêtre, France

INTRODUCTION : Le mode NAVA permet de délivrer un support ventilatoire synchronisé sur l'activité électrique du diaphragme (AEdi). En pédiatrie, près de 30% des cycles sont déclenchés via le trigger pneumatique lors de la ventilation NAVA. Cette étude vise à comprendre pourquoi le trigger pneumatique peut précéder le signal AEdi et à en évaluer l'impact.

MÉTHODES : Cette étude prospective incluait 14 enfants d'âge médian de 6 (interquartile 2-13) mois en phase de sevrage de la ventilation mécanique. L'AEdi, la pression oesophagienne (Peso), et la pression ventilatoire (Pvent) étaient enregistrées simultanément pendant 30 minutes au moyen d'une sonde gastrique et d'un ballonnet oesophagien, sous 2 modes : en mode NAVA et en mode Aide inspiratoire (AI) en ordre aléatoire, puis après extubation. Les temps inspiratoires sur les 3 signaux étaient identifiés sur 100 cycles dans les 3 conditions.

RÉSULTATS : Dans 15% (5-32) des respirations, l'AEdi survenait après la baisse de Peso, avec un retard de 50 ms, et sans différence entre les 3 périodes ventilatoires. Par rapport aux cycles où l'AEdi précédait la Peso, les cycles où l'AEdi suivait la Peso s'accompagnaient d'une amplitude d'AEdi et d'un swing de Peso similaires. Par contre, l'effort nécessaire au déclenchement du ventilateur était plus grand lorsque l'AEdi était en retard ($p < 0.01$ et 0.04 , en NAVA et en AI, resp.). Une simulation mathématique suggère que le remplacement des complexes QRS dans le traitement du signal AEdi expliquerait un retard d'AEdi dans 13% des cycles avec un délai moyen de 60 ms.

CONCLUSIONS : L'activation du trigger pneumatique en mode NAVA peut s'expliquer en partie par un retard de l'AEdi sur la Peso, constaté dans 15% des cycles ventilatoires chez l'enfant et qui semble concorder avec le remplacement de l'activité électrique cardiaque dans le signal AEdi. Ce délai n'augmente pas le travail effectué lors du cycle, mais le travail généré pour activer le trigger est discrètement augmenté.

35

LES EFFETS DÉLÉTÈRES D'UN TRAITEMENT AU DEXAMÉTHASONE SUR LA RÉPARATION ÉPITHÉLIALE ALVÉOLAIRE IMPLIQUENT UNE MODULATION À LA BAISSÉ DES INTÉGRINES BETA3 ET BETA6

M Pascariu¹, C Chupin², A Dagenais¹, Y Berthiaume¹
¹IRCM; ²CHUM, Montréal, QC

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est caractérisé par une inflammation aiguë et des lésions à l'endothélium et à l'épithélium alvéolaire. Malgré l'amélioration des thérapies, le taux de mortalité demeure élevé (40%). Il existe un débat au sujet de l'utilisation des corticostéroïdes comme traitement du SDRA. Malgré leurs effets anti-inflammatoires, l'impact des corticostéroïdes sur la résolution du SDRA demeure sujet à controverse. L'objectif de nos travaux vise à explorer l'impact des corticostéroïdes sur la réparation épithéliale, un mécanisme essentiel à la résolution du SDRA. Nos travaux antérieurs ont démontré que le dexaméthasone (Dex) inhibe de façon significative la réparation de plaies dans un modèle in vitro de lésions mécaniques sur des cellules épithéliales alvéolaires en culture (Dex = 44.9% vs ctl = 73.1%). Afin d'identifier le mécanisme impliqué, nous avons étudié l'impact du Dex sur des intégrines impliquées dans le processus de migration cellulaire. Le Dex diminue de ~50% l'expression en ARNm de l'intégrine beta3 (Itgb3) et une diminution similaire est observée au niveau protéique pour Itgb3 et l'intégrine beta6 (Itgb6). Il est connu que la PKC module l'expression d'Itgb3. Nous avons trouvé que l'activation pharmacologique des PKC par le PMA (100nM) augmente l'expression de l'ARNm (350%) et de la protéine Itgb3 (650%) alors que son inhibition par GÖ6976 (5µM) les diminue à 50% et 20% respectivement. De plus, nous avons trouvé que le Dex inhibe la phosphorylation de PKC dans les cellules épithéliales alvéolaires. Le dexaméthasone contribuerait à l'aggravement de l'état des patients SDRA en inhibant la réparation de lésions épithéliales et ce, possiblement via l'inhibition des intégrines.

36

MATERNAL OMEGA-3 SUPPLEMENTATION REDUCES APNEA DURATION FOLLOWING BY LCR STIMULATION IN YOUNG RAT PUPS

C Baldy, O Mercier, T Seaborn, K Greffard, P Julien, I Marc, R Kinkead
 CRCHU de Québec, Québec, QC

AIMS: The laryngeal chemoreflex (LCR) is a series of physiological responses activated when fluids or solids come into contact with the laryngeal mucosa to prevent their aspiration into the airways. In adults, the LCR causes coughing and swallowing but in preterm infants, it triggers apneas associated with bradycardias and O₂ desaturations that can be life threatening. Because fatty acids omega-3 benefit brain development, we tested the hypothesis that omega 3 reduces the deleterious cardio-respiratory consequence resulting from LCR stimulation in rat pups.

METHODS: Experiments were performed on rat pups aged between 10 and 11 days old. Pups were raised by mother that were either fed a normal diet (control) or received an omega-3 enriched diet from the day of birth to the day of the experiment. Pups were anesthetized (chloralose 20mg/kg + urethane 1mg/kg) and maintained at 35°C. A tracheotomy was performed below the larynx to place a water filled catheter near the larynx. Breathing was monitored with an EMG electrode on the intercostals muscle. O₂ saturation and heart rate were monitored with pulse oxymetry. Following baseline measurements of cardio-respiratory variables, each pup received 10 µL injection of water near the larynx. This procedure was repeated 3 times with a 5 min recovery period between injections.

RESULTS: By comparison with controls, maternal omega-3 supplementation effectively raised omega 3 levels in the blood and brainstem of the pups. Maternal omega-3 supplementation reduces apnea duration elicited by LCR stimulation by 20%. These data suggest that omega-3 supplementation accelerates development of the brainstem circuits that regulate breathing. Subsequent analyses will evaluate the effect on cardiovascular parameters. These results suggest that maternal omega-3 supplementation may alleviate cardio-respiratory complications associated with neurological immaturity.

37

PROJET « RESSOURCE ÉDUCATIVE EN GMF, VOLET ASTHME » : IMPACT SUR LA CONSOMMATION DE SOINS

ME Boulay¹, G Gauthier², L Battisti^{2,3}, P Côté², V Chabot², D Villeneuve², MF Beauchesne⁴, LP Boulet¹
¹Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec; ²Réseau québécois de l'asthme et de la MPOC Québec; ³Hôpital St-François d'Assise Québec, Québec; ⁴Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, QC

INTRODUCTION : L'éducation en santé respiratoire n'est pas encore suffisamment intégrée aux soins de première ligne. Le RQAM a mené un projet-pilote afin d'offrir un meilleur accès à la spirométrie et à des services éducatifs à la clientèle de cliniques médicales de première ligne aux prises avec ces problèmes.

OBJECTIF : Démontrer un modèle reproductible d'éducation respiratoire en Groupe de Médecine Familiale (GMF) pour les personnes atteintes d'asthme, avec la mise en place de structures qui permettront de réduire la consommation de soins et les coûts associés à celle-ci.

MÉTHODES : Ce projet s'est déroulé dans 6 GMF de la région de Québec. Les patients recrutés devaient soit 1) être un asthmatique consultant lors d'une visite non prévue pour un asthme mal maîtrisé, 2) être une personne chez qui le diagnostic était à confirmer ou 3) être une personne chez qui on voulait évaluer le niveau de gravité de l'asthme. Le projet consistait à offrir un service éducatif et de spirométrie, assuré par une inhalothérapeute-éducatrice « sur place en GMF ». En plus de la visite initiale, des visites de suivis étaient offertes aux 4-6 semaines, 4-6 mois et 1 an. Ces interventions sont issues du Programme d'enseignement aux éducateurs du RQAM.

RÉSULTATS : Les données de 124 asthmatiques adultes (41H/83F) âgés de (moy.±ÉT) 55 ± 18 ans ont été analysées. Pour l'ensemble des patients, le nombre total de visites médicales non planifiées reliées à des problèmes respiratoires est passé de 137 dans l'année précédant la visite initiale à 33 après un an de suivi, le nombre total de visites à l'urgence reliées à l'asthme

est passé de 11 à 10 et le nombre d'hospitalisations de 5 à 4. Le nombre total de traitements par antibiotiques pour infections respiratoires est passé de 112 dans l'année précédant la visite initiale à 33 après un an de suivi et le nombre total de traitements de prednisone de 26 à 8.

CONCLUSION : Les interventions effectuées permettent de réduire la consommation de soins.

38

MODALITÉS ALTERNATIVES D'ENTRAÎNEMENT CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'OBÉSITÉ ET DU SYNDROME D'APNÉE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL

M Croteau¹, I Vivodtzev², F Sérès¹, S Provencher¹, P LeBlanc¹, C Minville¹, A Grangier³, R Tamisier², JL Pépin², F Maltais¹

¹Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, QC; ²Univ Grenoble Alpes, Laboratoire HP2, Inserm U1042; ³Pole Locomotion, Rééducation et Physiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France

INTRODUCTION : Les sujets obèses et porteurs du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) se plaignent régulièrement d'intolérance à l'effort. Nous investiguons des méthodes alternatives, soit avec application de ventilation non-invasive (VNI) ou entraînement des muscles respiratoires.

MÉTHODOLOGIE : Quarante-trois patients SAOS ont fait un entraînement de 12 semaines à raison de 3x/semaine. Ils ont été randomisés parmi 3 groupes faisant un entraînement sur ergocycle débutant à 60% du VO₂pic et augmenté selon la tolérance. Les groupes étaient : l'ergocycle seul, ergocycle avec application de VNI et ergocycle et un entraînement des muscles respiratoires complémentaire. Le test à l'effort consistait en un test maximal sur ergocycle et avec mesure des échanges gazeux.

RÉSULTATS : Le VO₂pic des 43 participants s'est amélioré sans distinction par rapport au groupe en moyenne de 0,206L/min ou 8% (p<0,001). À iso-puissance, la VCO₂ était diminuée après l'entraînement, se traduisant par une diminution du RER (1,17vs1,10). La ventilation était également diminuée de 10L/min et la fréquence cardiaque de 9bpm. Le groupe avec entraînement respiratoire avait une FR similaire à iso-puissance tandis qu'elle était diminuée dans les 2 autres groupes. Les améliorations physiologiques se traduisaient par une perception de l'effort diminuée dans tous les groupes, soit une perception de la dyspnée passant de 7,3 à 5,2 et de la fatigue des jambes de 7,8 à 6,1.

DISCUSSION : Nos résultats suggèrent une amélioration du VO₂pic chez les patients obèses apnéiques après un réentraînement de 3 mois peu importe la modalité d'entraînement. L'augmentation de l'activité physique entraînant cette augmentation du VO₂pic est liée à une amélioration de la mortalité et de plusieurs comorbidités associées au SAOS et à l'obésité. Ces patients devraient être encouragés à faire plus d'activité physique et l'impact cardiovasculaire de ce type de prise en charge doit être investigué sur le long terme.

39

LE CD34 ET LA RÉPARATION DU MUSCLE SQUELETTIQUE DANS LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE

M Pagé, A Langlois, A Porlier, M-E Thériault, A Dubé, D Patoine, F Maltais, M Morissette, R Debigaré, M-R Blanchet
Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, QC

INTRODUCTION : Le CD34, marqueur des cellules satellites (CS) (progéniteurs du muscle squelettique), participe à la régénération du muscle squelettique en permettant la migration de ces cellules vers le site de blessure. Certains patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) démontrent une atrophie musculaire squelettique, en partie causée par une déficience d'activité des CS. En effet, dans la MPOC, ces cellules font preuve de senescence hâtive affectant leur capacité de différenciation. Toutefois, l'effet du stress hypoxique et inflammatoire retrouvé dans la MPOC sur l'expression du CD34 chez les CS et son rôle dans la réponse du muscle squelettique à ces stress sont inconnus.

OBJECTIFS : Vérifier 1) l'effet de l'exposition aux conditions hypoxiques et inflammatoires sur l'expression du CD34 chez les CS et 2) le rôle du

CD34 dans la réponse du muscle squelettique aux conditions hypoxiques.

MÉTHODES : L'expression de l'ARNm du CD34 a été détectée en qPCR chez 1) des cultures de C2C12 exposées à des conditions hypoxiques (1% O₂) ou inflammatoires (TNF) et 2) des gastrocnémus de souris exposées à des conditions hypoxiques en continue (10% O₂) pendant 2 jours. Le poids total, la masse maigre et le poids des muscles ont été comparés entre les souris Cd34^{-/-} et leurs contrôles wild type (wt).

RÉSULTATS : Les résultats montrent que l'exposition aux conditions hypoxiques et inflammatoires augmente le niveau d'expression du CD34 chez les C2C12. Par contre, on observe une diminution importante du niveau de CD34 dans les gastrocnémus de souris wt exposées pendant 2 jours à l'hypoxie. De plus, les souris Cd34^{-/-} perdent significativement plus de poids total et de masse musculaire après 2 jours d'exposition à l'hypoxie.

CONCLUSION : Les résultats suggèrent que l'augmentation de l'expression du CD34 serait importante pour la conservation de la masse musculaire en réponse à l'hypoxie et ainsi pourrait jouer un rôle dans le développement de l'atrophie musculaire dans la MPOC.

40

THE PSEUDOMONAS AERUGINOSA INTERNATIONAL CONSORTIUM: THE 1000 GENOMES PROJECT

I Kukavica-Ibrulj¹, J Jeukens¹, B Boyle¹, J Laroche¹, M-J Dupont¹, J Fothergill², M Moore², G Winsor³, J Turton⁴, S Heeb⁵, H Naghra⁵, J McKeown⁵, M Camara⁵, P Williams⁵, S Aaron⁶, D Nguyen⁷, S Rousseau⁷, K Dewar⁷, S Bell⁸, K Grimwood⁸, T Kidd⁸, P Rainey⁹, A Stephenson¹⁰, A Cantin¹¹, F Malouin¹¹, S Lewenza¹², J Harrison¹², JL Burns¹³, G Perron¹⁴, E Deziel¹⁵, JS Lam¹⁶, R Hancock¹⁷, C Winstanley², N Tucker¹⁸, P Santos¹⁹, I Lamont²⁰, S Wingard Thrane²¹, L Jelsbak²¹, J Milot²², F Brinkman³, RC Levesque¹

¹Institute for integrative and systems biology (IBIS), Université Laval, Québec, QC; ²University of Liverpool, Liverpool, UK; ³Simon Fraser University, Vancouver, BC; ⁴Public Health England, London, UK; ⁵University of Nottingham, Nottingham, UK; ⁶Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON; ⁷McGill University, Montreal, QC; ⁸University of Queensland, Queensland, Australia; ⁹Massey University, Palmerston North, New Zealand; ¹⁰St Michael's Hospital, Toronto, ON; ¹¹Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC; ¹²University of Calgary, Calgary, AB; ¹³Washington University, School of Medicine, Seattle, WA, USA; ¹⁴University of Ottawa, Ottawa, ON; ¹⁵INRS Institut Armand Frappier, Laval, QC; ¹⁶Guelph University, Guelph, ON; ¹⁷University of British Columbia, Vancouver, BC; ¹⁸University of Strathclyde, Glasgow, Scotland; ¹⁹University of Minho, Guimaraes, Portugal; ²⁰University of Otago, Dunedin, New Zealand; ²¹Technical University of Denmark, Lyngby, Denmark; ²²CHUQ, Université Laval, Québec, QC

The *P. aeruginosa* international consortium 1000 genomes project is producing an extensive collection of genomes from a single species for studying genome evolution, comparative genomics of antibiotic resistance and virulence genes by cataloguing SNPs, indels and genome rearrangements. Given the potential link between environmental strains and evolution towards infection by *P. aeruginosa* in humans and animals, we need to better understand the role of environmental strains in genome evolution, how patients become infected and identify prognostic markers for better evidence-based decisions on patient care. We are sequencing the genomes of more than 500 *P. aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients and 500 strains from other human, animal infections and environmental strains. We created a strain database combining basic information including, date of isolation, geographical origin, clinical details, phenotypic data and sequencing information. We have selected more than 1000 *P. aeruginosa* isolates in order to represent maximum genomic diversity by sampling geographic origin, VNTR/AT typing, host, in vitro phenotype and in vivo behaviours. High quality draft genome sequencing is performed using Illumina MiSeq systems with 300 bp paired-end libraries for coverage of ~40 X, followed by genome assembly using an integrated A5 pipeline. Priority genomes will be annotated to generate complete genome assemblies and implemented to Pseudomonas.com for a standardized high throughput comparative genomics annotation and easy access to data for clinical applications. We constructed International Pseudo Consortium

Database for clinical exploitation of genomics data which will be supportive to CF patients; molecular epidemiology for surveillance and outbreak investigation in cystic fibrosis. This project has the potential for future genotypic antimicrobial susceptibility testing for *P. aeruginosa*, as well as the identification of novel therapeutic targets and prognostic markers.

41

L'IMPORTANCE DU CD103 DANS LA RÉGULATION DE L'INFLAMMATION PULMONAIRE

E Bernatchez, J Brassard, A Langlois, MR Blanchet
Institut Universitaire en cardiologie et pneumologie de Québec, Québec, QC

INTRODUCTION : Les mécanismes de régulation de l'inflammation pulmonaire sont peu connus. Le CD103 est une molécule d'adhésion exprimée par les cellules dendritiques (DCs) et les lymphocytes T et a été associée à la régulation de l'inflammation dans les intestins. Toutefois, le rôle de l'expression du CD103 dans la régulation de l'inflammation dans l'asthme est encore inconnu.

MÉTHODES : L'asthme expérimental a été induit chez des souris C57Bl/6 (wild-type; WT) et Cd103^{-/-} via instillation intranasale d'extrait d'acarien (House Dust Mite; HDM) une fois par jour pendant 10 jours. Les souris ont été euthanasiées soit en phase aiguë d'inflammation ou en phase de résolution. Les lavages broncho-alvéolaires (LBA) et le poumon ont été récoltés. L'expression du CD103 a été analysée par cytométrie de flux et la sévérité de l'inflammation a été analysée via les comptes totaux et différentiels des LBA.

RÉSULTATS : Le nombre de DCs CD103⁺ et de lymphocytes T CD4⁺ CD103⁺ est augmenté chez les souris WT exposées au HDM, et ce, autant en phase aiguë que de résolution. De plus, en phase aiguë, les souris Cd103^{-/-} ont un nombre de cellules inflammatoires augmenté dans les LBA après exposition au HDM comparativement aux souris WT (cellules totales: $1.0 \times 10^6 \pm 4.9 \times 10^5$ chez les souris WT vs $1.9 \times 10^6 \pm 4.5 \times 10^5$ chez les souris Cd103^{-/-}; $p = 0.03$ $n = 4-5$ souris/groupe). In vitro, les résultats préliminaires suggèrent que l'exacerbation de l'inflammation chez les souris Cd103^{-/-} n'est pas causée par une migration accrue de leurs DCs dans les ganglions lymphatiques. Finalement, nos résultats suggèrent que la résolution de l'inflammation est initiée plus tardivement chez les souris Cd103^{-/-}.

CONCLUSION : L'expression du CD103 est importante dans la régulation de l'inflammation pulmonaire dans l'asthme expérimental en réponse au HDM en permettant l'initiation de la résolution de l'inflammation.

42

DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE EXPÉRIMENTAL MURIN POUR L'ÉTUDE DES DIFFÉRENCES SEXUELLES RELIÉES À LA DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE DU NOUVEAU-NÉ

C Sallon, D Soulet, PR Provost, Y Tremblay
Centre de recherche du CHU de Québec, Québec, QC

Les grands prématurés naissent de plus en plus pré-terme, et par conséquent nécessitent plusieurs interventions néonatales, notamment, l'administration de surfactant exogène jumelée à différents protocoles de ventilation. Ces traitements sauvent des vies mais ne sont pas sans conséquence pulmonaire. Notamment dans le cas de la très grande prématurité nous assistons à une nouvelle forme de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) caractérisée par une simplification alvéolaire. Les rapports cliniques montrent une différence associée au sexe biologique avec un plus grand indice de DBP chez les nouveau-nés masculins. L'objectif de cette étude est de démontrer qu'une différence sexuelle existe chez un modèle animal DBP par une analyse morphométrique automatisée afin d'étudier cette différence sexuelle et ses conséquences sur le devenir alvéolaire. Pour atteindre notre objectif, nous avons exposé des nouveau-nés souris avant le début de l'alvéolisation à différentes doses d'oxygène entre 50 et 80%, ce qui est un modèle reconnu de DBP. Nous avons fait varier les paramètres expérimentaux tels que la concentration d'oxygène (50, 60 et 80%), le temps d'exposition à l'hyperoxygénation (PND 1 à PND 4, PND 3 à PND 6 et PND 4 à PND 9; PND : post-natal day), et le moment du sacrifice après hyperoxygénation (PND 6, PND 9 et PND 14) afin de déterminer les conditions donnant la plus grande différence sexuelle pour certains paramètres morphométriques. Ces paramètres morphométriques ont été mesurés de

façon totalement automatisée grâce à un outil informatique unique que nous avons développé en laboratoire. Nous observons une différence sexuelle chez un modèle murin DBP (80% d'oxygène de PND1 à PND 4 et sacrifice à PND9) grâce à notre logiciel d'analyse morphométrique pulmonaire automatisée à haut débit et haute résolution. Le but à plus long terme de cette étude est d'expliquer l'origine de la différence sexuelle reliée à la DBP afin de trouver de nouvelles cibles pour un traitement.

43

INFLUENCE DES ANDROGÈNES SUR LE PROFIL D'EXPRESSION DES MICROARNs : MODÈLE DU SYNDROME DE LA DÉTRESSE RESPIRATOIRE (SDR) DU NOUVEAU-NÉ

W Bouhaddioui, M Hamel-Auger, P Provost, Y Tremblay
Centre de recherche du CHU de Québec, département de santé périnatale et santé de l'enfant – CRBR, Québec, QC

OBJECTIF : Les bébés nés prématurés ont 60% de risque de développer le SDR. La cause majeure de cette pathologie est un retard dans la synthèse et libération du surfactant par les cellules épithéliales de Type 2 (PTII). Il a été démontré que les androgènes présents dans le poumon retardent la maturation pulmonaire et la production du surfactant. Également les microARNs jouent un rôle important dans le développement pulmonaire. Le but de ce projet est d'analyser l'effet des androgènes sur l'expression des microARNs pulmonaires pendant la transition du stade canaliculaire au stade sacculaire. Actuellement, il existe peu de données à propos de l'implication des microARNs dans le SDR.

MÉTHODES : Deux groupes de souris Balb/c gestantes ont été traités au flutamide ou au véhicule, les foetus ont été prélevés aux âges gestationnels 17 et 18. Le profil d'expression des microARNs a été étudié par micro-puces à ADN. L'expression de certains microARNs a été confirmée par qPCR et la stabilité de cinq gènes de normalisation a été étudiée dans les différentes conditions de traitement.

RÉSULTATS : L'analyse des résultats a montré une différence dans le profil d'expression de certains micro-ARNs, cette différence est flutamide dépendante et âge gestationnel dépendant. Des gènes impliqués dans la différenciation des PTII ainsi que les micro-ARNs correspondants montrent un profil d'expression différent en présence de flutamide.

CONCLUSION : Les résultats obtenus supportent le rôle important des androgènes dans la régulation des micro-ARNs ainsi que leurs gènes cibles impliqués dans le développement du syndrome de détresse respiratoire chez les bébés nés prématurés.

44

LE CD34 DANS LA CONTRACTILITÉ DU MUSCLE LISSE DANS L'ASTHME

K Lortie¹, A Langlois¹, M-J Beaulieu¹, D Patoine¹, Y Bossé¹, K McNagny², M-R Blanchet¹

¹CRIUCPQ, Québec, QC; ²The Biomedical Research Centre, University of British Columbia, Vancouver, BC

INTRODUCTION : Les mécanismes de l'hyperréactivité bronchique (HB) associés à l'asthme allergique sont méconnus. On sait qu'un remodelage du muscle lisse bronchique entraîne une bronchoconstriction exagérée. Dans un modèle murin à l'ovalbumine, on observe une HB chez les WT en réponse à l'allergène alors que les souris Cd34^{-/-} ont moins de réactivité en réponse à l'allergène que les souris Cd34^{-/-} naïves. Comme le CD34 est exprimé chez les précurseurs des myofibroblastes, nous avons étudié son expression et sa possible implication dans la contractilité du muscle lisse.

OBJECTIFS : Nos objectifs étaient de vérifier 1) l'expression du CD34 à la surface des cellules musculaires lisses (CML) trachéales, 2) le rôle de l'expression du CD34 dans la contractilité ex-vivo du muscle lisse trachéal et 3) l'impact du CD34 sur la résistance pulmonaire.

MÉTHODES : L'expression du CD34 a été vérifiée par qPCR chez des cultures primaires de CML trachéales de souris. La colocalisation du CD34 et du muscle lisse a été effectuée par immunofluorescence. Un modèle murin (WT et Cd34^{-/-}) d'asthme allergique au House Dust Mite (HDM) avec remodelage (3 instillations/semaines sur 5 semaines) a été utilisé. La contractilité du muscle lisse a été mesurée en bains d'organes et par mobilisation de Ca²⁺. La résistance pulmonaire à la métacholine a été mesurée à l'aide du Flexivent.

RÉSULTATS : Il y a présence d'ARNm du CD34 chez les CML cultivées en prolifération. Toutefois, il n'y a pas de colocalisation entre le muscle lisse mature et le CD34. De façon intéressante, les trachées de souris Cd34^{-/-} ont démontré une capacité contractile ex-vivo plus élevée que les trachées de souris WT, indépendante de la mobilisation de calcium. Finalement, on a confirmé une perte de réactivité chez les souris Cd34^{-/-} exposées au HDM de façon chronique.

CONCLUSION : Le rôle exact du CD34 dans la réactivité in vivo reste toujours à être élucidé, mais cette molécule joue sans doute un rôle important dans ce phénomène.

45

L'AIR : UN NOUVEAU MODE DE TRANSMISSION POUR LES NOROVIRUS

L Bonifait¹, R Charlebois¹, A Vimont², N Turgen¹, M Veillette¹, Y Longtin³, J Jean², C Duchaine¹

¹Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie; ²Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels, Université Laval, Québec, QC; ³Lady Davis Institute of Medical Research at the Jewish General Hospital, Université McGill, Montréal, QC

Les norovirus sont des virus à ARN simple brin, non enveloppés, appartenant à la famille des Caliciviridae. Plus de 50% des gastroentérites chez l'homme seraient causées par les norovirus, principalement des génotypes I et II. Les infections se traduisent généralement par des diarrhées et des vomissements soudains. Les norovirus peuvent infecter les humains de plusieurs manières: 1) par contact direct avec une personne infectée, 2) par contact direct avec des matières fécales ou avec des gouttelettes de vomissures de personnes infectées et 3) par contact indirect avec des aliments ou des surfaces contaminés. Bien que les norovirus soient des agents pathogènes intestinaux, les vomissements et les diarrhées sont propices à produire des aérosols qui pourraient être inhalés et déglutis. L'objectif de ce projet était d'étudier la présence de norovirus GI dans l'air pendant une épidémie de gastroentérite dans différents centres de soins. Dans ce but, 48 échantillons d'air ont été prélevés dans 8 centres. La résistance au stress de l'aérosolisation et de l'échantillonnage des bioaérosols de norovirus a également été étudiée in vitro en utilisant un modèle de norovirus murin MNV-1. Les auteurs ont constaté pour la première fois la présence dans l'air des bioaérosols de norovirus dans 75% des centres de soins. Précisément, la présence dans l'air des bioaérosols de norovirus a été démontrée dans 54% des chambres de patients symptomatiques, 25% des couloirs des centres de soins infectés et dans 33% des postes d'infirmières échantillonnées. La dose infectieuse de ce virus étant très faible, les doses détectées dans l'air pourraient être suffisamment élevées pour engendrer la maladie. De plus les auteurs ont démontré la résistance du norovirus aux stress induits par l'aérosolisation et l'échantillonnage. Ainsi la détection des norovirus dans l'air suggère une voie de transmission supplémentaire à ne pas négliger dans la lutte contre la propagation des virus de gastroentérite.

46

LE RÔLE DE MIR-1 ET DE MIR-206 DANS LES MUSCLES LOCOMOTEURS DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE

A Porlier, A Dubé, D Patoine, R Debigaré, F Maltais

Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

INTRODUCTION : La dysfonction des muscles locomoteurs contribue à l'intolérance à l'exercice dans la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). L'angiogenèse et la myogenèse semblent être modifiées dans les muscles locomoteurs des patients atteints d'une MPOC. Ces changements entraînent une dysfonction des muscles locomoteurs et pourraient être causés par une modification dans l'expression d'un microARN (miR). Le rôle des miR est d'inhiber la synthèse des protéines. MiR-1 et miR-206 seraient impliqués dans la régulation de VEGF-A, un facteur de croissance reliée à l'angiogenèse et celle d'IGF-1 et d'HDAC4, deux protéines impliquées dans la régulation de la myogenèse. Nous émettons l'hypothèse que les niveaux de miR-1 et miR-206 augmentent avec le stade de la maladie ayant pour effet de

modifier la régulation de l'angiogenèse et de la myogenèse.

OBJECTIFS : Mesurer les niveaux de miR-1, miR-206, de VEGF-A, d'IGF-1 et d'HDAC4 à partir de biopsies musculaires faites dans le vastus lateralis de sujets ayant ou non une MPOC.

MÉTHODES : Une biopsie musculaire du vastus lateralis a été obtenue chez les patients ayant une MPOC GOLD I (n = 27), GOLD II-III (n = 9) et des témoins ex-fumeurs (n=13). Les niveaux de miR-1, miR-206 et l'ARNm de VEGF-A, d'IGF-1 et d'HDAC4 ont été mesurés par RT-qPCR.

RÉSULTATS : Les niveaux de miR-1 et de miR-206 sont diminués de 69% (p < 0.001) et de 40% (p = 0.004) dans le vastus lateralis de patients ayant une MPOC GOLD I comparativement aux patients ayant une MPOC GOLD II-III. Le niveau de miR-1 est négativement associé au niveau d'ARNm de VEGF-A (r = -0.467; p < 0.001).

CONCLUSION : Les niveaux d'expression de miR-1 et miR-206 suggèrent que des changements dans la régulation de l'angiogenèse et de la myogenèse peuvent apparaître de façon précoce dans la maladie. Ces miR seront caractérisés dans un modèle de culture de cellules primaires afin de mieux comprendre leur rôle sur l'angiogenèse et la myogenèse dans la MPOC.

47

RÔLE DES COMPOSANTS NON-CELLULAIRES DANS LA RÉPONSE ALLERGÉNIQUE RETARDÉE

M-E Côté, M-E Boulet, LP Boulet

Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

INTRODUCTION : Le modèle de bronchoprovocation allergénique (BPA) a permis de mieux comprendre les mécanismes de développement des réactions allergiques chez des sujets asthmatiques. Dans l'asthme, la transsudation plasmatique permet l'entrée de plasma dans la lamina propria et la lumière bronchique suite à l'inflammation des voies aériennes. Ce phénomène est cependant encore mal étudié dans la réponse allergénique.

OBJECTIF : Mesurer la concentration de marqueurs de transsudation plasmatique suite à une BPA. Méthodes : Vingt sujets avec asthme léger (9F/11H), utilisant un bronchodilatateur au besoin et âgés de (moyenne ± ÉT) 35±14 ans ont subi une BPA induisant une réponse asthmatique immédiate et retardée. Une expectoration induite a été obtenue à la visite initiale (pré) ainsi qu'à 7h et 24h post provocation. L'alpha 2-macroglobuline (A2M), la tryptase et le fibrinogène ont été dosés par méthode ELISA dans le surnageant d'expectoration.

RÉSULTATS : Une augmentation significative des concentrations d'A2M (pré : 3866±3955, 7h : 5130±4560 et 24h : 6123±6287 µg/ml, p=0.01) et de tryptase (pré : 3405±1088, 7h : 4015±1582 et 24h : 4177±1293 pg/ml, p=0.04) a été observée 7h et 24h post-BPA comparativement aux valeurs pré-BPA. Aucune différence significative n'a été observée dans la concentration de fibrinogène (pré : 434±489, 7h : 442±547 et 24h : 490±608 µg/ml, p=0.26) entre les différents temps.

CONCLUSION : Nous avons observé une augmentation des concentrations de protéines plasmatiques dans la lumière bronchique lors de la réponse allergénique retardée. La transsudation plasmatique observée lors de la réponse retardée pourrait jouer un rôle dans la détérioration de l'asthme suite à une exposition allergénique.

48

MODULATION DE LA RÉPONSE AUX ANALOGUES DE LA SPHINGOSINE CHEZ LES FIBROBLASTES PULMONAIRES PRIMAIRES

V Perreault-Vallières, A-M Lemay, C-A Huppé, P Joubert, G Dion, D Marsolais

Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

PROBLÉMATIQUE : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie sévère caractérisée par de la toux et une dyspnée progressive menant éventuellement au décès. Les fibroblastes pulmonaires de patients atteints de FPI démontrent des altérations phénotypiques comparativement aux fibroblastes normaux. La sphingosine-1-phosphate (S1P) est un phospholipide bioactif ayant des effets pléiotropiques, modulant plusieurs aspects de la biologie des fibroblastes, dont la différenciation en

myofibroblastes. Notre hypothèse est qu'une dérégulation de la voie de signalisation de la SIP pourrait expliquer certaines des altérations phénotypiques observées chez les fibroblastes dans la FPI.

MÉTHODES : Une lignée primaire de fibroblastes pulmonaires provenant d'un patient atteint de FPI et trois lignées primaires de fibroblastes pulmonaires provenant de parenchyme pulmonaire sain dans le cadre d'une résection chirurgicale pour un cancer ont été stimulées avec du transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) (1 ng/ml) ainsi qu'avec différents analogues de la sphingosine (FTY720, FTY720-P, AAL-R, AAL-S et AFD-R) (1 μ M) pendant 72 heures. Suite à la stimulation, l'expression du marqueur de différenciation en myofibroblastes α -smooth-muscle-actin (α -SMA) a été évaluée par cytométrie de flux.

RÉSULTATS : Nous avons observé une diminution significative du pourcentage de fibroblastes pulmonaires exprimant le marqueur de différenciation α -SMA suite à un traitement simultané avec du TGF- β 1 et les analogues FTY720, FTY720-P, AAL-R et AAL-S chez les cellules obtenues du parenchyme sain. Cette diminution n'est pas significative chez les fibroblastes pulmonaires obtenus du patient atteint de FPI.

CONCLUSION : Nos résultats préliminaires supportent une dérégulation de la voie de la SIP chez les fibroblastes pulmonaires dans la FPI. De plus, le mécanisme impliqué dans la diminution de la différenciation chez les fibroblastes pulmonaires non-FPI semble être indépendant des récepteurs de la SIP.

49

ÉTUDE PANGÉNOMIQUE DES GÈNES EXPRIMÉS PAR LES CELLULES ÉPITHÉLIALES PULMONAIRES EN RÉPONSE À UNE INFECTION PAR PSEUDOMONAS AERUGINOSA

G Martel, S Rousseau

Université McGill, Montréal, QC

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique causée par la mutation du gène du régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR). La perte de l'activité de CFTR amène une hypersécrétion de mucus, une inflammation excessive du tissu pulmonaire, une diminution de la capacité pulmonaire ainsi qu'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* (Psa). Notre groupe a montré que la perte de CFTR amplifie la réponse immunitaire des cellules épithéliales pulmonaires (AEC) lors de l'incubation avec du matériel diffusible de Psa (PsaDM). Cette augmentation est causée par l'hyperactivation de la voie des MAP kinases, causant une hausse de la production des cytokines. Nous avons démontré le rôle central de la kinase TPL2 dans le mécanisme d'activation lors de stimulation des ACE FK et non-FK par PsaDM. De plus, dans la FK, l'activation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) contribue à l'hyper-activation de la voie des MAPK et pourrait conduire à l'inflammation pulmonaire excessive des patients FK. L'activation de ERK1/2 est un événement majeur lors de la stimulation des AEC par PsaDM et les effets globaux de la stimulation sur cette voie sont encore mal compris. Nous avons examiné le profil d'expression génique de cellules non-FK à l'aide de la puce GeneChip Human Transcriptome Array 2.0 (Affimetrix). Des cellules non-FK ont été pré-traitées ou non avec des inhibiteurs de la voie TLR-ERK1/2, puis exposées au PsaDM. Le traitement par PsaDM module l'expression de 170 gènes au seuil ± 1.5 . La chemokine CCL20 et le récepteur NR4A2 comptent parmi les 10 gènes les plus induits. De plus, l'augmentation en réponse à PsaDM est plus importante dans les cellules FK que non-FK. Nos résultats suggèrent que l'induction des gènes suite à l'exposition à PsaDM est beaucoup plus complexe qu'initialement imaginer et que générer un portrait précis du profil d'expression génique est essentiel à la compréhension de la réponse des cellules face à *Pseudomonas aeruginosa*.

50

DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DU QUESTIONNAIRE DE CONNAISSANCES SUR L'ASTHME DESTINÉ AUX PATIENTS ADULTES (QCA-PA)

D Beaurivage¹, M-E Boulay¹, L Ringuette¹, É Frenette², LP Boulet¹

¹Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec;

²Faculté des sciences de l'éducation, Département des fondements et pratiques en éducation, Université Laval, Québec, QC

INTRODUCTION : L'asthme est une maladie souvent mal contrôlée et ce mauvais contrôle semble souvent attribuable à une mauvaise connaissance de la maladie. De plus, l'évaluation des connaissances des patients permet aux professionnels de la santé d'orienter leurs interventions. Cependant, peu d'outils d'évaluation des connaissances en français ont été validés, et ceux qui le sont s'avèrent souvent complexes ou destinés à des populations précises.

BUT : Développer un Questionnaire de Connaissances sur l'Asthme destiné aux Patients Adultes (QCA-PA) en français, valide, fiable, simple et généralisable.

MÉTHODES : Le QCA-PA a été développé et validé suivant les étapes d'élaboration de questionnaire proposées par DeVellis, soit (1) revue de littérature, (2) génération d'items, (3) sélection d'un format de mesure, (4) validité apparente et de contenu, (5) pré-test, (6) analyses d'items et de fiabilité, (7) analyses de validité. La version finale du QCA-PA a été validée auprès de 101 asthmatiques âgés de 19 à 73 ans lors de trois rencontres, incluant une session d'éducation. Elle comporte 54 items répartis en quatre thèmes (biomédical, facteurs déclenchants, diagnostic et contrôle, et traitements) suivant les lignes directrices internationales sur l'asthme.

RÉSULTATS : Une première série d'analyses démontre que le QCA-PA présente une cohérence interne acceptable, tant avant (TO : KR20=0,78) qu'après la session d'éducation (T3 : KR20=0,71). Les scores moyens augmentent avec l'éducation (pré : 40,7, post : 45,7 p<0,05), montrant la sensibilité au changement de l'outil. Sa fiabilité est, de plus, attestée par le coefficient de corrélation intra-classes ($r=0,78$ p<0,05) à deux temps de mesure avant l'enseignement.

CONCLUSION : Nous avons développé et validé un nouveau questionnaire de connaissances sur l'asthme destiné aux patients adultes, en français et conforme aux lignes directrices nationales et internationales.

51

ÉTUDE DE L'INFECTIVITÉ ET DE LA TRANSMISSION AÉRIENNE DE DIFFÉRENTES SOUCHES DE VIRUS INFLUENZA

M-J Toulouse¹, D Verreault^{2,3}, N Turgeon³, C Rhéaume¹,

M-È Hamelin¹, C Duchaine³, G Boivin¹

¹Centre de recherche en infectiologie du CHUL et Université Laval,

Québec, QC; ²Université de Toronto, Toronto, ON; ³Centre de

recherche de l'IUCPQ et université Laval, Québec, QC

INTRODUCTION : Les virus influenza sont responsables d'importantes maladies respiratoires chez les adultes et les enfants dans le monde. La contribution de la transmission des virus influenza dans l'air sous forme de gouttelettes et d'aérosols demeure controversée et peu de données concernant la préservation de leur infectivité à l'état d'aérosols sont disponibles.

MÉTHODES : Différentes souches de virus influenza A et B, pandémiques ou saisonnières et sensibles ou résistantes aux antiviraux, seront aérosolisées dans une chambre GenaMini (SCL Medtech Inc.) en utilisant un atomiseur (modèle 9302, TSI Inc.). Des prélèvements d'air seront effectués à l'aide du SKC BioSampler (SKC Inc.). Les contenus de l'atomiseur et de l'échantillonneur seront titrés sur des cellules MDCK alpha 2-6 et quantifiés par RT-PCR en temps réel. Des ratios d'infectivité/génome équivalent seront calculés et comparés pour déterminer la préservation de l'infectivité des différentes souches suite à leur aérosolisation et échantillonnage.

Un système de trois chambres reliées entre elles permettra l'étude de la transmission chez les furets de virus influenza A pandémiques, sensibles ou résistants aux antiviraux, sous forme de gouttelettes et d'aérosols ou d'aérosols seulement. Des lavages intra-nasaux pour la titration virale, la prise de la température et la pesée des furets seront effectués quotidiennement. La réponse immunitaire de mêmes que les titres viraux et l'inflammatoire pulmonaire seront étudiés. L'échantillonnage de l'air avec un cyclone à deux

étages (NIOSH) permettra d'évaluer la concentration et la distribution de taille des particules. Des ratios d'infectivité/génome équivalent seront calculés pour les différentes tailles de particules et comparés entre les souches. **RÉSULTATS :** Ce projet permettra une meilleure compréhension de la contribution de la transmission aérienne pour différentes souches de virus influenza et l'identification du risque infectieux qu'elles représentent.

52

LES BIOAÉROSOLS EN LABORATOIRE

D Verreault¹, C Duchaine², S Mubareka¹

¹University of Toronto, Sunnybrook Health Sciences Centre and Research Institute, Toronto, ON; ²Université Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC

Des matières biologiques incluant des bactéries, des virus et des toxines peuvent se retrouver sous forme d'aérosols soit naturellement ou par des actes intentionnels ou accidentels. Afin de mieux comprendre les effets potentiels de ces bioaérosols sur la santé humaine et animale, il est important d'être en mesure de les étudier en milieu contrôlé. Les chambres de nébulisation font partie des outils essentiels pour étudier les bioaérosols en laboratoire. Malgré la disponibilité commerciale de plusieurs types de chambres d'aérosols, il est souvent nécessaire de les fabriquer sur mesure en fonction des projets prévus. La conception des chambres doit tenir compte de la nature des agents infectieux à l'étude, des sources d'aérosols, des conditions environnementales à contrôler, des débits d'air, des échantillonneurs d'air, des appareils servant à la caractérisation des aérosols et de plusieurs autres facteurs. Les études impliquant l'utilisation d'animaux nécessitent, en plus, des chambres adaptées aux espèces animales à l'étude, aux temps et aux voies d'exposition. Des concepts de chambres d'aérosols commerciales et de chambres sur mesure sont présentés.

53

BRONCHIAL SMOOTH MUSCLE HYPERCONTRACTILITY IN THE PERIPHERAL AIRWAYS OF THE HORSE WITH HEAVES, AN IN VIVO MODEL OF ASTHMA

O Matusovsky¹, I Kachmar¹, G Ijpm¹, N Zitouni¹, G Bates¹, J-P Lavoie², A-M Lauzon¹

¹McGill University, Meakins-Christie Laboratories; ²University of Montreal, Montreal, QC

Asthma is an inflammatory disease of the airways characterized by airway hyperresponsiveness, an exaggerated bronchoconstrictive response of airway smooth muscle (ASM) to stimuli. However, whether asthmatic ASM is mechanically different from non-asthmatic ASM is still unclear. Most studies so far have been performed on the trachealis muscle but it might not be representative of smooth muscle in the more peripheral airways. Thus, we addressed this question in an equine model of asthma (horse with heaves) and compared the trachealis (TSM) and peripheral bronchial (BSM) airway smooth muscle mechanics. Muscle strips from de-epithelialized TSM and BSM (less than 10 mm in diameter) were mounted horizontally in an experimental chamber between a length controller and a force transducer (Aurora Scientific Inc.). Maximal velocity of shortening (V_{max}), methacholine dose response and stress were measured. We found no difference in V_{max} between TSM from control horses and horses with heaves (0.124 ± 0.01 vs. 0.119 ± 0.01 ; control vs. heaves; $P=0.8$), whereas the BSM exhibited a significantly higher V_{max} (0.114 ± 0.01 vs. 0.239 ± 0.02 ; $P=0.03$). Western blot analysis showed a significant increase of the (+) insert fast smooth muscle myosin heavy chain (SMMHC) isoform in BSM of heaves-affected horses (0.78 ± 0.04 vs. 1.0 ± 0.05 , $P=0.0092$), while no such difference was found in TSM (0.91 ± 0.05 vs. 0.97 ± 0.08 ; $P=0.54$). The expression of calponin was significantly increased in TSM of heaves-affected horses (0.92 ± 0.15 vs. 2.5 ± 0.57 , $P=0.037$; but this was not observed in BSM (0.37 ± 0.14 vs. 0.49 ± 0.18 ; $P=0.62$). There were no differences detected in the expression of MLCK, total SMMHC and transgelin. Peripheral airways may have a greater exposure to inflammatory cells than the trachealis which may explain their differences in mechanics. Further studies await to determine the mechanism underlying in observed effect.

Supported by: CIHR(MOP102718), NIH(ROIHL103405), RFBR(12-04-0076)

54

COPD DISCHARGE CARE BUNDLE ON HOSPITAL READMISSIONS

M Shorofsky, M Lebel, M Sedeno, P Zhi Li, J Bourbeau
McGill University Health Centre, Montreal, QC

BACKGROUND: COPD is a common condition associated with significant morbidity, mortality, and hospital costs. The implementation of COPD "discharge care bundles" has been proposed as having an impact on readmissions. We developed and implemented a discharge care bundle and the aim of this study was to evaluate its effects on utilization of hospital services.

METHODS: We conducted a retrospective chart review study from 2007-2012 to evaluate utilization of hospital services over three time periods (30, 90 days, and one year) post discharge in two patient cohorts. The first cohort included patients who had utilized any hospital service in the previous year for respiratory complaints and the second included only those who had been admitted. These cohorts were analyzed to evaluate differences in readmissions pre and post discharge care bundle implementation.

RESULTS: In the first cohort (210 patients), the 90 days hospital service utilization rate after implementation was 23.3% versus 35.7% for one hospital service ($p=0.049$) and at one year it was 22.4% versus 50.0% ($p<0.001$). In the second cohort (118 patients), the 90 days readmission rate after implementation was 18.6% versus 32.2% for one readmission ($p=0.017$) and at one year it was 30.5% versus 61.9% (0.038). At one year the readmission rate for two readmissions was 14.4% versus 24.6% ($p=0.049$).

CONCLUSION: The implementation of a COPD discharge care bundle successfully decreases hospital health service utilization and hospital readmissions, with the benefit more likely to be seen on a longer period of follow up beyond 30 days.

55

VALIDATION OF EXPOSURE MODELS FOR GENERATING ESTIMATE EXPOSURE TO ULTRAFINE PARTICLES AMONG CANADIAN WELDING APPRENTICES

E Suarathana¹, M Debia², I Burstyn³, D Gauthrin¹, H Kromhout⁴

¹Research Centre, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal; ²Department of Environmental and Occupational Health, Université de Montréal, Montréal, QC; ³Drexel University School of Public Health, Philadelphia, PA, USA; ⁴Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, the Netherlands

An exposure study in Quebec showed that apprentices in welding profession have a high level of exposure to ultrafine particles (UFP) during the whole training period. This is of increasing importance as evidence suggests that UFP may contribute to adverse respiratory and cardiovascular outcomes. Therefore, we aimed to evaluate how well existing empirical models for welding fumes estimate exposure to UFP among welding apprentices. We used an existing exposure database of 136 UFP measurements from two welding vocational schools in Quebec. We used three exposure models for inhalable dusts and fumes, respirable dusts and fumes, and total particulate matter to estimate UFP exposure among apprentice welders from Quebec. Pearson correlation coefficients were calculated between the estimated exposure to welding fumes based on the three models and measured UFP concentrations. We found low correlation coefficients between the measured UFP concentrations and the estimated welding fumes concentrations from the three exposure models that ranged from 0.11 to 0.22. Correlations coefficients between the estimates of the three models were markedly higher and ranged from 0.41 to 0.74. These findings suggest that current empirical models for exposure to welding fumes are insufficient for predicting exposure to UFP among welding apprentices. More UFP measurements are needed to derive UFP-specific empirical models. These models will be crucial for controlling exposure and to assess association of exposure to UFP and respiratory health effects.

56

ÉTUDE COMPARATIVE DE L'ÉPIGÉNOME (EWAS) DES ÉOSINOPHILES DANS L'ASTHME ALLERGIQUE

MJ Deschênes¹, AM Madore¹, V Tremblay-Vaillancourt¹, L Liang², C Laprise¹

¹Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, QC;

²Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une obstruction, une inflammation et une hyperréactivité des voies respiratoires supérieures. Il est estimé que 80% des individus asthmatiques ont une composante allergique (Haahtela et al. 1980). L'asthme allergique est caractérisé par le recrutement de cellules pro-inflammatoires spécifiques, notamment les éosinophiles (EOS) (Moqbel et Odemuyiwa 2008). Le présent projet vise à caractériser la signature épigénétique de l'asthme allergique de ce type cellulaire. Ainsi, une étude comparative entre l'épigénome (EWAS) d'individus asthmatiques allergiques (individus sensibilisés à plusieurs allergènes ayant un taux élevé d'IgE sériques) et de personnes sans asthme ni allergie a été effectué auprès d'un sous-échantillon de 24 individus provenant de l'étude familiale d'asthme du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ). Les analyses du méthylome ont permis d'identifier 332 CpG (11 %) présentant des différences de méthylation entre les individus asthmatiques et non-asthmatiques. Parmi ces CpG, certains sont localisés près de gènes ayant un lien biologique avec la pathogénèse de l'asthme allergique. Ainsi, on retrouve ZAP70 (cg09006159, p=0,020), IL23A (cg21477985, p=0,034) et CXCR4 (cg07784959, p=0,018). Cette analyse préliminaire du méthylome des EOS associée à l'asthme allergique motive la poursuite de cette étude qui entend caractériser le méthylome de 200 individus provenant d'un échantillon de la population du SLSJ. Il sera ainsi possible d'identifier la signature épigénétique des EOS en lien avec l'asthme allergique. Elle permettra également de mieux comprendre l'impact de l'environnement sur le développement de cette pathologie respiratoire grâce à l'identification de facteurs environnementaux modulant cette signature épigénétique.

57

RISK OF WORK-RELATED RESPIRATORY SYMPTOMS IN ASSOCIATION WITH POST- APPRENTICESHIP ISOCYANATE EXPOSURE

L Saab¹, D Gautrin¹, J Lavoué², E Suarhana¹

¹Research Centre of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal;

²Department of Environmental and Occupational Health, Université de Montréal, Montréal, QC

BACKGROUND AND AIM: To evaluate risks for the development of work-related rhinoconjunctival and chest symptoms associated with continued post-apprenticeship exposure to isocyanates using different exposure estimates.

METHODS: Analysis was performed using a database of inception cohorts of 202 apprentices in car-painting, with a 4- to 9-year follow-up after the end of the apprenticeship in 2002. The risk of developing work-related rhinoconjunctival and chest symptoms in association with different estimates of continued exposure to isocyanates post-apprenticeship (i.e. assessed through self-reporting, investigator scoring and the use of asthma-specific job exposure matrix (JEM) categories) was evaluated using Cox regression analysis. The agreement between different exposure estimates was evaluated using the Cohen's kappa coefficient.

RESULTS: Continued exposure to isocyanates post-apprenticeship, as estimated by the JEM, for at least one year, was associated with an increased risk for incident work-related rhinoconjunctival symptoms (hazard ratio 2.3; 95% CI .86 to 6.2) after adjusting for wheezing symptoms and PC20 <= 32 mg/ml at the end of the apprenticeship; the risk of work-related chest symptoms was 1.9 (95% CI 0.7 to 5.0) after adjusting for PC20 <= 32 mg/ml at the end of the apprenticeship. Similar findings were found when using different methods of exposure assessment (self-reports and investigator scores). The kappa statistics ranged between 0.78 and 0.82.

CONCLUSION: Self-reports, investigator scores and asthma-specific JEM categories showed good agreement on the assessment of continued exposure to isocyanates post-apprenticeship. In addition, these three methods showed consistent associations between the risks of work-related respiratory symptoms and continued exposure to isocyanates.

58

ADAPTATION TO OXIDATIVE STRESS IN A MURINE MODEL OF CHLORINE GAS EXPOSURE

B Allard, T McGovern, Y Hamamoto, WS Powell, JG Martin Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montréal, QC

RATIONALE: Oxidative stress is common in airway diseases like asthma and COPD. FEV1 is negatively correlated to oxidant status and is positively correlated to anti-oxidant status. Failure to adapt to oxidative stress may represent a susceptibility to develop airway disease.

OBJECTIVE: To identify mechanisms of adaptation to oxidative stress that may provide avenues to new therapeutic strategies. Methods: BALBC and C57BL6 mice were exposed to chlorine to induce oxidative stress. Mice were unexposed or exposed 1 or 3 times to chlorine. All measures were done 24h after the last exposure. Lung function was measured using FlexiVent to define the mechanics of the lung compartments and responsiveness to methacholine. Anti-oxidant responses were measured in both peripheral and central lung. We also used Nrf2 *-/-* mice to evaluate if this transcription factor, known to be the main mediator of the anti-oxidant response, could be involved in adaptation to oxidative stress. Inflammation was determined by differential cell count of bronchoalveolar lavage.

RESULTS: Airway hyperresponsiveness (AHR) was increased after 1 exposure to chlorine. However, airway response from mice exposed 3 times was totally similar to unexposed mice. Surprisingly, the anti-oxidant response was not increased in the chronic group to explain this adaptation. Additionally, Nrf2 *-/-* mice gave the same response as wild type. We found that in the repeated exposure group, neutrophilic inflammation was dramatically decreased. As published recently, neutrophils mediate AHR following chlorine-induced airway injury in the mouse. We thus looked at the regulatory T cell transcription factor Foxp3 mRNA and found it was increased in both peripheral and central airways.

CONCLUSIONS: We described a new model of adaptation to oxidative stress that is independent of anti-oxidant response. This adaptation to oxidative stress, along with neutrophilic inflammation decrease could be mediated by regulatory T cells.

59

INHIBITION DES FONCTIONS DES NEUTROPHILES HUMAINS PAR LA PROSTAGLANDINE D2-GLYCÉROL ET E2-GLYCÉROL

C Turcotte, S Jean, C Martin, V Provost, N Flamand
Centre de recherche de l'IUCPQ, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, QC

CONTEXTE : Les endocannabinoïdes sont des lipides impliqués dans l'inflammation. Nous avons démontré que le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) active les neutrophiles via son métabolisme en leucotriène B4. Les neutrophiles activés par le 2-AG libèrent des peptides antimicrobiens efficaces contre plusieurs pathogènes respiratoires, soulignant l'importance du métabolisme des endocannabinoïdes dans la défense de l'hôte. Les endocannabinoïdes peuvent aussi être oxygénés en prostaglandine E2-glycérol (PGE2-G) et E2-thanolamide (PGE2-EA). Bien que le rôle de la PGE2 comme suppresseur des fonctions du neutrophile soit bien décrit, l'impact de ces métabolites des endocannabinoïdes n'est pas connu.

OBJECTIF : Définir l'impact de la PGE2-G et de la PGE2-EA sur les neutrophiles et les mécanismes cellulaires impliqués.

RÉSULTATS : La PGE2-G, contrairement à la PGE2-EA, inhibe les fonctions des neutrophiles telles que la biosynthèse de leucotriènes, l'explosion oxydative et la libération de peptides antimicrobiens. Ces effets sont reproduits par des agonistes du récepteur EP2 et bloqués par un antagoniste, indiquant que la PGE2-G module les neutrophiles via ce récepteur. Sachant que la PGE2-G ne lie pas le récepteur EP2, nous avons adressé la possibilité que l'effet de la PGE2-G soit la conséquence de son hydrolyse en PGE2. En utilisant de la PGE2-G deutérée, nous avons déterminé que sa demi-vie dans une suspension de neutrophiles est de ~60 minutes. Cette hydrolyse est sensible à des inhibiteurs de sérine hydrolases dont le MAFP et la palmostatine B. Finalement, la PGD2-G inhibe également les fonctions des neutrophiles par un mécanisme nécessitant son hydrolyse en PGD2.

CONCLUSION : La PGD2-G et la PGE2-G inhibent les fonctions des neutrophiles par leur hydrolyse en PGD2 et en PGE2, respectivement. Les effets inhibiteurs de ces métabolites dérivés de la COX-2 expliquent partiellement le rôle immunosuppresseur des endocannabinoïdes.

60

RÔLE DE DUSP1 DANS LA DÉFENSE DE L'HÔTE CONTRE LES VIRUS RESPIRATOIRES DANS LES CELLULES ÉPITHÉLIALES DU TRACTUS RESPIRATOIRE

A Robitaille, N Grandvaux

CRCHUM et Département de Biochimie, Université de Montréal, Montréal, QC

INTRODUCTION : Le virus respiratoire syncytial (RSV), un Paramyxovirus, est l'agent étiologique causant le plus d'infections respiratoires pédiatriques sévères pour lequel aucun vaccin ou traitement n'est disponible. Pour défendre l'hôte, les cellules épithéliales du tractus respiratoire (AEC) sécrètent des cytokines/chimiokines antivirales et pro-inflammatoires, dont les interférons (IFNs), qui contrôlent la réplication virale et la réponse immunitaire subséquente. Cette réponse doit être strictement régulée, car une réponse d'une intensité/durée incontrôlée cause des dommages associés à la pathogenèse. Les facteurs de transcription AP-1, NF- κ B et IRF3, dont l'activation implique de nombreux événements de phosphorylation, régulent l'expression de gènes codant pour les cytokines. Les phosphatases impliquées dans la régulation négative de cette réponse ont récemment commencé à être identifiées.

BUT : Identifier de nouvelles phosphatases impliquées dans la régulation négative de la réponse antivirale induite par les Paramyxovirus dans les AEC.

MÉTHODES ET RÉSULTATS : Afin d'identifier les phosphatases impliquées dans la régulation de l'expression de l'IFN β , nous avons réalisé un criblage shRNA en utilisant comme rapporteur l'induction du promoteur de l'IFN β par le virus Sendai (SeV), un Paramyxovirus très proche de RSV. Ce criblage nous a permis d'identifier le rôle potentiel de la dual-specific phosphatase 1 (DUSP1). Nous avons montré que DUSP1 est induit de manière précoce en réponse à l'infection par SeV et RSV dans des cellules A549. Nous avons aussi observé que l'expression ectopique de DUSP1 entraîne une diminution de la phosphorylation de JNK et p38, qui contribuent à activer AP-1, induite par SeV et RSV dans des cellules A549. Par contre, les voies d'activation de NF- κ B et IRF3 ne sont pas modulées par l'expression de DUSP1. Nos données suggèrent que DUSP1 agit comme un régulateur négatif de la réponse antivirale via la régulation de la voie d'activation d'AP-1.

61

ÉTUDE DES DIFFÉRENCES SEXUELLES DANS LES CELLULES IMPLIQUÉES DANS LA COMMUNICATION CELLULAIRE RESPONSABLE DE LA MATURATION PULMONAIRE CHEZ LA SOURIS

M Kaczmarczyk, C Gilbert, S Tremblay, P Provost, Y Tremblay
Centre de recherche du CHU de Québec, Faculté de Médecine
Université Laval, Québec, QC

Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) est plus fréquent chez les nouveau-nés de sexe masculin que féminin, alors que les androgènes et les glucocorticoïdes sont reconnus pour ralentir et accélérer, respectivement, la maturation pulmonaire. Le sexe est aussi un facteur déterminant dans ces processus ou l'apparition des pneumocytes de type II implique entre autres la production d'un composé majoritairement lipidique ; le surfactant. Dans le poumon, la maturation des pneumocytes est régulée par des communications cellule-cellule entre fibroblastes et cellules épithéliales. Chez le garçon, la présence des androgènes dans le poumon conduit à un délai dans la synthèse et la sécrétion du surfactant. Initialement, nous avons étudié les différences sexuelles dans les transcriptomes des cellules fibroblastiques et épithéliales pulmonaires murin. Nous avons utilisé une approche de micropuces d'ADN durant une fenêtre de gestation qui encadre la montée de production du surfactant, qui est asynchrone entre femelles et mâles en défaveur de ces derniers. Nos résultats indiquent que le nombre de différences sexuelles évolue à la hausse selon la période gestationnelle et les comparaisons géniques mâle-femelle montrent un décalage temporel. Mille trois cents transcrits des cellules fibroblastiques et trois milles deux cents transcrits des cellules épithéliales

présentant une différence sexuelle dans leur niveau d'expression aux jours gestationnels (JG) 18.50 ont été identifiés. Ils sont impliqués notamment dans la régulation et le métabolisme hormonal, l'apoptose, la prolifération, le métabolisme des lipides, l'hypoplasie et sont des candidats pour un rôle dans le retard de maturation pulmonaire et la physiopathologie du SDR.

62

IDENTIFICATION DE LA VOIE DE SIGNALISATION MISE EN JEU DANS LA RÉPONSE ANTIVIRALE TARDIVE INDUITE PAR L'ACTION SYNERGIQUE DE IFN β /TNF α DANS LES CELLULES ÉPITHÉLIALES PULMONAIRES

M Mariani¹, N Grandvaux², S Cervantes-Gomez³, E Mukawera²,
M Kalamujic⁴¹Université de Montréal; ²CRCHUM, Montréal, QC; ³Universidad de Guadalajara, Mexico; ⁴Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC

INTRODUCTION : Les cellules épithéliales pulmonaires (AEC) constituent la première ligne de défense face aux virus respiratoires via la sécrétion de mucus, de peptides, de cytokines et chimiokines qui déterminent l'élimination ou la progression de l'infection. Les principales cytokines antivirales produites par les AEC sont les interférons (IFN) type I (a/b) et III. La liaison d'IFN β à son récepteur induit une voie antivirale bien caractérisée qui aboutit à l'activation du complexe ISGF3 (STAT1, STAT2 et IRF9). Nous avons démontré que la costimulation des AEC par l'IFN β et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), aussi produit par les AEC infectées, induit une voie de signalisation antivirale tardive alternative encore très peu caractérisée. Jusqu'ici nous avons démontré que cette voie implique la phosphorylation de STAT2 par Tyk2 et l'activation d'IRF9, mais est indépendante de STAT1. But : Notre objectif est de déterminer les autres facteurs de signalisation impliqués dans la voie induite par IFN β /TNF α .

MÉTHODES ET RÉSULTATS : Tout d'abord, nous avons identifié par qPCR un panel de gènes répondant de manière synergique à cette costimulation. Parmi ces gènes, DUOX2, une enzyme qui produit du H₂O₂ essentiel pour prolonger la réponse antivirale, est connu pour être régulé par STAT6 dans d'autres contextes. Nos études visent à déterminer l'activation de STAT6 en réponse à IFN β /TNF α et son rôle dans l'induction de DUOX2 par une stratégie d'ARN interférant. Nos données préliminaires suggèrent que STAT6 pourrait être un régulateur négatif. Nous voulons également caractériser l'interactome de STAT2 et IRF9 dans la lignée cellulaire U3A déficiente en STAT1. Ces cellules seront utilisées pour des essais de coimmunoprécipitations suivi d'une analyse protéomique des interacteurs. Ces études permettront une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires qui permettent une réponse antivirale soutenue afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

63

CONNAISSANCES, PERCEPTIONS ET ATTITUDES ENVERS L'ASTHME CHEZ DES PATIENTS ASTHMATIQUES DE 65 ANS ET PLUS COMPARÉES À CELLES DES PATIENTS ASTHMATIQUES DE 18 À 35 ANS

F Proust¹, M Labelle², ML Simard², MÈ Boulay¹, LP Boulet¹¹Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Faculté de médecine; Département de médecine familiale et médecine d'urgence, ²Université Laval, Québec, QC

INTRODUCTION : Les personnes âgées asthmatiques présentent une morbidité et une mortalité accrues comparativement aux patients asthmatiques plus jeunes, ce qui pourrait s'expliquer par un manque de connaissances et la présence de certaines perceptions et attitudes des personnes âgées face à leur asthme.

OBJECTIF : Comparer les connaissances, perceptions et attitudes des patients asthmatiques âgés envers l'asthme et son traitement avec celles de patients asthmatiques plus jeunes afin d'identifier les barrières et facteurs facilitants l'adhésion au traitement pour mieux cibler les interventions éducatives offertes, et des stratégies permettant d'optimiser le contrôle de leur asthme par les patients.

MÉTHODES : Une méthodologie séquentielle mixte a été utilisée. Dans un premier temps, des questionnaires ont été administrés à des patients

asthmatiques âgés de 18-35 ans (n=15) et de 65 ans ou plus (n=16) pour documenter leurs connaissances, perceptions et attitudes face à l'asthme et son traitement. Dans un deuxième temps, des groupes de discussion ont été menés pour comprendre et approfondir ces dernières. Les résultats des deux phases ont ensuite été interprétés conjointement.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES : Parmi les patients ayant complété l'étude, les patients plus jeunes avaient de meilleures connaissances sur l'asthme et une meilleure perception de leur maladie (82% et 62%, respectivement) que les patients plus âgés (70% et 51%, respectivement). Les groupes de discussion ont également révélé que les patients plus âgés étaient plus susceptibles (100%) d'accepter une détérioration de leur asthme que les plus jeunes (42%), et qu'ils l'attribuaient au processus normal du vieillissement.

CONCLUSION : Ces résultats préliminaires nous montrent que l'éducation en asthme est primordiale pour un meilleur contrôle de la maladie par les patients eux-mêmes, et suggère que celle-ci devrait faire partie du suivi de tout patient asthmatique, en particulier les plus âgés.

64

FTY720 AUGMENTE LA FIBROSE PULMONAIRE PULMONAIRE EXPÉRIMENTALE LORSQUE ADMINISTRÉ PENDANT LA PHASE FIBROTIQUE

D Gendron, V Perreault-Vallières, AM Lemay, D Marsolais
CRIUCPQ, Université Laval, Québec, QC

OBJECTIFS : La fibrose est une complication sévère de plusieurs maladies pulmonaires interstitielles. L'absence de thérapies souligne un manque de compréhension des mécanismes de régulation de la fibrose. Néanmoins, la voie de la sphingosine-1-phosphate (SIP) s'est récemment révélée importante dans plusieurs mécanismes inflammatoires et fibrotiques. Toutefois, l'effet d'un analogue de la sphingosine, FTY720, sur la fibrose est controversé. Premièrement décrit comme augmentant la perméabilité vasculaire favorisant la fibrose, il a été montré qu'une faible dose de FTY720 induirait l'effet inverse. Parce que la phase inflammatoire a été ciblée, dans ces dernières études, on ignore encore si le FTY720 module vraiment les mécanismes de fibrose pulmonaire in vivo. Notre objectif est donc de déterminer l'effet de FTY720 lorsqu'administré pendant la phase fibrotique de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine.

MÉTHODES : Au jour 0, la fibrose a été induite par une seule administration de bléomycine. FTY720 ou son véhicule a été administré pendant la phase inflammatoire (jour 0-6) ou la phase fibrotique (jour 14-20). Les souris ont été euthanasiées au jour 7 ou au jour 21 pour l'analyse de la perméabilité vasculaire et de la fibrose.

RÉSULTATS : L'administration d'une faible dose de FTY720 pendant la phase inflammatoire tend à diminuer la fibrose, alors que pendant la phase fibrotique, il induit une augmentation significative de l'aire fibrotique de plus de 2,5 fois celle du véhicule. Comparativement aux doses élevées qui induisent jusqu'à 3 fois plus de fuite vasculaire, une faible dose de FTY720 n'affecte le contenu en cellules et en protéines du lavage bronchoalvéolaire.

CONCLUSION : FTY720 augmente les processus fibrotiques lorsqu'administré pendant la phase fibrotique, mais non pendant la phase inflammatoire. Contrairement à l'administration des doses élevées de FTY720, une dose faible n'amplifie pas la perméabilité vasculaire.

65

BIOAÉROSOLS INFECTIEUX EN MILIEUX DE SOINS DE SANTÉ

S Mubareka, A Granados, J Scott, A Peci, T Cutts, J Gubbay
University of Toronto's Sunnybrook Research Institute, Toronto, ON

Les virus respiratoires, tels que le virus de l'influenza, le rhinovirus, le coronavirus et le virus respiratoire syncytial, sont transmis de personne à personne par l'air. Les risques d'exposition aux bioaérosols potentiellement infectieux ainsi que leur potentiel de transmission sont peu compris. Un aperçu des connaissances actuelles axé sur les aérosols de virus est présenté ici, englobant les modes de transmission putatifs et les études cliniques jusqu'à ce jour. Les manques de connaissances actuelles sont mis en évidence et notre approche pour y répondre est discutée au cours de la présentation des résultats d'une étude pilote. Cette étude consiste à détecter l'ARN d'origine virale émis par des patients dont une infection au virus de l'influenza ou au rhinovirus a été confirmée en laboratoire. Nous avons

déterminé que les patients infectés avec le virus de l'influenza ou le rhinovirus émettent des particules virales qui se dispersent dans l'air à plus de un mètre et peuvent atteindre la zone de respiration des travailleurs de la santé.

66

CONSÉQUENCES DU DOPAGE À L'AZOTE DES NANOTUBES DE CARBONE SIMPLE- PAROI SUR LA TOXICITÉ POTENTIELLE DE CES NANOMATÉRIAUX

Z Ali Abbas¹, I Tabet², M Welman², K Maghni¹

¹Université de Montréal; ²Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, QC

Les nanoparticules (NP) sont des composés d'une dimension comprise entre 1 et 100 nm qui possèdent des propriétés intéressantes pour les applications industrielles. Il existe un grand intérêt pour le développement et les applications des nanotubes de carbones (NTC) car ils ont un énorme potentiel dans diverses applications industrielles. Cependant, leur dimension nanométrique et leur composition chimique peuvent constituer un risque sur la santé humaine. La voie d'exposition la plus probable est par inhalation, et certaines données indiquent que plusieurs types de NP provoquent des lésions cellulaires associées à une inflammation des tissus associée à une nécrose ou apoptose des cellules. Les mécanismes responsables de la toxicité des NP restent encore à définir. Le premier objectif de ce projet est de déterminer la toxicité potentielle de nanotubes de carbone simple-paroi (NTCSP): RN-000, et d'étudier les conséquences d'un dopage à l'azote de ce NTCSP (RN-003) chez une lignée cellulaire de pneumocytes de type II, les cellules A549. Méthodologie: Les essais MTS et PrestoBlue, le test d'exclusion du bleu de Trypan, la coloration HT-IP, et l'Apoptotic Belbs ont permis de déterminer la toxicité potentielle de ces NTCSP. Résultats: Suite à une exposition de courte durée (24h), l'essai MTS et PrestoBlue ont indiqué une mortalité cellulaire respectivement d'environ 70% et de 85% pour une concentration de 1000 µg/ml de NTCSP. Cependant, les données de l'essai d'exclusion du bleu de Trypan montrent que les NTCSP n'altèrent pas la viabilité cellulaire. L'absence d'une altération de la viabilité cellulaire a été confirmée avec la coloration HT-IP et le kit Apoptotic Belbs lesquels mesurent les différentes phases de l'apoptose. En conclusion, notre étude indique que le RN-000 et le composé RN-003 dopé à l'azote interagissent avec les cellules A549, mais que cette interaction n'induit aucune toxicité cellulaire.

67

THE IMPACT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA LASR MUTANTS ON AIRWAY INFLAMMATION IN CYSTIC FIBROSIS CHRONIC INFECTIONS

SL LaFayette¹, T Beaudoin², D Houle¹, D Radzioch¹, L Hoffman³, J Burns³, E Brochiero⁴, S Rousseau², D Nguyen¹

¹Research Institutes of the McGill University Health Centres;

²Meakins Christie Laboratories, McGill University, Montréal, QC;

³University of Washington, Washington, DC, USA; ⁴Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) Montréal, QC

Nearly 80% of adult cystic fibrosis (CF) patients develop chronic *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) airway infections. This progressive and often fatal lung disease is characterized by severe neutrophilic inflammation. Null mutations in lasR, which encodes a quorum sensing regulator that activates the expression of several acute virulence factors, frequently arise in Pa strains infecting CF airways; up to 30% of chronically-infected patients harbour lasR null mutants. While attenuated in acute virulence, lasR null mutants are paradoxically associated with decreased lung function and worst prognosis in CF patients. We hypothesize that phenotypic changes occurring in lasR null mutants may alter inflammatory responses in CF airways thereby affecting the progression of chronic lung disease.

Our study focused on two fully sequenced clonally-related Pa isolates taken from a single patient: the late (L) isolate, isolated 7.5 years after the early (E) isolate, had accumulated 68 mutations including a lasR null mutation. In vitro stimulation of human airway epithelial cells (AEC) with diffusible planktonic and biofilm products from the E and L isolates revealed that the L isolate elicited a significantly more robust IL-6 and IL-8 inflammatory

response. The increased IL-6 and IL-8 levels from AECs stimulated with the L isolate were due to the inability of this strain to produce the LasR-regulated secreted protease LasB, which is capable of degrading both cytokines. Furthermore, we found that Pa strains that produce less LasB stimulate increased neutrophil recruitment in vitro. Studies using a murine model of chronic Pa airway infection to characterize the in vivo inflammatory response to Pa strains harbouring lasR mutations are ongoing. Understanding how loss of function mutations in lasR, modulate host inflammatory responses and promote bacteria persistence can provide us insights into the pathogenesis of chronic infections, a paradigm distinct from acute virulence

68 MODULATION DE LA PERCEPTION DE LA DYSPNÉE À L'EFFORT PAR DES STRATÉGIES DE DISTRACTION ATTENTIONNELLE VISUELLES DANS LA MPOC: ÉTUDE PILOTE

M Martin¹, D Saey², P Gagnon¹, É Allard¹, L Laviolette¹, F Maltais¹
¹Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ); ²Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, QC

RATIONNEL : La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est caractérisée par un essoufflement qui contribue à la limitation de la tolérance à l'effort. Outre les mécanismes physiologiques, des facteurs psychologiques peuvent influencer et moduler la perception de la dyspnée. Objectif: Étudier l'influence de la distraction attentionnelle sur la tolérance à l'effort et la modulation de la perception sensorielle et affective de la dyspnée d'effort dans la MPOC. Méthodes: Après une visite de caractérisation incluant un test de marche progressif maximal réalisé sur tapis roulant, 10 patients ayant une MPOC modérée à sévère ont effectué 3 épreuves de marche sur tapis roulant. Ces épreuves consistaient à marcher le plus longtemps possibles à 85% de l'effort maximal atteint lors du test de marche initial en combinaison avec une stratégie de distraction attentionnelle visuelle neutre, agréable, ou désagréable dans un ordre randomisé. Des questionnaires standardisés de perception sensorielle et affective de la dyspnée étaient présentés aux participants aux repos et au maximum de l'effort. Résultats: Le temps d'endurance à la marche réalisé dans la condition neutre (415±198 sec.), agréable (423±210 sec.) et désagréable (484±230 sec) n'était pas différent entre les conditions ($p>0,05$). Une réduction similaire de l'état d'anxiété a pu être observée dans les 3 conditions ($p>0,05$). La dimension affective de la perception de la dyspnée était significativement plus désagréable ($p<0,05$) suite aux tests de marche avec distraction désagréable. Conclusion: Après un exercice de marche intense, le niveau d'anxiété des participants est diminué. Malgré une sensation plus désagréable de l'essoufflement lors des épreuves avec distraction désagréable, la tolérance à l'effort ne semble pas être modulée par les stratégies de distraction utilisées. Ceci met en évidence l'importance des mécanismes physiologiques sur la limitation à l'effort dans ce type d'épreuve dans la MPOC.

69 AIRWAY EPITHELIAL CELLS MODULATE AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELL PHENOTYPE

MJ O'Sullivan, PA Risse, JG Martin
McGill University, Montréal, QC

RATIONNEL: Airway smooth muscle plays a critical role in modulating airway diameter and its mass is increased in the airways of asthmatic subjects. Understanding the mechanisms driving proliferation of smooth muscle is an important area of research. Airway smooth muscle cells (ASMCs) are considered to exist in one of two phenotypes at any given time. These two states include cells that are actively proliferating, or those that are expressing proteins of the contractile apparatus. One stimulus which induces ASMC proliferation includes culturing ASMCs with airway epithelial cells. We wished to determine the mechanisms by which ASMCs co-cultured with epithelial cells are more proliferative, and to examine the contractility status of these ASMCs.

METHODS: Primary ASMCs, primary airway epithelial cells (NHBE) of BEAS-2B cells were utilized. Confluent epithelial cells grown on transwell

permeable supports, and ASMCs grown in culture dishes, were starved for 24 hours in 0.5% fetal bovine serum before co-culturing the two cell types together for 24 hours. After co-culture, ASMCs were analyzed for proliferation status using bromodeoxyuridine staining, for calcium release after histamine stimulation using fura-2 imaging and for gene expression using qPCR and western blot.

RESULTS: ASMCs increased proliferation upon co-culture with BEAS-2B cells. Co-transcription factor ELK-1, a driver of proliferation, was increased as measured by qPCR. Stimulation of ASMCs with conditioned medium from BEAS-2B cells increased the phosphorylation of AKT. We observed a decrease in calcium release upon stimulation with histamine in both NHBE and BEAS-2B co-cultured ASMCs, indicating a loss of contractile phenotype. Co-cultured ASMCs also possessed less mRNA of myocardin, calponin and smooth muscle- α actin as measured by qPCR.

CONCLUSIONS: Airway epithelial co-culture induces a proliferative phenotype, while down-regulating the contractile status of ASMCs.

70 CYSTIC FIBROSIS RELEVANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS EXPRESS LOXA, AN EXTRACELLULAR 15-LIPOXYGENASE

S Périnet¹, Y Luo¹, D Vuckovic², MR Parsek³, D Nguyen¹
¹Department of Medicine, McGill University; ²Department of Chemistry, Concordia University, Montréal, QC; ³Department of Microbiology, University of Washington, Washington, DC, USA

Chronic airways infections are the first cause of mortality and morbidity in individuals with Cystic Fibrosis (CF). *Pseudomonas aeruginosa* is the most prevalent pathogen in CF and induces cycles of neutrophils-mediated inflammation which are progressively leading to pulmonary injury. Eicosanoids, a group of arachidonic acid metabolites including prostaglandins, leukotrienes and lipoxins, are produced by different host tissues using the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways. Eicosanoid mediators play an important role in regulating the activation, maintenance and resolution of inflammation, and are likely implicated in dysregulated inflammatory processes that define CF lung disease. Recently, a 15-lipoxygenase (LoxA) has recently been characterized in *P. aeruginosa*. This study explores a novel mechanism for bacteria to regulate host inflammation. We hypothesized that this extracellular bacterial enzyme can metabolize arachidonic acid and participate in transcellular metabolism of eicosanoids. In particular, the LoxA 15-lipoxygenase (LO) activity could generate 15-HETE, a precursor to lipoxin A₄, a potent anti-inflammatory mediator. Here we present preliminary findings on LoxA using clinically relevant *P. aeruginosa* strains Rugose Small Colony Variants (RSCV), a phenotypic variant that emerge during biofilm growth and during chronic CF infections. In order to understand the expression of loxA (PA1169), we constructed promoter reporter fusion in the RSCV strains and assessed loxA expression under various growth conditions relevant to CF. To assess the 15-LO activity of extracellular LoxA, we measured the conversion of arachidonic acid to 15-HETE and other related eicosanoid metabolites in bacterial supernatants using ELISA and LC/MS. Ongoing experiments are focused on determining whether extracellular LoxA can participate in transcellular biosynthesis of biologically relevant eicosanoids with human airway epithelial cells and neutrophils.

71 DÉTERMINATION D'UN INDICE DE RISQUE POTENTIEL SUITE À L'EXPOSITION À DES NANOPARTICULES MANUFACTURÉES (NPM)

R Tabbaa Chalabi, Z Ali Abbas, M Welman, K Maghni
Hôpital su Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, QC

La détection et la caractérisation des NPM est l'une des premières étapes pour contrôler et diminuer leurs risques potentiels sur la santé humaine et l'environnement. Différents systèmes d'échantillonnage dans l'air existent pour l'évaluation d'une exposition aux NPM. Cependant, ils ne mesurent pas le risque potentiel de cette exposition à la santé humaine ni les mécanismes cellulaires qui en seraient responsables. Nos objectifs de recherche sont 1) évaluer la toxicité de différents types de nanoparticules afin de déterminer un indice de risque potentiel à l'exposition à ces nanoparticules,

et 2) identifier de nouveaux mécanismes intracellulaires activés lors de l'exposition à divers types de NPM. Méthodologie: Trois types de NPM différentes ont été étudiées: les nanoparticules de dioxyde de titane de type anatase, les nanotubes de carbones simple paroi (NTCSP) et le noir de carbone. Les mécanismes associés au stress oxydatif ont été déterminés par la mesure des radicaux libres en utilisant l'essai DCFH-DA, ainsi que la mesure du GSH et GSSG, et le calcul du ratio GSH/GSSG. Résultats: L'exposition des cellules à des NTCSP pour plus de quatre heures induit une production de radicaux libres. Cependant, le ratio GSH/GSSG indique que les cellules compensent pour le stress oxydatif causé par ces NTCSP. Des tests de cytotoxicité (MTS et PrestoBlue) seront à effectuer afin de déterminer l'altération de la viabilité cellulaire suite à l'exposition aux NPM. En conclusion, les mesures, par exemple, la réponse oxydative versus la réponse anti-oxydative, permettront de calculer un indice du risque potentiel (IRP) pour estimer le risque sur la santé lors de l'exposition aux NPM selon le type cellulaire étudié.

72

CHARACTERIZATION OF AIRWAY SUBMUCOSAL GLAND EPITHELIAL CELL CULTURES AT THE CFTRC

J Goepf¹, J Huang¹, A Cleret-Buhot¹, DY Thomas², R Robert¹, JW Hanrahan¹

¹CF Translational Research Centre (CFTRC), Department of Physiology, McGill University; ²CF Translational Research Centre (CFTRC), Department of Biochemistry, McGill University, Montréal, QC

Surface airway epithelial cells have been studied extensively in primary culture however less is known regarding submucosal gland cells, which secrete a large fraction of the fluid, mucus and antimicrobials that protect the surface of proximal airways. To investigate human airway submucosal gland (hASG) cultures and compare them with primary cultures of surface epithelium and model cell lines such as Calu-3, hASG cells were isolated from bronchial submucosa by multiple cycles of enzymatic digestion, amplified in collagen-coated plastic flasks, enriched by differential trypsinization as described by Merten (1996). hASG were plated on inserts and induced to differentiate at the air-liquid interface into serous or mucous phenotypes using methods adapted from Finkbeiner (2010). Electron microscopy of the serous cultures revealed two cell layers, tight junctions, and predominantly electron-dense granules. Serous cells did not have cilia and did not produce mucus, in contrast to cells with a mucous phenotype which expressed mainly electron lucent granules and were covered by a conspicuous mucus layer. When serous monolayers were mounted in Ussing chambers in the presence of an apical-to-basolateral chloride gradient and the basolateral membrane was permeabilized using nystatin, forskolin stimulated a short-circuit current of 11 $\mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ which was abolished by apical GlyH-101 (100 μM) and inhibited ~40% by apical CFTRinh-172 (10 μM). Forskolin stimulated bicarbonate secretion of 0.5 $\mu\text{Eq}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ across non-permeabilized cells under open-circuit, pH-stat conditions. With a basolateral-to apical chloride gradient, forskolin stimulated short-circuit currents of 13.3 $\mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ which were partially inhibited by sequential additions of bumetanide (50 μM) and DIDS (200 μM) to the basolateral side. The results suggest that hASG cells can be differentiated to mucous or serous phenotypes and that NKCC1 and NBCe1 both contribute to anion secretion by serous primary cells.

73

A VISION FOR BREATHING LIFE INTO THE FUTURE: THE CYSTIC FIBROSIS TRANSLATIONAL RESEARCH CENTER (CFTRC)

R Robert¹, A Cleret-Buhot¹, J Goepf¹, S Radinovic², E Matthes¹, C Lampron², A Guyot¹, DY Thomas², JW Hanrahan¹

¹CF Translational Research Centre (CFTRC), Department of Physiology; ²CF Translational Research Centre (CFTRC), Department of Biochemistry, McGill University, Montréal, QC

The goal of the CFTRC is to find a cure for cystic fibrosis by providing a platform for basic CF research and the development of therapies targeting the basic defect that underlies cystic fibrosis and other protein trafficking diseases. The CFTRC regroups more than 30 members who interact in

physiology and pathophysiology, biochemistry, cell biology, ion channel biophysics, immunology, bacteriology, respirology, gastrointestinal physiology etc. The CFTRC offers unique infrastructure and network to give the opportunity to our members to make a breakthrough in their field. Here we present three state-of-the-art facilities of the CFTRC: The Primary Airway Cell Biobank, is dedicated to supply for CF research across Canada, standardized, high-quality primary epithelial cells representing genetic variability. The CFTRC Imaging Facility has 4 state-of-the-art light microscopes to answer several questions about CF research, allowing researchers to generate high quality images and quantitative data for high level publications, elevating research projects to the next level. The HTS Facility aims to facilitate the development of chemical biology programs in academic labs by supporting high throughput screens of various natures through shared infrastructure, materials and expertise. We offer complete and customized services for both screening and non-screening projects, and provide an environment for our customers to make a breakthrough in their field. To accomplish its mission, the CFTRC is (1) enhancing CF research by offering unique infrastructure, state-of-the-art equipment, and network resources that accelerate breakthroughs in the field, (2) providing a translational research platform for the development of therapies that target the basic defect underlying CF and other protein trafficking diseases, (3) developing a trans-Canada lung tissue procurement network and isolate and distribute cells to researchers across the country.

74

IDENTIFICATION PAR HYBRIDATION IN SITU DES SITES D'EXPRESSION DES GÈNES DE LA CASCADE DE SYNTHÈSE DES GLUCOCORTICOÏDES DANS LE POUMON MURIN EN DÉVELOPPEMENT

C Gilbert

CHU de Québec, Québec, QC

Notre laboratoire a montré que le poumon murin en développement exprimait au jour de gestation 15 plusieurs gènes qui s'expriment normalement dans la surrénale mature et qui sont impliqués dans la cascade enzymatique menant à la synthèse des glucocorticoïdes. Ces gènes sont la P450_{sc}, la 3 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1, la 21-hydroxylase et la 11 bêta-hydroxylase. Plus récemment nous avons montré que tous ces gènes sauf la 11 bêta-hydroxylase étaient aussi exprimés au moins jusqu'au jour postnatal 15. Le site d'expression des gènes codant pour les enzymes de la cascade de synthèse des glucocorticoïdes est inconnu. Le présent projet consiste donc à identifier par hybridation in situ le site d'expression de ces gènes. Il s'agit donc aussi d'étudier le poumon à plusieurs stades de développement. La première étape consistera à amplifier une portion de chacun des quatre gènes par RT-PCR et de cloner ces amplicons dans le vecteur pGEM-3Zf (-) comportant les promoteurs SP6 et T7 qui serviront à produire les sondes sens (contrôle négatif) et anti-sens marquées à la digoxigénine. Pendant ce temps, des femelles gestantes seront sacrifiées et des fœtus seront obtenus aux jours de gestation 15, 17 et 19, desquels les poumons seront prélevés, fixés dans la paraformaldéhyde et montés en bloc de paraffine. Pour d'autres portées, des nouveau-nés au jour 1, 5 et 15 seront utilisés. Des coupes de 5 μm seront utilisées pour l'hybridation in situ. Les lames seront ensuite examinées en microscopie photonique afin d'identifier les sites d'expression.

75

L'ÉCHOGRAPHIE ENDOBRONCHIQUE PERMET D'ESTIMER LA MASSE DU MUSCLE LISSE BRONCHIQUE DANS UN MODÈLE ÉQUIN D'ASTHME CHRONIQUE

M Bullone¹, G Beauchamp¹, JG Martin², JP Lavoie¹,

¹Département de Sciences Cliniques; ²Département de Médecine, McGill University, Montréal, QC

L'augmentation de la masse du muscle lisse bronchique (ML) et de la matrice extracellulaire (MEC) sont des traits distinctifs du remodelage asthmatique. L'évaluation du remodelage des voies respiratoires centrales est cependant limitée. Les biopsies endobronchiques n'échantillonnent que partiellement le ML, ce qui empêche une analyse quantitative de cette structure. L'hypothèse de cette étude est que l'échographie endobronchique (EBUS)

permet une évaluation fiable du remodelage affectant le muscle lisse bronchique dans l'asthme. Un examen EBUS a été réalisé sur 4 chevaux asthmatiques (souffle) et 3 chevaux contrôles. Les paramètres suivants ont été analysés dans les images obtenus: L1 - épaisseur des couches échographiques représentatives de l'épithélium et d'une portion variable de la MEC, et L2 - la portion restante de MEC et le ML. L'aire de L2 a été mesurée et corrigée par le périmètre interne de la bronche pour normaliser les données (AL2/Pi2). Les chevaux ont ensuite été euthanasiés puis ML et MEC corrigées par le Pi2 ont été mesurées ≥ 10 sections bronchiques par cheval. L'épaisseur de L2 ainsi que les valeurs d'AL2/Pi2 étaient significativement augmentées chez les chevaux asthmatiques par rapport aux contrôles ($p=0.01$), alors que les valeurs de L1 ne variaient pas entre les 2 groupes. L'histologie a confirmé que la masse du ML était augmentée dans les bronches centrales des chevaux asthmatiques par rapport aux contrôles ($p<0.05$). Par contre, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes pour la masse de MEC. Les valeurs échographiques de AL2/Pi2 représentaient la somme de la masse de ML et MEC mesurées à l'histologie. En conclusion, l'EBUS permet une évaluation fiable de la masse du ML et de son remodelage dans les voies respiratoires centrales dans ce modèle animal d'asthme bronchique, et permet de différencier les sujets asthmatiques des contrôles.

76

WORK IMPAIRMENT IN MILD TO MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) SUBJECTS SAMPLED FROM A GENERAL POPULATION

R De Sousa Sena¹, W Tan², R Cowie³, P Hernandez⁴, KR Chapman⁵, PZ Li¹, S Aaron⁶, A Benedetti¹, M Fitzgerald², F Maltais⁷, D Marciniuk⁸, D O'Donnell⁹, D Sin², J Bourbeau¹

¹McGill University, Montreal, QC; ²University of British Columbia, Vancouver, BC; ³University of Calgary, Calgary, AB; ⁴Dalhousie University, Halifax, NS; ⁵University of Toronto, Toronto, ON; ⁶Ottawa University, Ottawa, ON; ⁷Université Laval, Quebec, QC; ⁸University of Saskatchewan, Saskatoon, SK; ⁹Queens University, Kingston, ON

Although it is well recognized that COPD can interfere in the person's ability to work, little is known about this potential problem in a population sampling based cohort that mirror the population of COPD patients at large. In addition, the role of assessing health status to identify those at risk for work impairment remains unknown. This study aims to evaluate the extent to which COPD impacts on work productivity and the relevance of measuring health status to identify individuals at risk for work impairment. This research is embedded in the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease (CanCOLD), a 3-year prospective, multi-center study that will include 1500 subjects (800 COPD \geq GOLD1), ≥ 40 years old, identified by random digit dialling from the general population. Study participants underwent lung function testing and answered PRO including the CAT and the Health and Labour questionnaire (HLQ). They were stratified according to health status in low CAT scores (LCAT), if CAT < 10 and high CAT scores (HCAT), if CAT ≥ 10 . Of 719 subjects with COPD (\geq GOLD 1) recruited thus far, 694 (97%) completed the HLQ and the CAT questionnaire. Among them, 209 (30%) were still working. In total, 31 (15%) reported absenteeism (GOLD1 3.2% and GOLD2+ 11.8%; $p=0.015$) while 39 (18.5%) reported presenteeism (GOLD 1 5.6% and GOLD2+ 12.9%; $p=0.07$). The risk of absenteeism (OR= 4.9; 95% CI 1.6-14.8) and presenteeism (OR=3.7; 95%CI 2.3-25.9) were significant higher in subjects with HCAT compared to those with LCAT. 78% of Among the COPD patients reporting presenteeism, 78% reported the need to slow down their pace at work and concentration problems. Preliminary results suggest that work impairment has relevance event in a population of mild to moderate COPD at large with impaired performance at work (presenteeism) being greater than temporary absence from work (absenteeism). The results of the present study could help to involve employers and policy makers in the development of workplace health promotion programs to increase work productivity and reduce the risk of disability among people with COPD.

AUTHOR INDEX

- A**
- Aaron S. 40,76
Abed Y 4
Aerts L 17
Ali Abbas Z. 66,71
Allard B. 58
Allard É. 68
Andersen RA 31
Archambault AS. 30
- B**
- Baldy C. 36
Ballot O. 14
Baltzan MA. 6
Bates G 53
Battisti L 37
Baudin F 19
Beauchamp G 75
Beauchesne MF. 37
Beaudin F 34
Beaudoin N. 20
Beaudoin T 8,67
Beaulieu M 13
Beaulieu M-J. 44
Beaurivage D. 50
Bell S. 40
Benedetti A. 76
Bergeron C 13
Bernatchez E. 33,41
Bernier M 2
Berthiaume Y 20,35
Bérubé JC 7
Bilodeau C 8,23,24
Bissonnette E 27
Blais Lecours P 12,16
Blanchet MR. 41,29,33,39,44
Boivin G 4,17,51
Bonifait L 45
Bossé Y 7,10,29,44
Bouchard L 1
Boucher M 16
Boucher-Lafleur A-M. 1
Bouhaddiou W. 43
Boulay ME. 37
Boulay M-E 47,50
Boulay MÈ. 63
Boulet LP 2,7,37,47,50,63
Bourbeau J. 22,54,76
Bouvet G. 20
Boyle B 40
Brassard J. 33,41
Brinkman F 40
Brochiero E 8,11,23,24,28,67
Bullone M. 75
Burns J. 67
Burns JL. 40
Burstyn I 55
- C**
- Camara M. 40
Cantin A. 40
Carbonneau J 17
Cervantes-Gomez S 62
Chabot V 37
Chakir J. 1,30
Chapman KR 76
Charette SJ 5,15
Charlebois R. 45
Chebli J. 11
Chupin C 35
Cleret-Buhot A. 72,73
Côté M-E 47
Côté P. 37
Couture C. 10,17,30
Cowie R 76
Croteau M. 38
Cutts T 65
- D**
- Dagenais A 35
Dajczman E. 6
De Sousa Sena R. 76
Debia M 55
Debigaré R 39,46
Denoncourt AM. 5
Deschênes MJ 56
Desrosiers MY 8
Desrosiers M-Y 24
Dewar K 40
Deziel E 40
Dion G 48
Doucet M 26
Dubé A 39,46
Duchaine C. 18,45,51,52
Dupont M-J. 40
- E**
- Emeriaud G. 19,21,34
Émond JP 13
Essouri S 34
- F**
- Faucher JR. 15
Fitzgerald M 76
Flamand N 30,59
Fothergill J 40
Fournier M 26
Frenette É 50
- G**
- Gagné-Ouellet V 1
Gagnon P 68
Gagnon S 2,19
Gamache P 26
Gaudreault N 7
Gauthier G 37
Gautrin D 55,57
Gendron D 64
Gilbert C. 61,74
Girault A. 11
Goepf J. 72,73
Granados A. 65
Grandvaux N 60,62
Grangier A 38
Greffard K 36
Grimwood K. 40
Groulx N. 18
Grygorczyk R. 28
Gubbay J 65
Guyot A 73
- H**
- Hamamoto Y. 58
Hamel-Auger M 43
Hamelin M-E 17
Hamelin M-È 51
Hancock R 40
Hanrahan JW 72,73
Hao K 10
Harrison J 40
Heeb S. 40
Henry C 7
Hernandez P 76
Hiram R 3
Hoffman L. 67
Houle D. 67
Huang J. 72
Huppé CA. 12
Huppé C-A 48
- I**
- Ijpmma G. 32,53
- J**
- Jacques E. 1
Jean J. 45
Jean S 59
Jelsbak L 40
Jensen D 31
Jeukens J 40
Joseph V 14
Joubert P 48
Jouvet P. 19,21,34
Julien P. 36
- K**
- Kachmar L. 32,53
Kaczmarczyk M. 61
Kalamujic M 62
Khaddaj-Mallat R. 25
Kidd T. 40
Kinkead R. 36
Kromhout H 55
Kukavica-Ibrulj I. 40
- L**
- Labelle M 63
Labonté L 22
LaFayette S 8
LaFayette SL 67
Lam JS. 40
Lamont I 40
Lamontagne M 10
Lampron C 73
Langlois A. 33,39,41,44
Laprise C. 1,56
Laroche J. 40
Larose MC. 30
Lauzon A-M 32
Lauzon A-M 53
Lavigne S 17
Lavolette L 68
Lavolette M 10,30
Lavoie JP. 75
Lavoie J-P. 53
Lavoie-Charland E 7

Lavoué J 57
 Lebel M 54
 LeBlanc P 38
 Lee-Gosselin A 29
 Lemay AM 64
 Lemay A-M 48
 Letourneur F 15
 Levesque RC 40
 Lewenza S 40
 Li PZ 22,76
 Liang L 56
 Lodygensky G 21
 Longtin Y 45
 Lortie K 44
 Luo Y 70

M

Madore AM 56
 Maghni K 66,71
 Maharaj K 6
 Maillé E 11,8,23,24
 Malouin F 40
 Maltais F 38,39,46,68,76
 Mancino P 22
 Manganas H 9
 Marc I 36
 Marciniuk D 76
 Mariani M 62
 Marsolais D 12,16,27,29,33,48,64
 Martel G 49
 Martin C 59
 Martin JG 58,69,75
 Martin M 68
 Matthes E 73
 Matusovsky O 53
 McGovern T 58
 McKeown J 40
 McNagny K 44
 Mercier O 36
 Milot J 40
 Minville C 38
 Moore M 40
 Morin C 3
 Morisset J 9
 Morissette M 39
 Mubareka S 52,65
 Mukawera E 62

N

Naghra H 40
 Nguyen D 8,40,67,70
 Nickle D 10
 Nuncio-Naud C 34

O

O'Donnell D 76
 O'Sullivan MJ 69

P

Pagé M 39
 Paquet VE 5,15
 Paré PD 10
 Parsek MR 70
 Pascariu M 35
 Patoine D 39,44,46
 Peci A 65
 Pépin JL 38
 Périnet S 70
 Perreault-Vallières V 48,64
 Perron G 40
 Pham K 31
 Pizzorno A 4
 Plante S 1
 Poirier C 9
 Porlier A 39,46
 Postma DS 10
 Powell WS 58
 Privé A 11
 Proulx F 19
 Proust F 63
 Provencher S 38
 Provost P 43,61
 Provost PR 42
 Provost V 30,59

Q

Quintal M-C 24

R

Rabasa-Lhoret R 20
 Radinovic S 73
 Radzioch D 67
 Rainey P 40
 Reid R 31
 Rhéaume C 4,17,51
 Ringuette L 50
 Risse PA 69
 Rizcallah E 3
 Robert R 72,73
 Robitaille A 60
 Rousseau E 3,25
 Rousseau S 8,24,40,49,67
 Ruffin M 8,23,24

S

Saab L 57
 Saey D 68
 Sallon C 42
 Santerre K 27
 Santos P 40
 Sauthier M 21
 Sbarra L 7
 Schaeffer MR 31
 Scott J 65
 Seaborn T 36
 Sedeno M 54

Sériès F 38
 Shorofsky M 54
 Simard ML 63
 Sin D 76
 Sin DD 10
 Sirois C 3
 Sirois M 3
 Smargiassi A 26
 Soliz J 14
 Soulet D 42
 Stephenson A 40
 Suarathana E 55,57

T

Tabbaa Chalabi R 71
 Tabet L 66
 Tamisier R 38
 Tan JJ 28
 Tan W 22,76
 Tétreault L 26
 Thériault M-E 39
 Thomas DY 72,73
 Timens W 10
 Toulouse M-J 51
 Tremblay S 61
 Tremblay Y 42,43,61
 Tremblay-Vaillancourt V 56
 Trinh NTN 8,11,23,24
 Tucker N 40
 Turcotte C 59
 Turgen N 45
 Turgeon N 18,51
 Turmel J 2
 Turton J 40

V

Vandemoortele T 9
 Veillette M 45
 Verreault D 51,52
 Villeneuve D 37
 Vimont A 45
 Vivodtzev I 38
 Vuckovic D 70

W

Wardini R 6
 Welman M 66,71
 Williams P 40
 Wingard Thrane S 40
 Winsor G 40
 Winstanley C 40
 Wolkove N 6

Z

Zhi Li P 54
 Zhu P 9
 Zitouni N 53