

Hypertension Artérielle à Madagascar

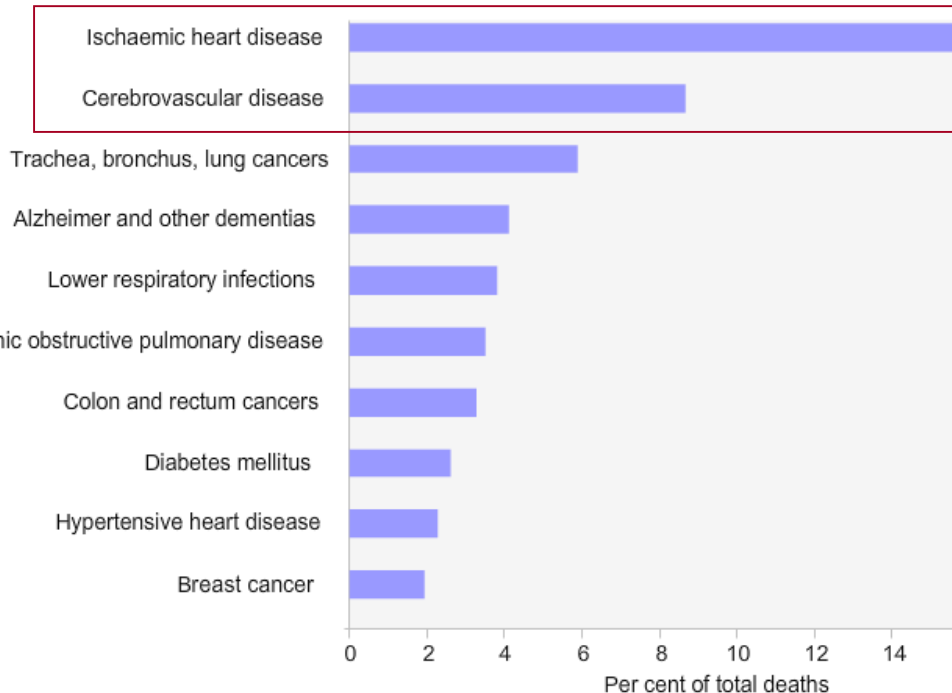
**Laboratoire Mixte international
Biotechnologies-Environnement-Santé**

UMR_S1087 - UMR_C6291— l'institut du thorax

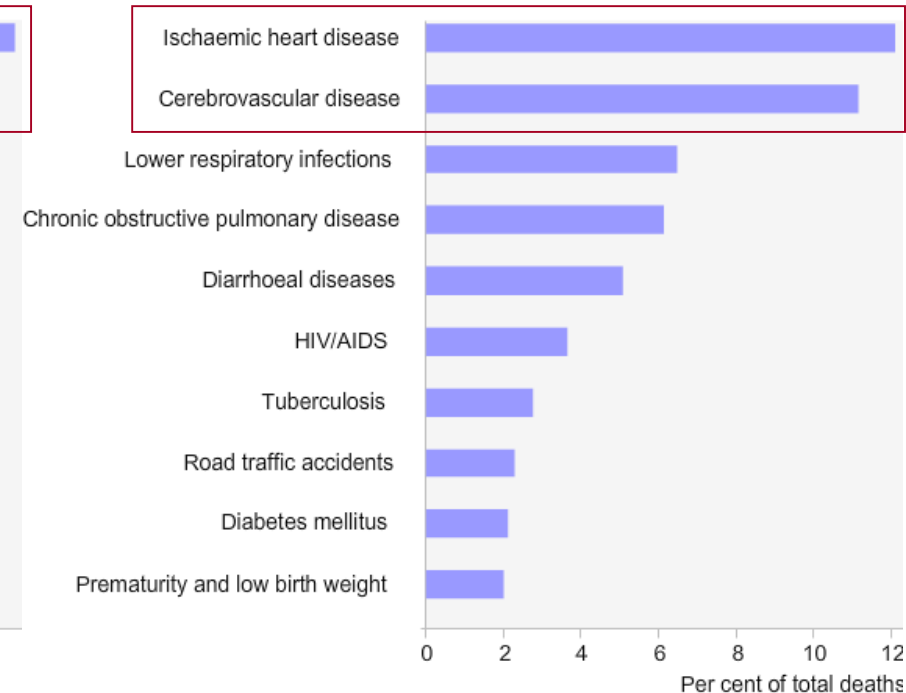
Pierre PACAUD

Cardiovascular mortality

High-income countries



Low and middle-income countries



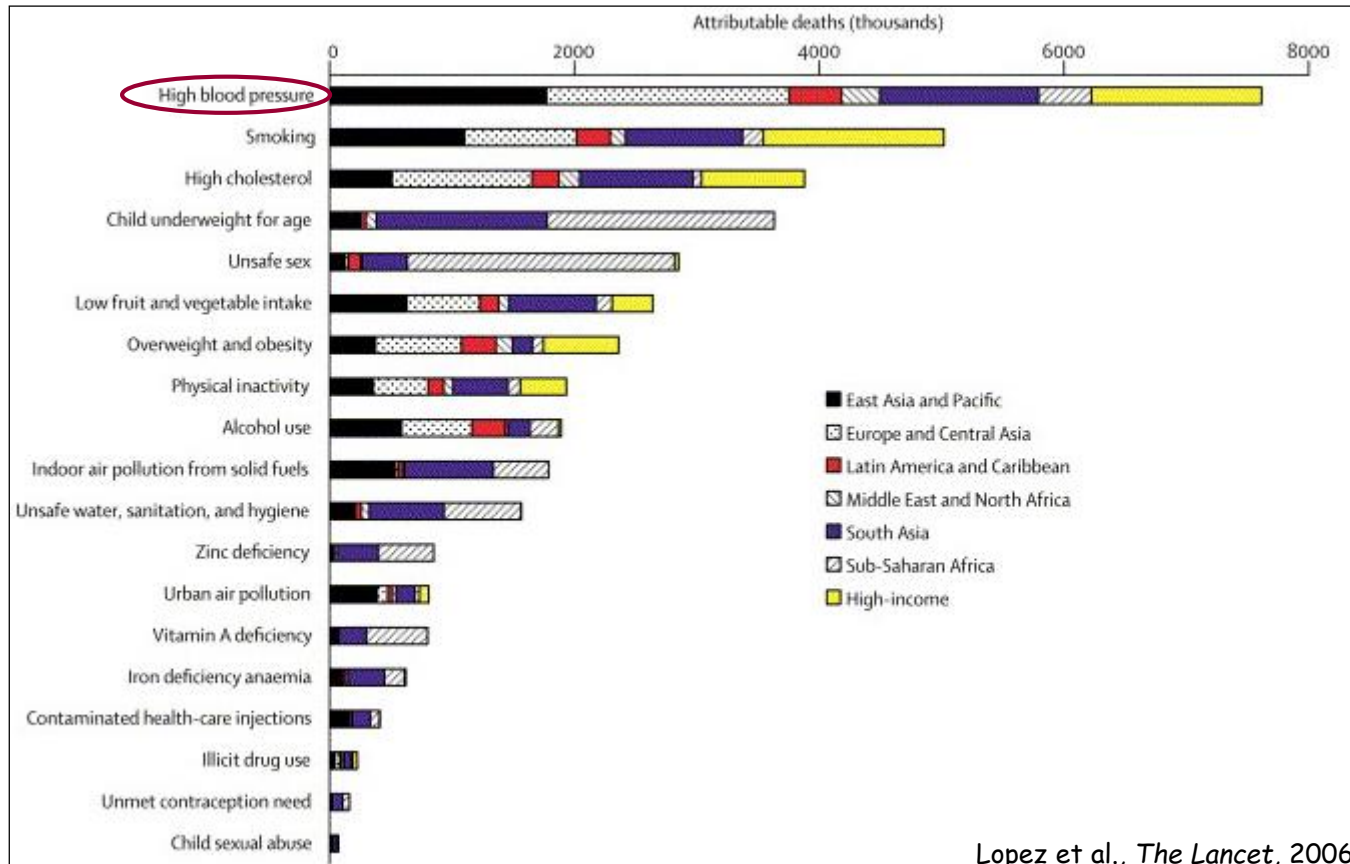
~30% of worldwide mortality have a cardiovascular origin

- Ischaemic cardiopathy (Infarct, Heart failure)
- Stroke

WHO, June 2011

High Blood Pressure : Major cardiovascular risk factor

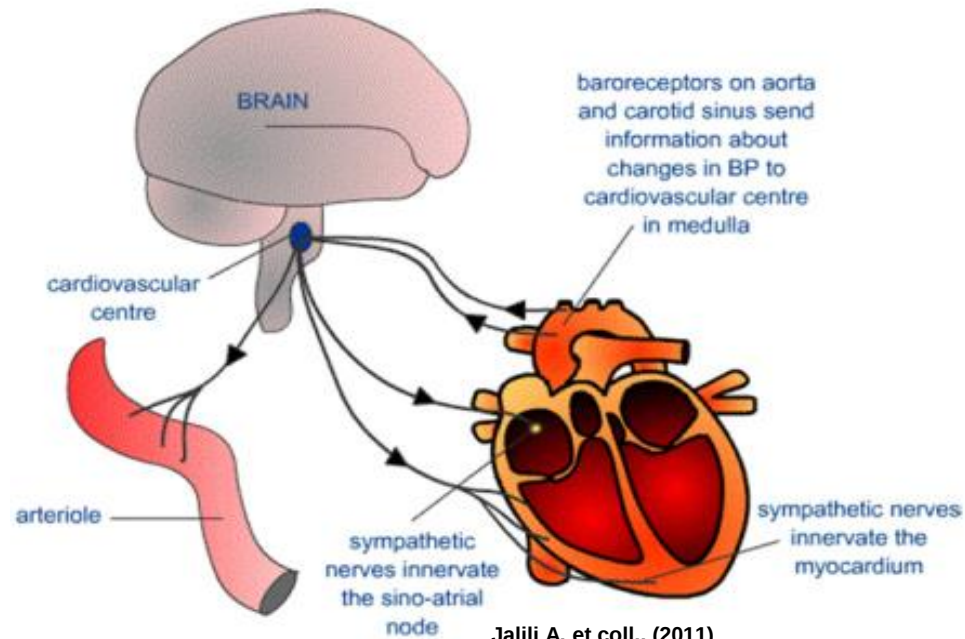
- HBP = the risk factor that is associated with the highest mortality



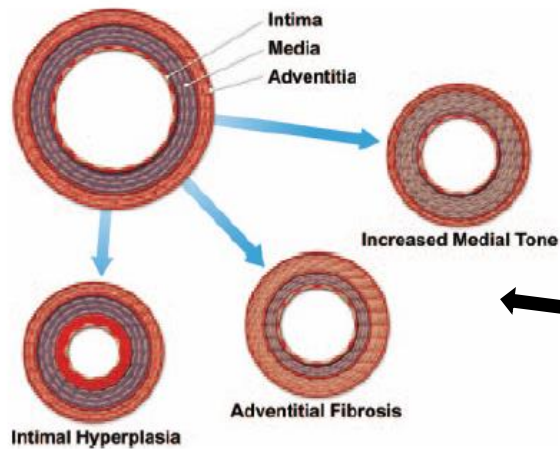
- High Blood Pressure is a common vascular disorder affecting nearly 30 % of the adult population
- High Blood Pressure is defined by abnormally high blood pressure values :
systolic BP ≥ 140 mm Hg
diastolic BP ≥ 90 mm Hg
- Its **origin** is **unknown** in 90% of cases

HYPERTENSION ARTERIELLE

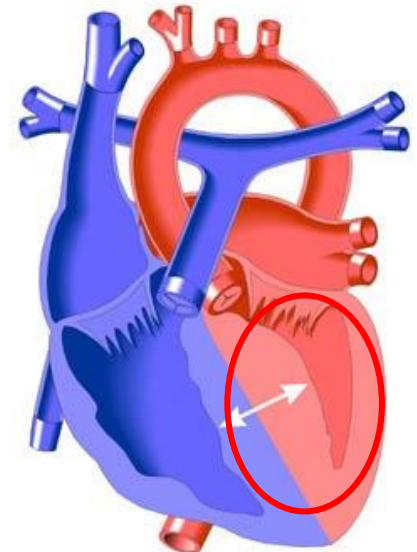
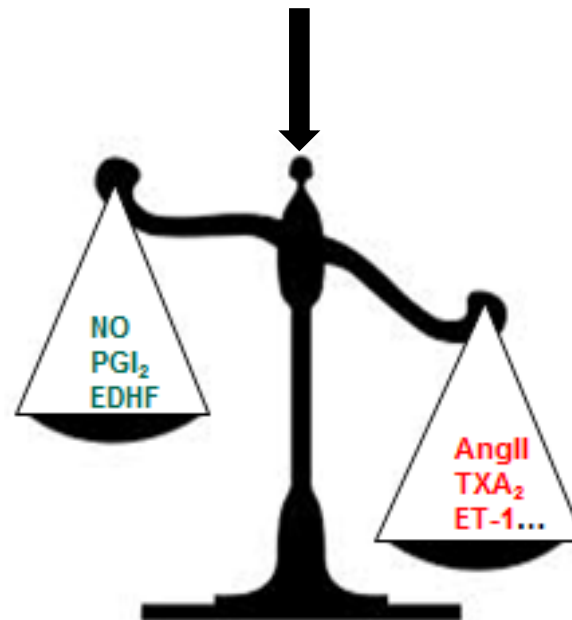
HTA: élévation chronique et maintenue ($\geq 140/90$ mm Hg) de la PA.



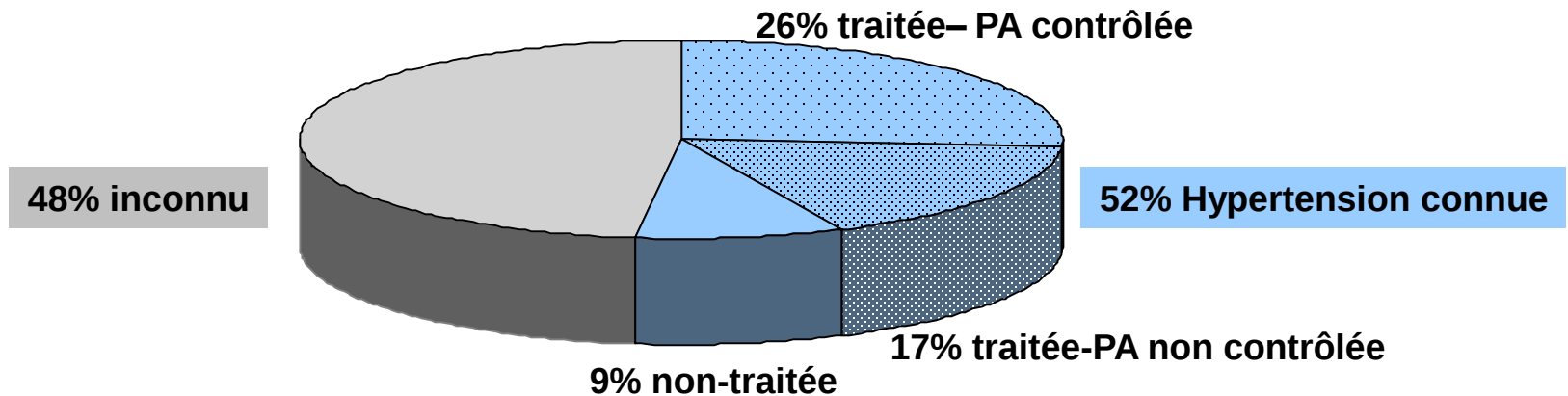
Jalili A. et coll., (2011)
Artificial Intelligence in Medicine



Mitchell R.N. et coll., (2007)
Circ Res.

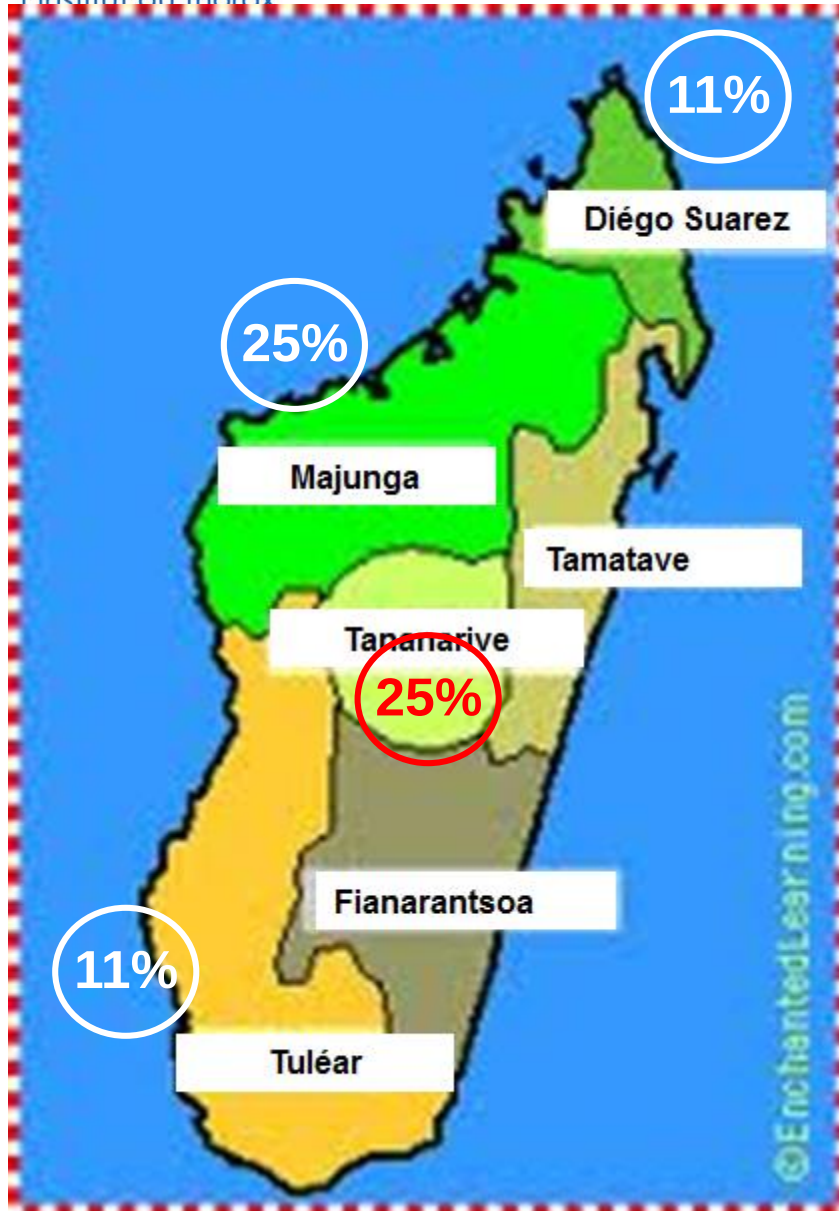


Facteur de risque cardiovasculaire majeur mal identifié et dont l'origine est mal connue



- ➔ **Nécessité de dépister l'hypertension artérielle.**
- ➔ **Nécessité de comprendre les mécanismes à l'origine de l'hypertension**
- ➔ **Découvrir et proposer de nouveaux traitements**

Prévalence de l'HTA à Madagascar



Thèse de doctorat

Analyse des effets cardiovasculaires de la graine de la plante *Moringa oleifera* (MORINGACEAE) choisie sur des critères ethnopharmacologiques

Joseph IHARINJAKA RANDRIAMBOAVONJY

31 Octobre 2013

Directeurs de thèse: Professeur Pierre PACAUD

Professeur Jean François RAJAONARISON

Moringa oleifera (Moringaceae)



Diurétique

**Complément
alimentaire**



Arbre de vie



Diurétique

Traitement de l'HTA



Origine: Nord de l'Inde

**Utilisation empirique
sans preuves scientifiques**



Racines: Diurétique

Analyse scientifique des effets de l'utilisation de la graine sur le plan cardiovasculaire

ETUDE I:

- Effet de MOlgr sur l'hypertrophie et la fibrose cardiaque dues à l'HTA dans le modèle rat SHR

ETUDE II:

- Etude de l'effet de MOlgr sur le stress nitro-oxydant et inflammation vasculaire chez le rat SHR

ETUDE III:

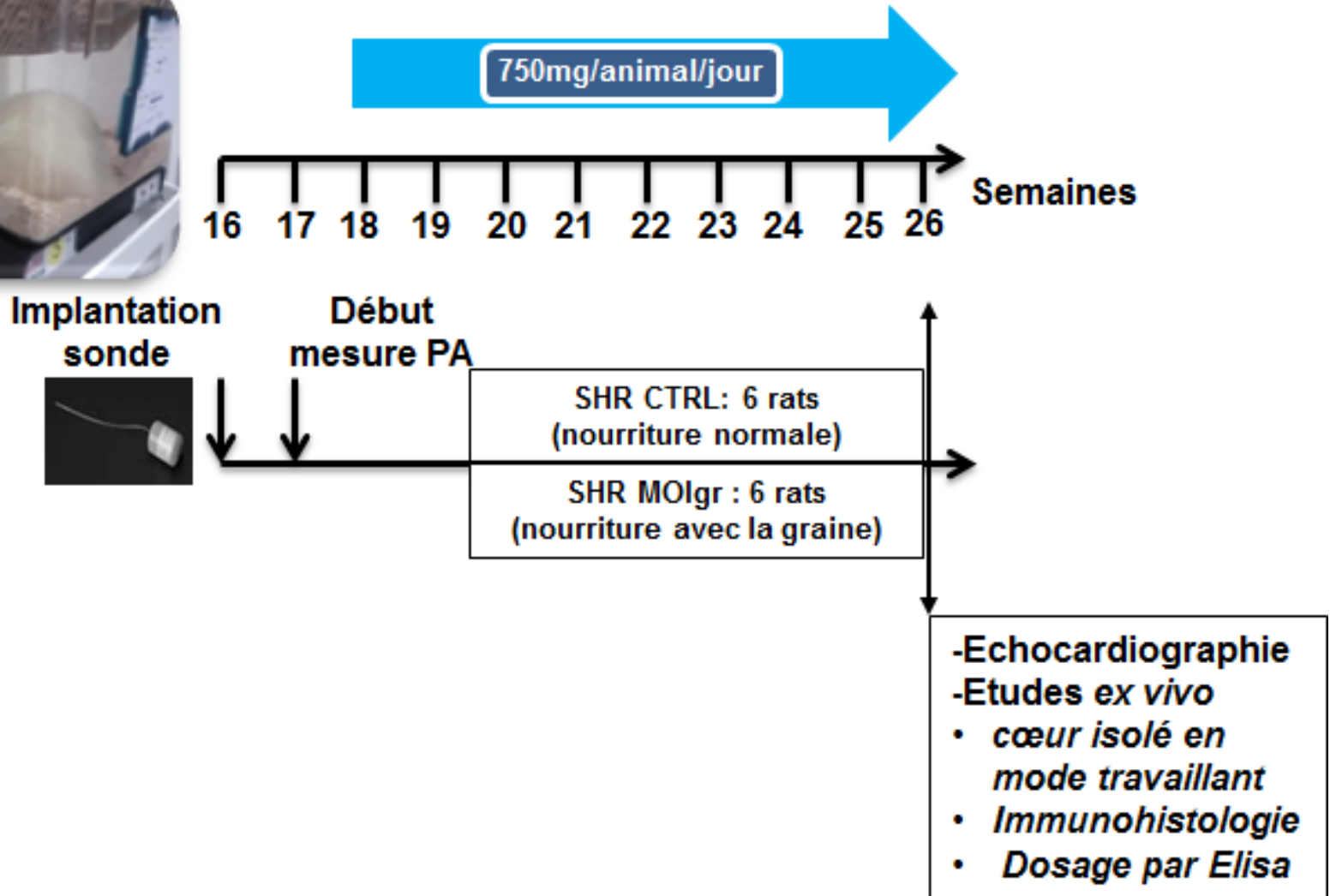
- Traitement avec MOlgr des vieux rats et effets protecteurs dans le vieillissement vasculaire



ETUDE I:

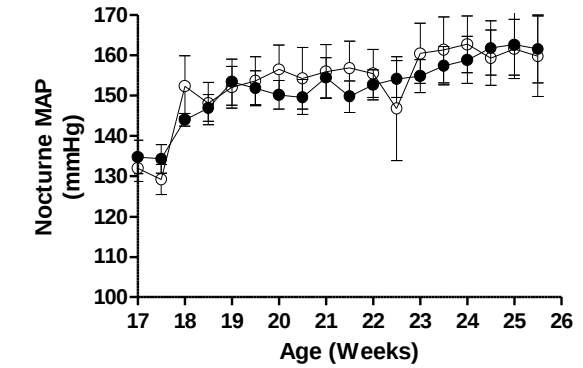
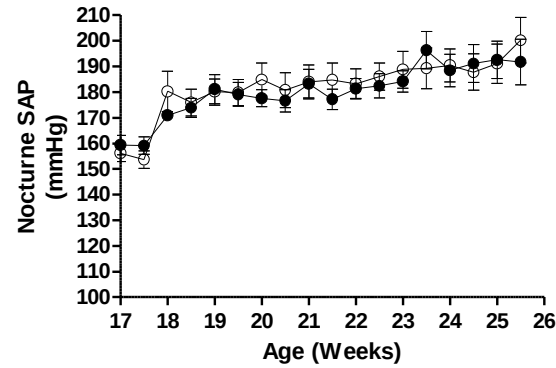
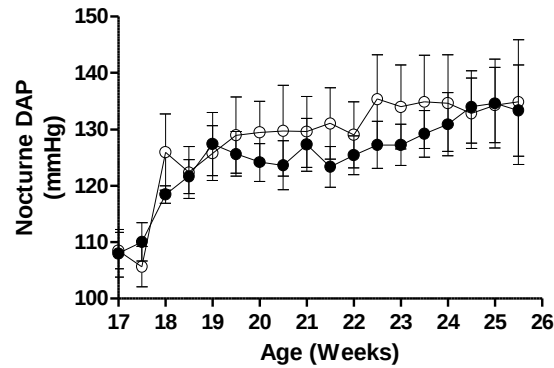
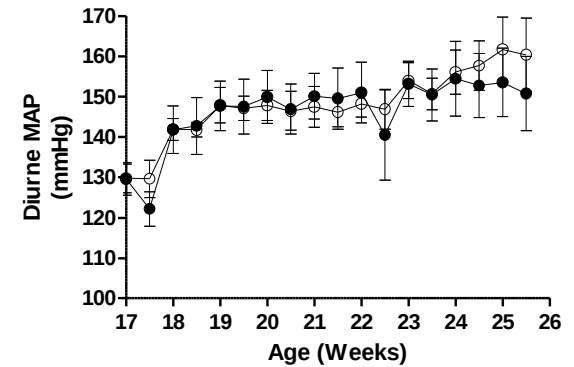
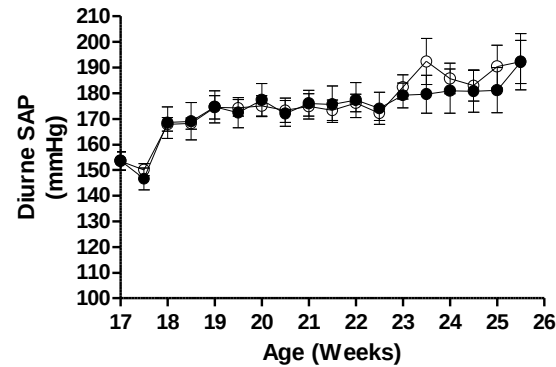
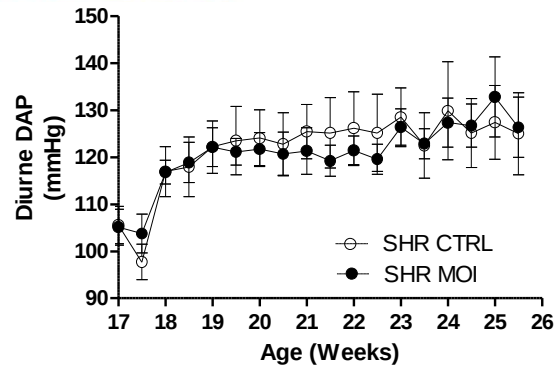
Effet de MOIgr sur l'hypertrophie et la fibrose cardiaque dues à l'HTA dans le modèle rat SHR

Evaluation *in vivo* de l'effet cardiovasculaire de la plante MOlgr chez le rat SHR



Effet de la MOIgr sur les pressions artérielles des rats SHR

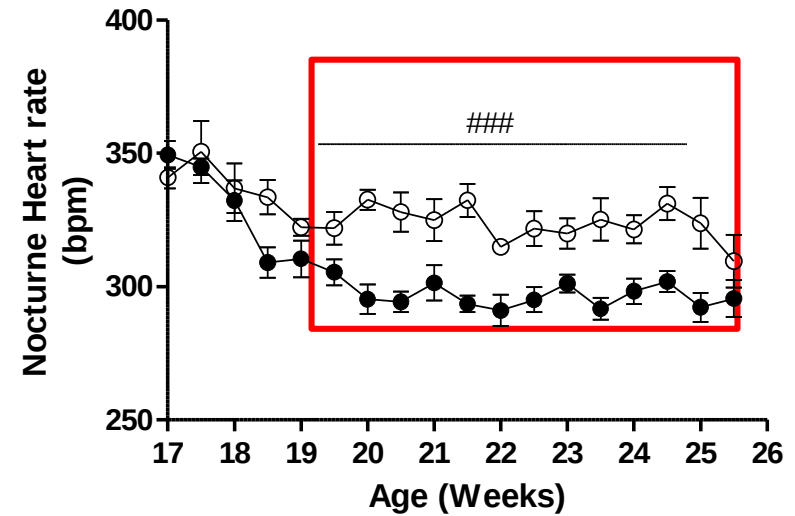
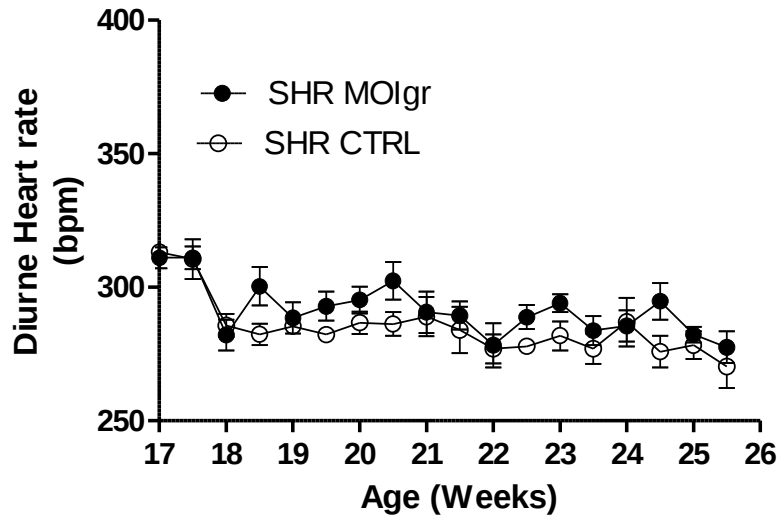
l'institut du thorax



MOIgr ne réduit pas l'hypertension des rats SHR

Effet de la MOIgr sur la fréquence cardiaque des rats SHR

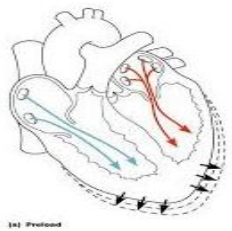
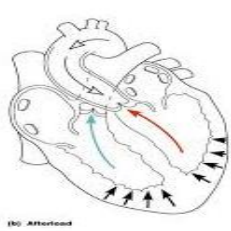
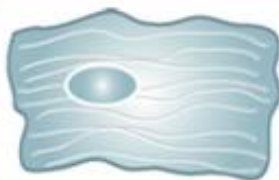
l'institut du thorax



MOIgr diminue la fréquence cardiaque des rats SHR en activité

Hypertrophie du ventricule gauche (HVG)

HVG: augmentation de l'épaisseur des parois du VG
due à l'hyperactivité du cœur (BAUML M.A. et UNDERWOOD D.A., 2010)

		
healthy cardiomyocyte	eccentric hypertrophy	concentric hypertrophy
		
physiological loading	volume overload	pressure overload
p, λ	$\vartheta^{\parallel}(\lambda)$	$\vartheta^{\perp}(p)$
healthy heart	ventricular dilation	wall thickening
		

Influence du traitement sur l'hypertrophie du VG des rats SHR

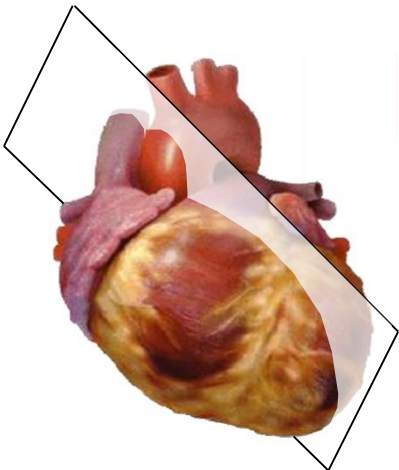
Cardiex

Original Article

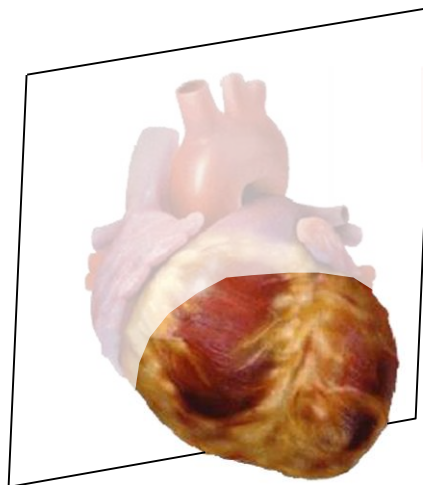
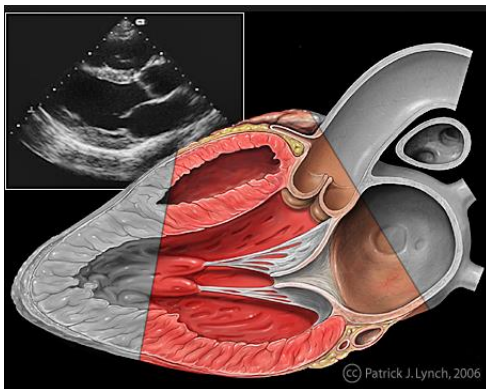
Noninvasive Evaluation of the Time Course of Change in Cardiac Function in Spontaneously Hypertensive Rats by Echocardiography

Manabu KOKUBO, Arata UEMURA, Tatsuaki MATSUBARA*,
and Toyoaki MUROHARA

The spontaneously hypertensive rat (SHR) has been well established as a suitable model for studies of hypertension, but little is known about the processes of left ventricular (LV) hypertrophy and the changes in cardiac function in this model. The present study was designed to provide a noninvasive evaluation of



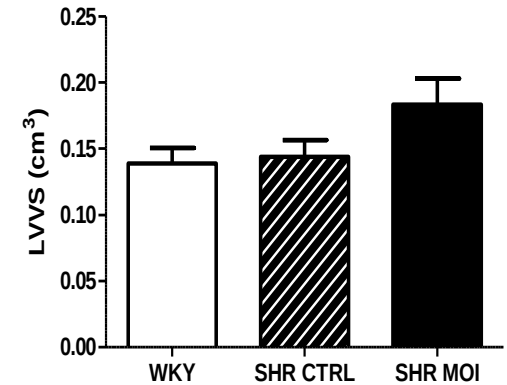
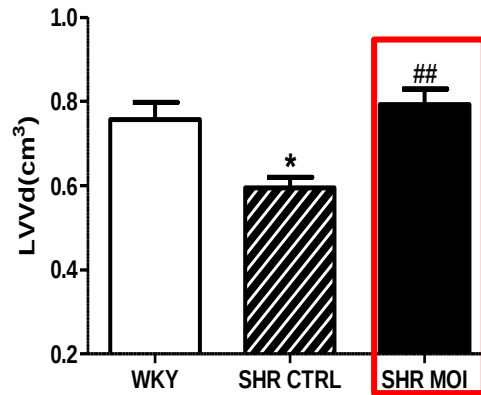
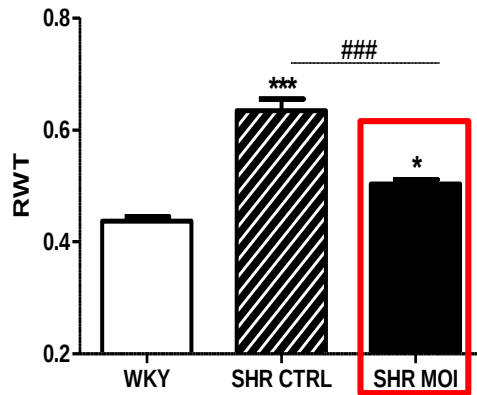
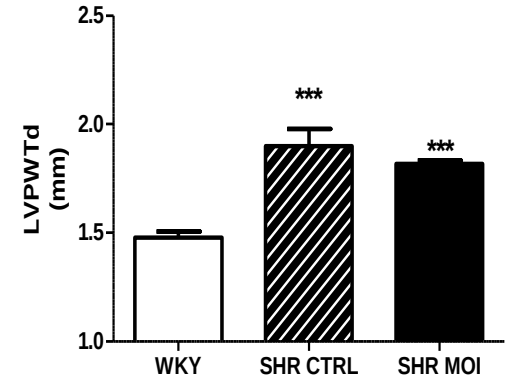
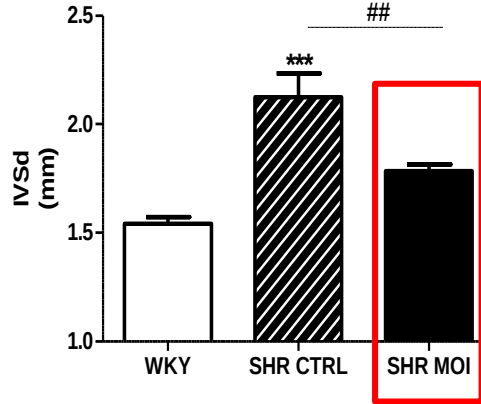
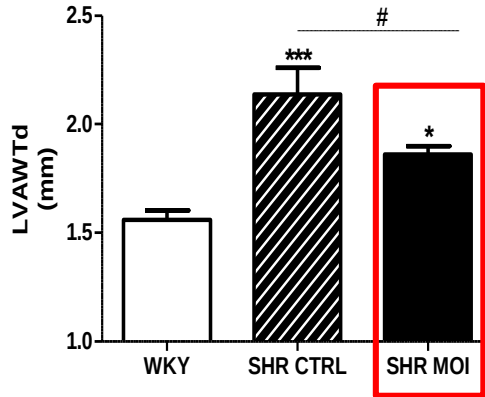
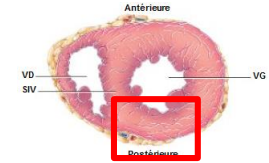
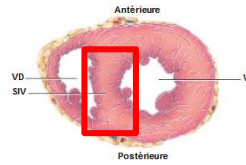
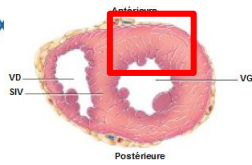
Coupe grand axe
(verticale)



Coupe petit axe
(horizontale)

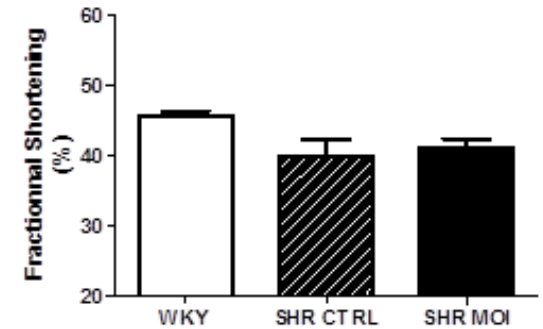
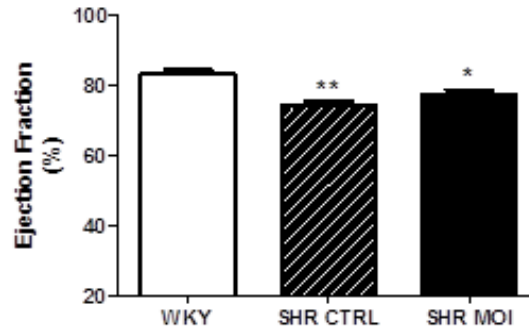
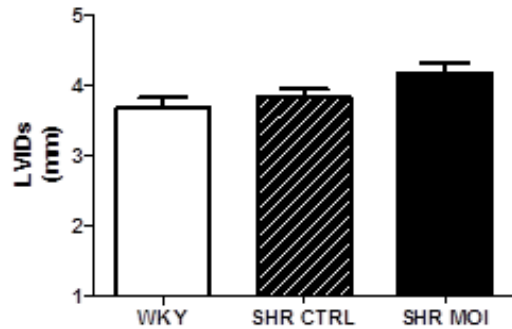
Effet de la MOIgr sur les parois cardiaques

l'institut du thorax

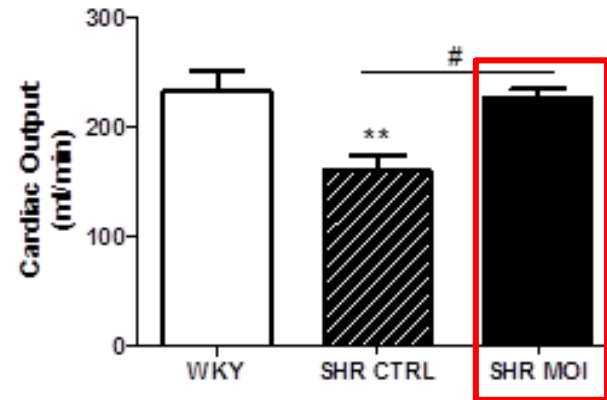
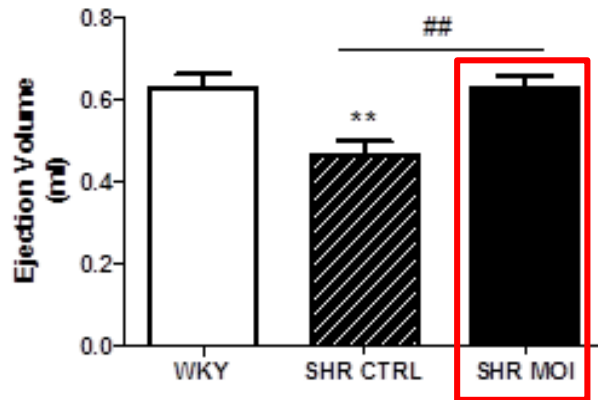


MOIgr réduit l'hypertrophie du VG chez le rat SHR

Effet de la MOIgr sur la fonction systolique

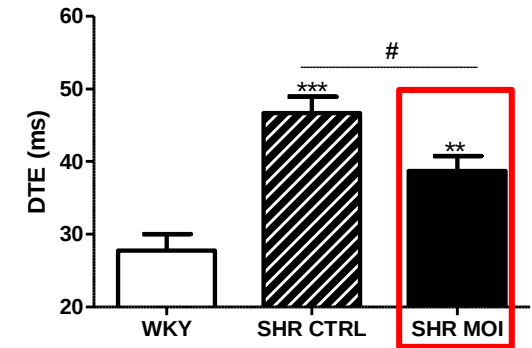
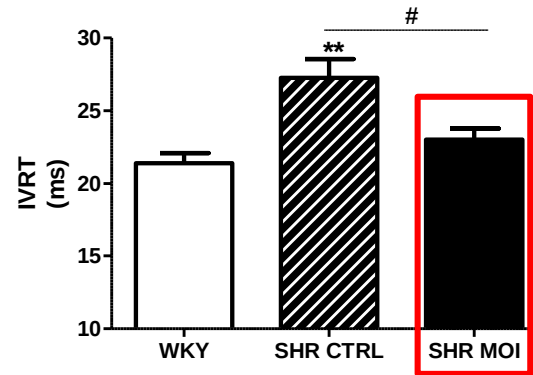


MOIgr n'a pas d'effet sur la fonction systolique chez le rat SHR



MOIgr restaure ces deux paramètres chez le rat SHR

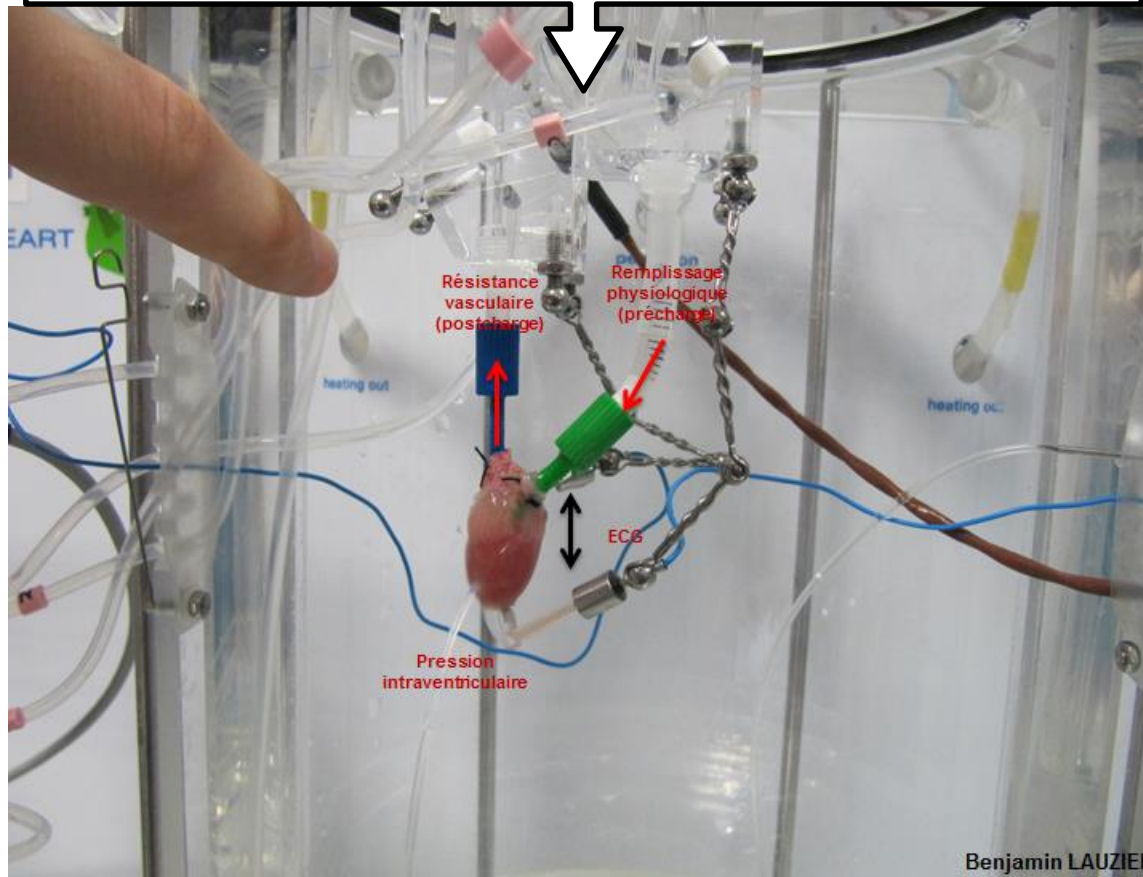
Effet de la MOIgr sur la fonction diastolique



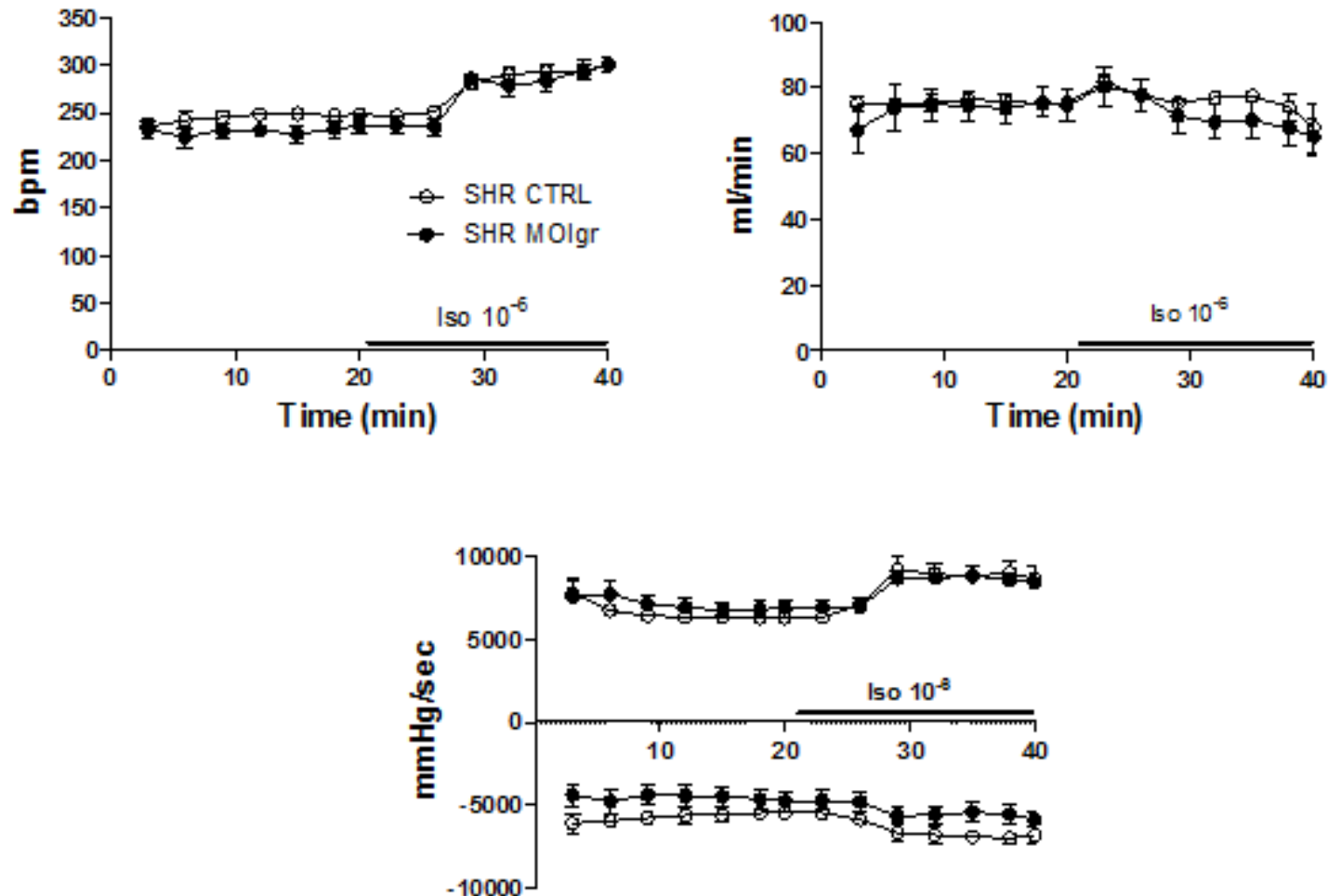
MOIgr améliore la fonction diastolique chez le rat SHR

Etude ex vivo de l'effet de la graine MOlgr sur le modèle cœur travaillant

Test de l'effet du traitement sur la fréquence et débit cardiaque ainsi que dp/dt sur un modèle de cœur isolé en mode travaillant en présence de l'Isoprénaline à 10^{-6} M



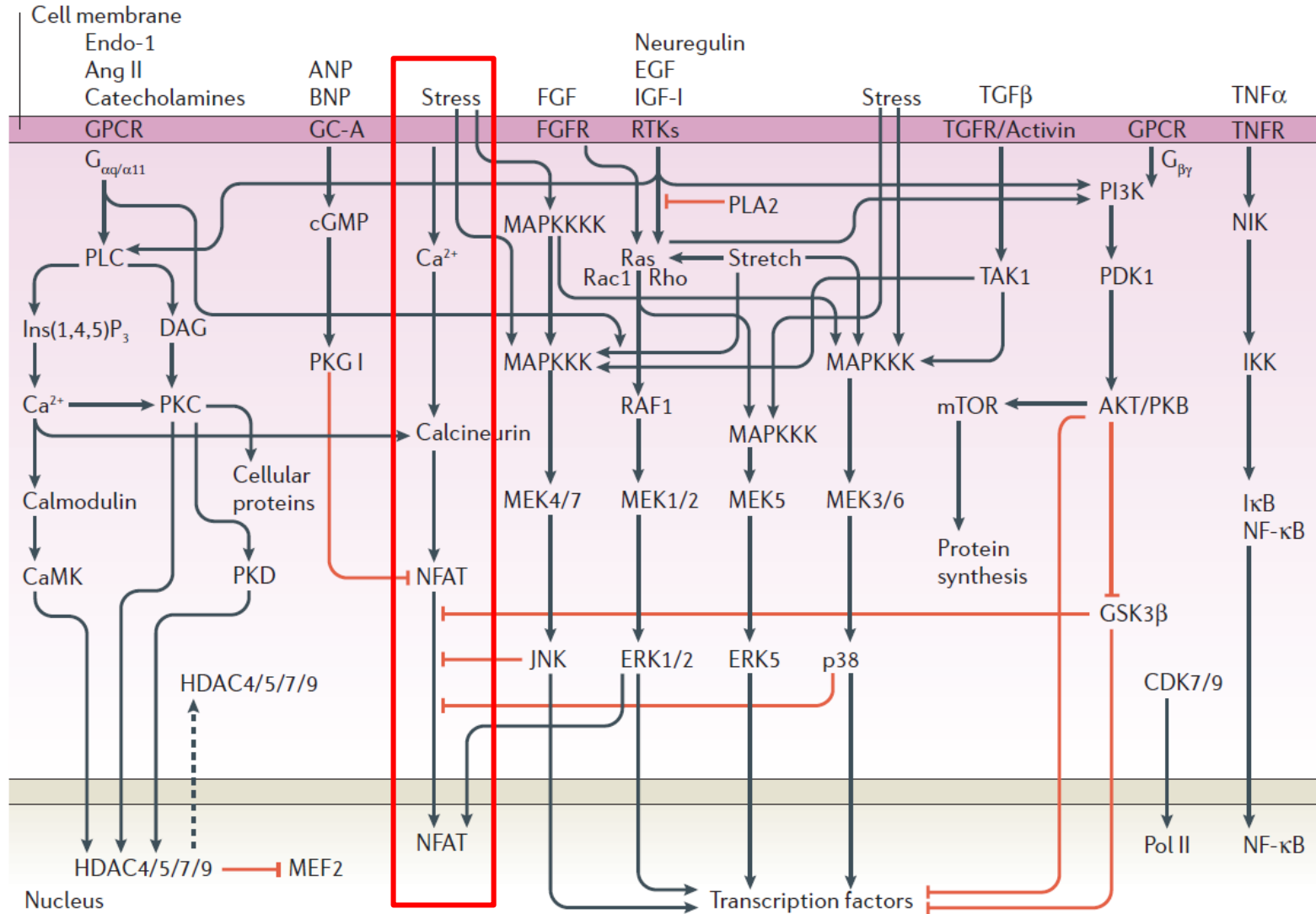
Etude ex vivo de l'effet de la graine MOIgr sur le modèle cœur travaillant



MOIgr agirait sur la régulation neuro-humorale dans le contrôle de la fonction cardiaque

Mécanisme cellulaire de l'HVG

l'institut du "



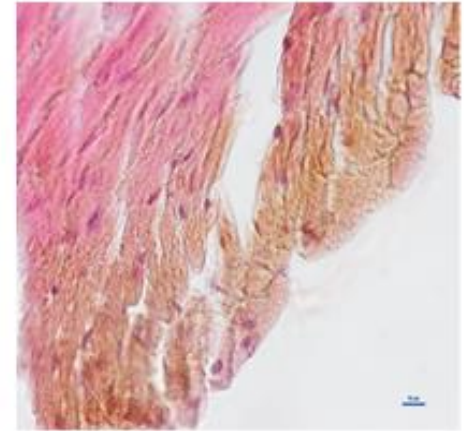
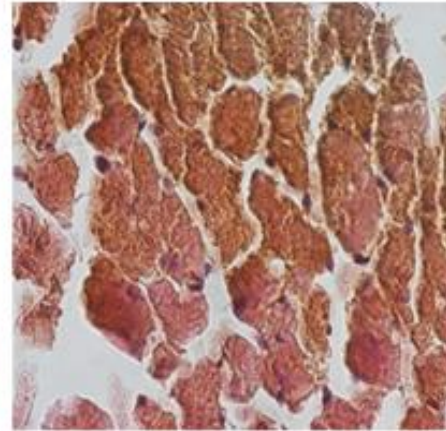
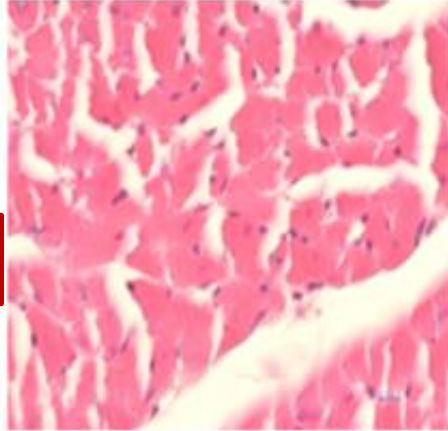
Heineke J. et Molkentin JD., (2006)

Nature Rev Mol Cell Biol.

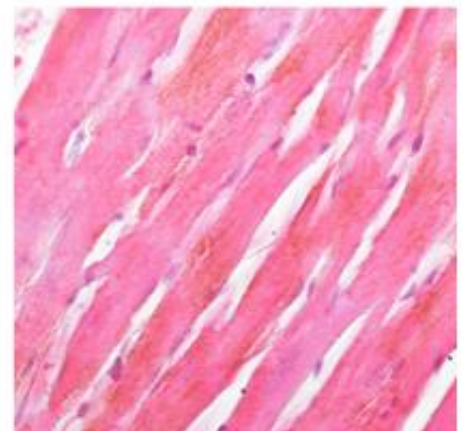
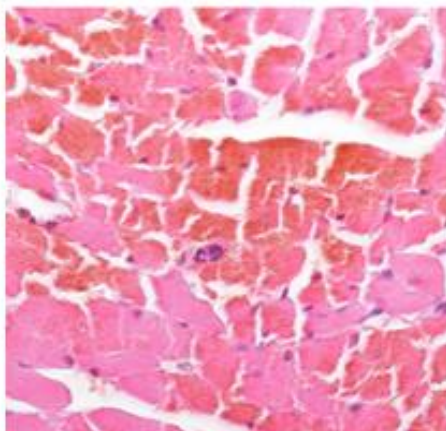
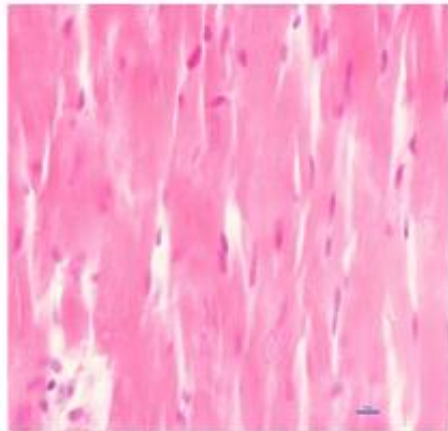


Etudes de l'expression de la Calmoduline et de la Calcineurine sur des coupes de cœur des rats SHR

Calmoduline



Calcineurine



C(-)

SHR CTRL

SHR MOI

MOIgr diminue l'activité de la voie CaN-NFaT chez le rat SHR

Etude de l'effet de la graine MOIgr sur la fibrose cardiaque chez le rat SHR

HTA



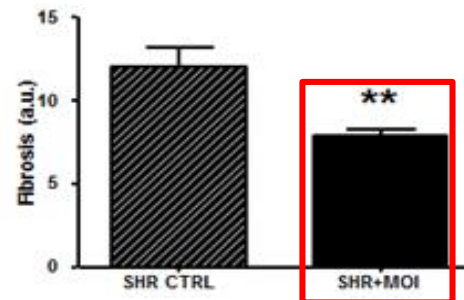
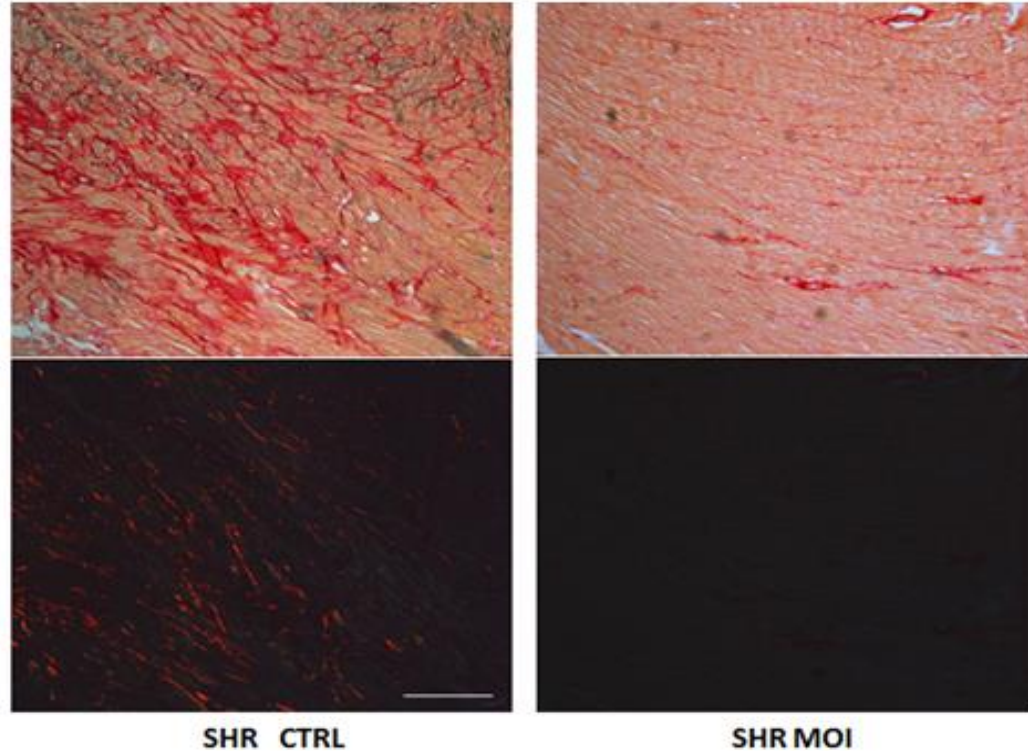
Adaptation: résistance à la
surcharge de pression



Fibrose cardiaque
accumulation des collagènes
et d'autres composants de
la MEC dans les régions
interstitielles et péri-vasculaires
du myocarde

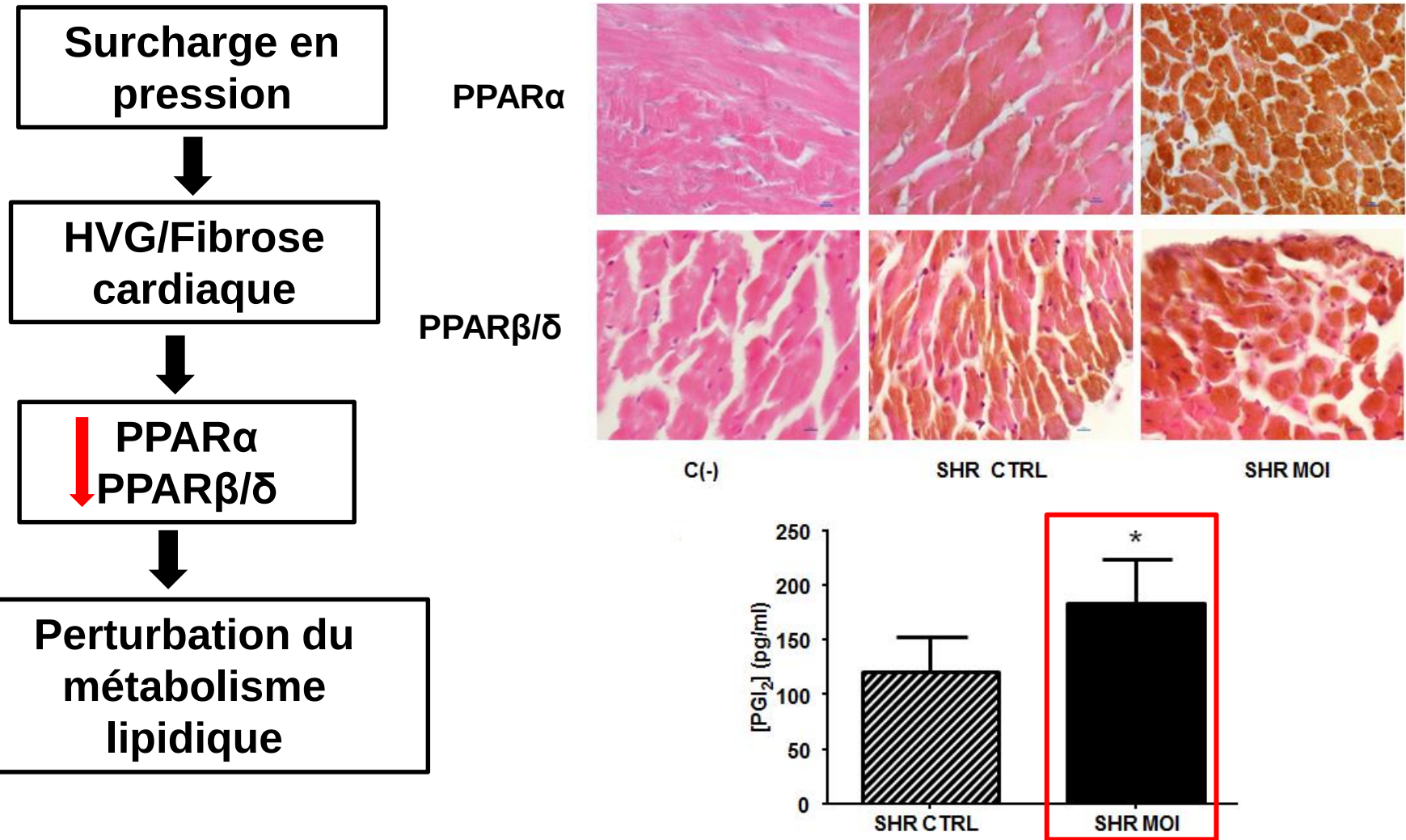


-rigidité des parois
-insuffisance cardiaque



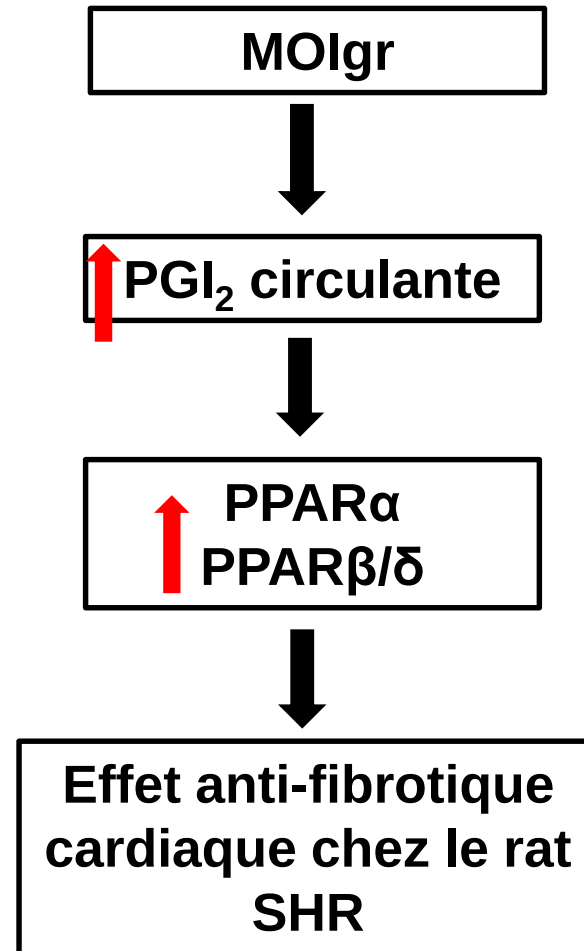
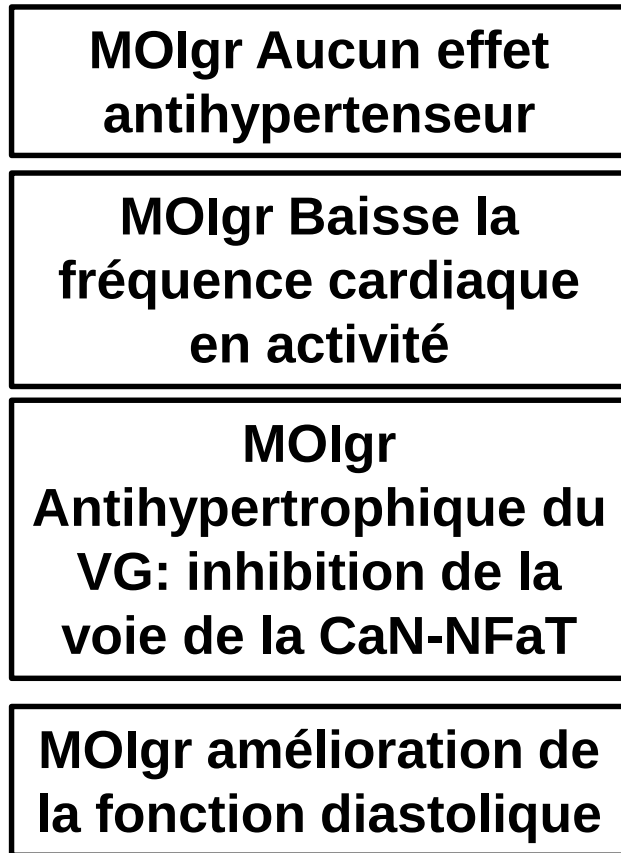
MOIgr atténue la fibrose du myocarde chez le rat SHR

Effet de la graine MOIgr sur l'expression et l'activation des récepteurs PPAR α et β/δ chez le rat SHR



MOIgr améliore l'expression de ces récepteurs chez le rat SHR

Conclusion- I

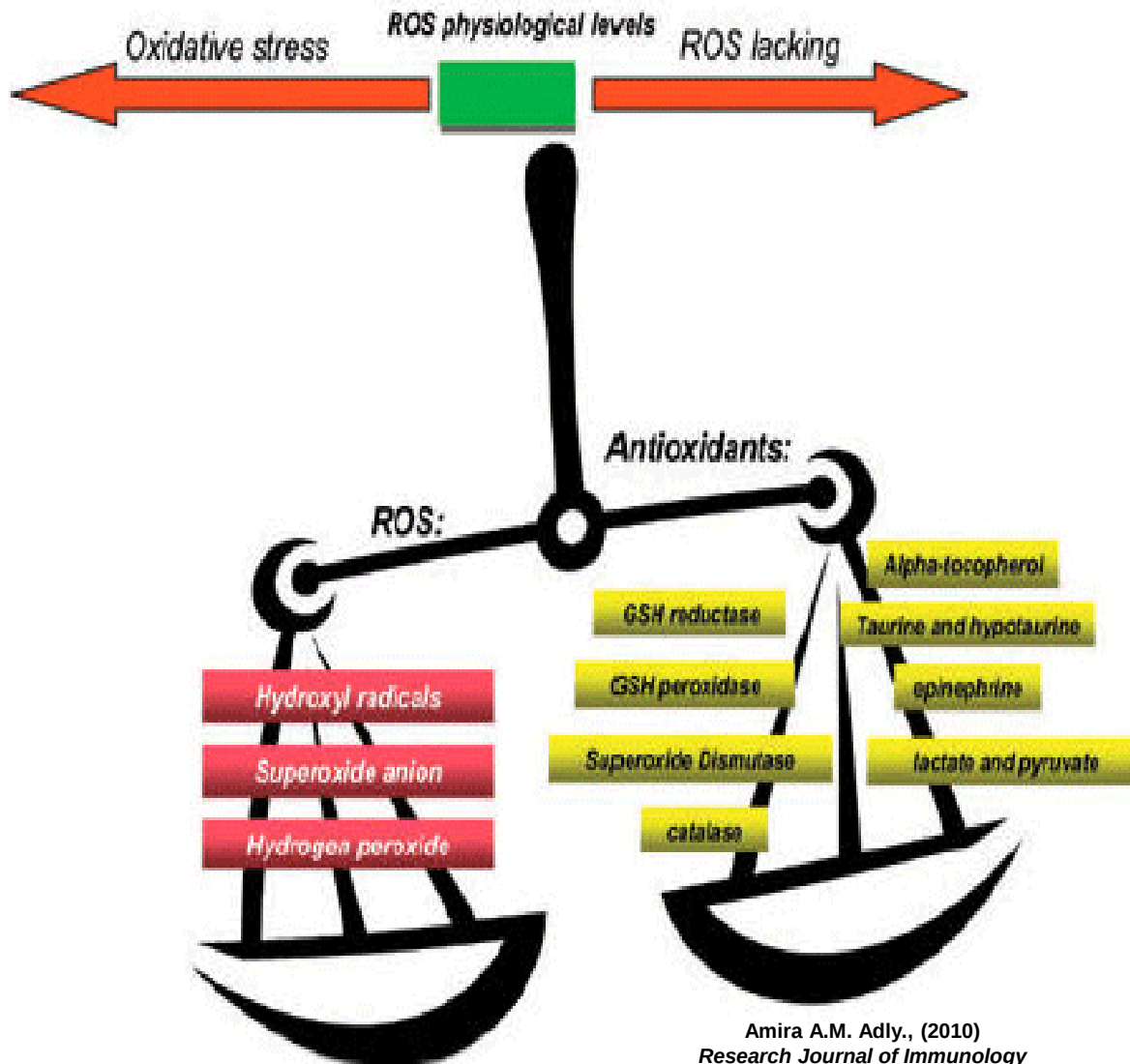


Efficacité cardiaque de la MOlgr en médecine traditionnelle

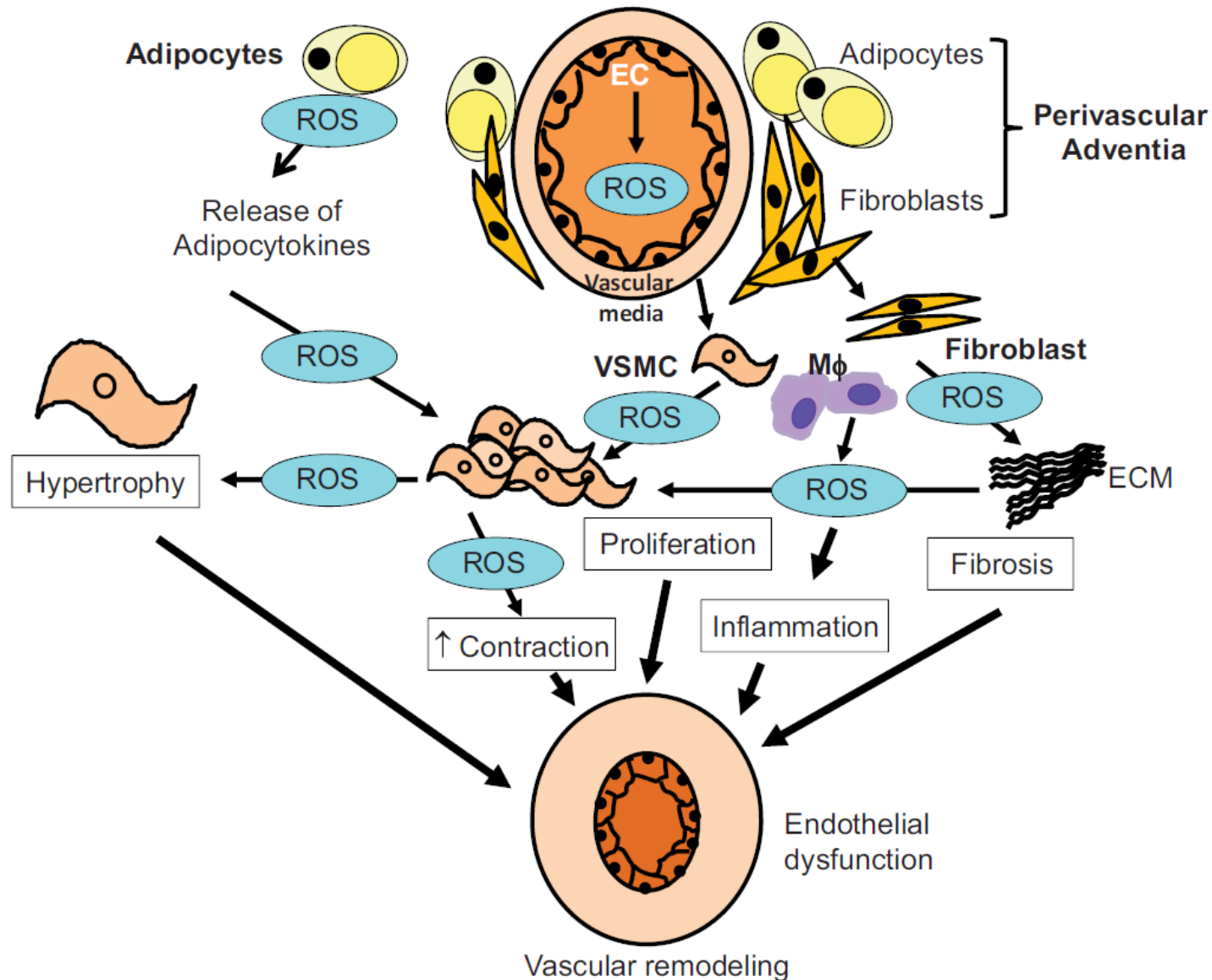
ETUDE II:

**Etude de l'effet de MOIgr sur le stress nitro-oxydant et
l'inflammation vasculaire chez le rat SHR**

Stress oxydatif



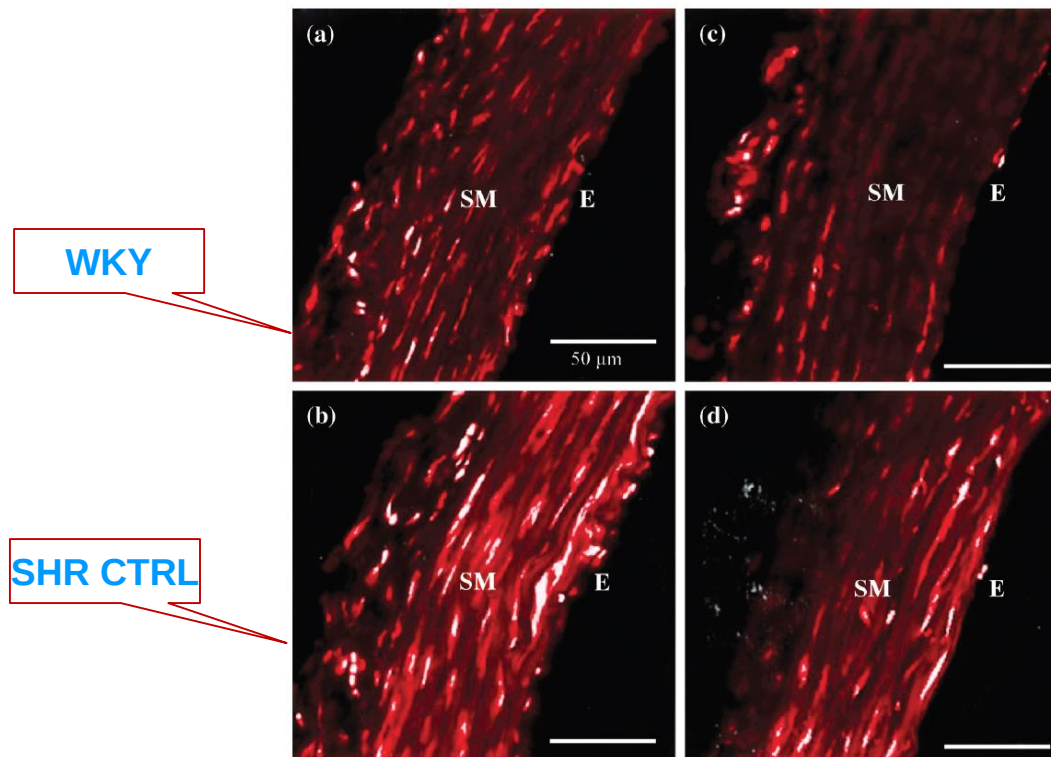
Stress nitro-oxydant et fonction vasculaire



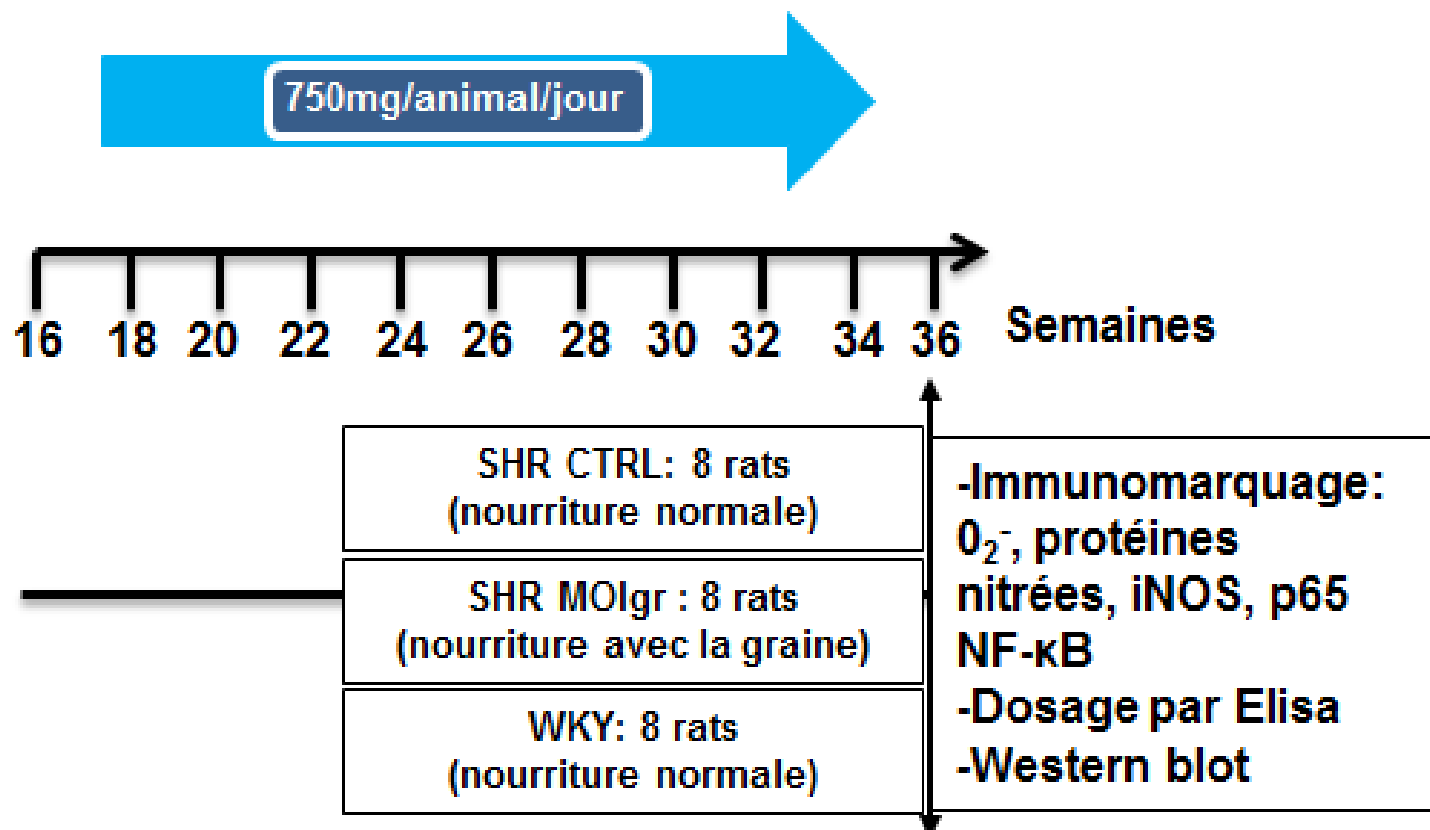
Stress nitro-oxydant chez le rat SHR

Vascular Oxidative Stress Precedes High Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats

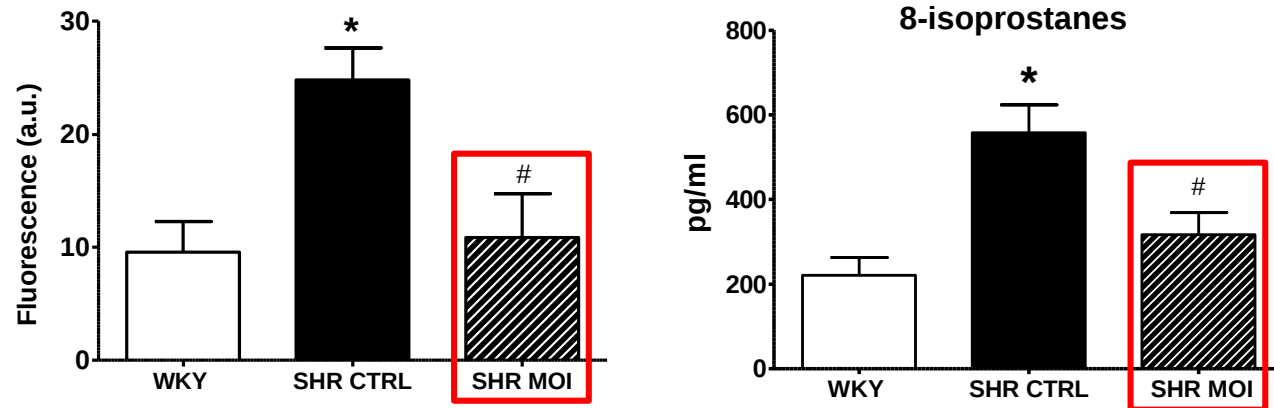
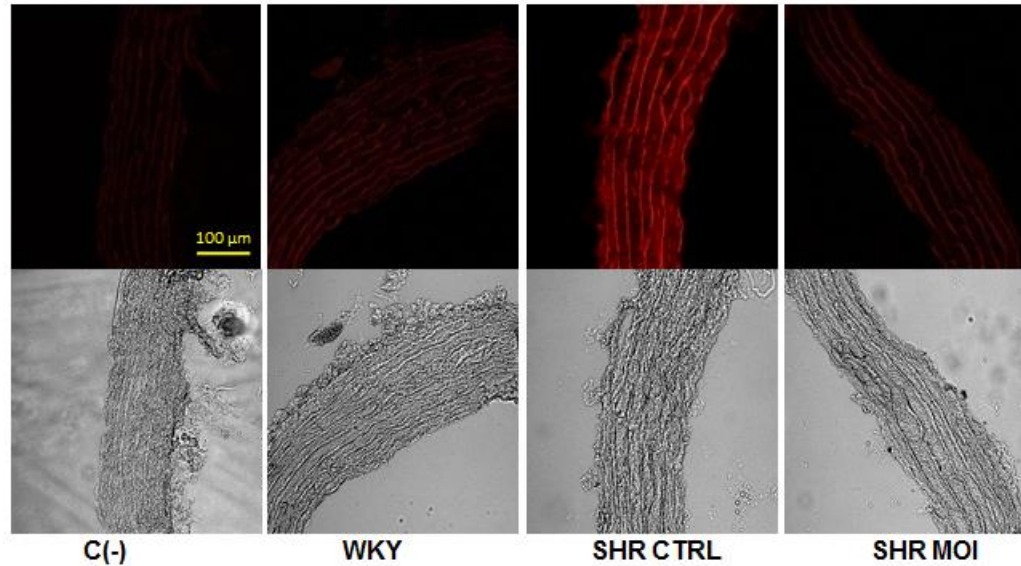
LINDA NABHA, JESSICA C. GARBERN,*
CAROLYN L. BULLER, AND JOHN R. CHARPIE
Division of Pediatric Cardiology, Michigan Congenital Heart Center,
University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA



Déroulement de l'étude

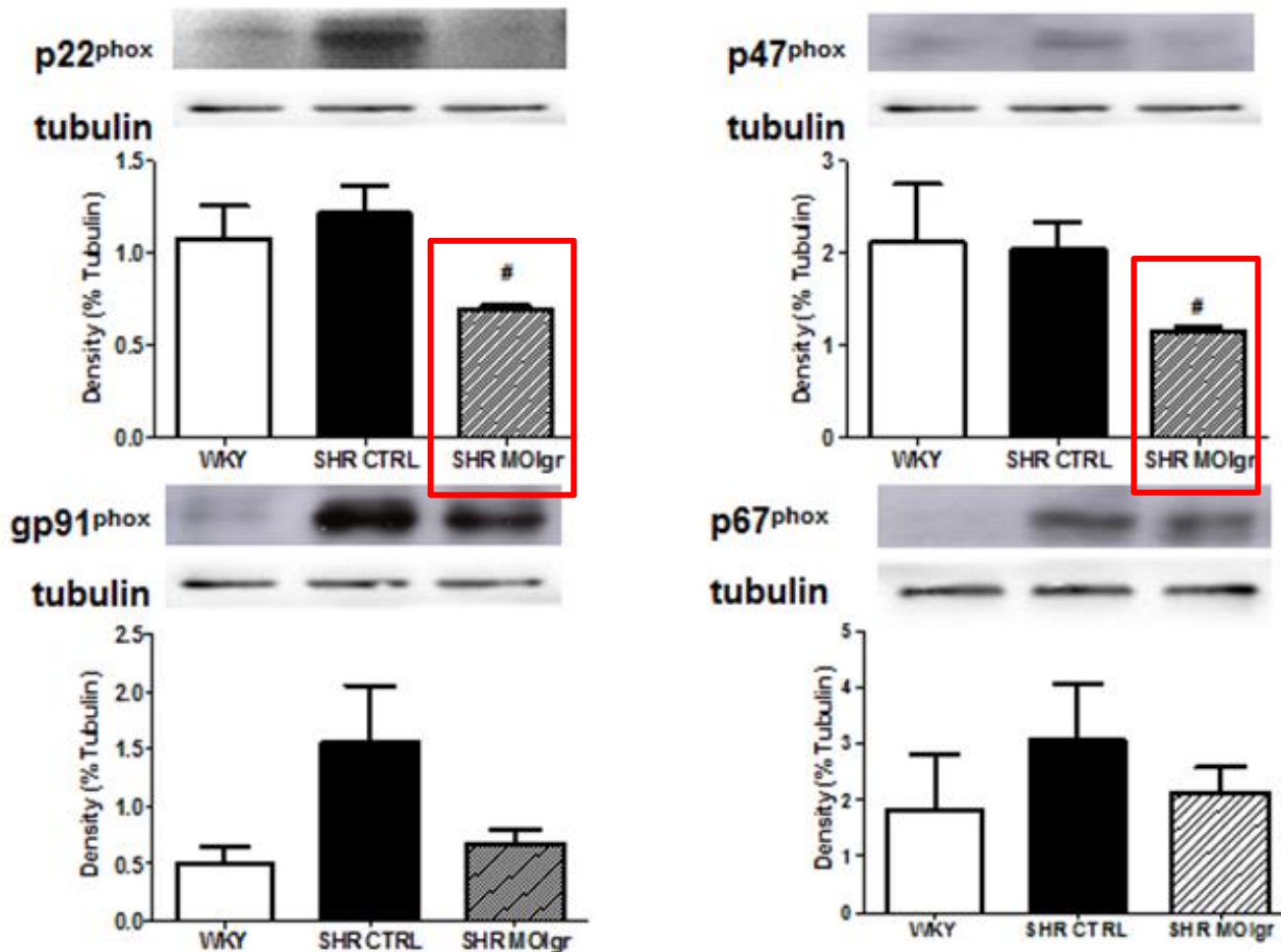


Marquage au DHE des ROS au niveau de l'aorte et dosage plasmatique des 8-isoprostanes chez le rat SHR



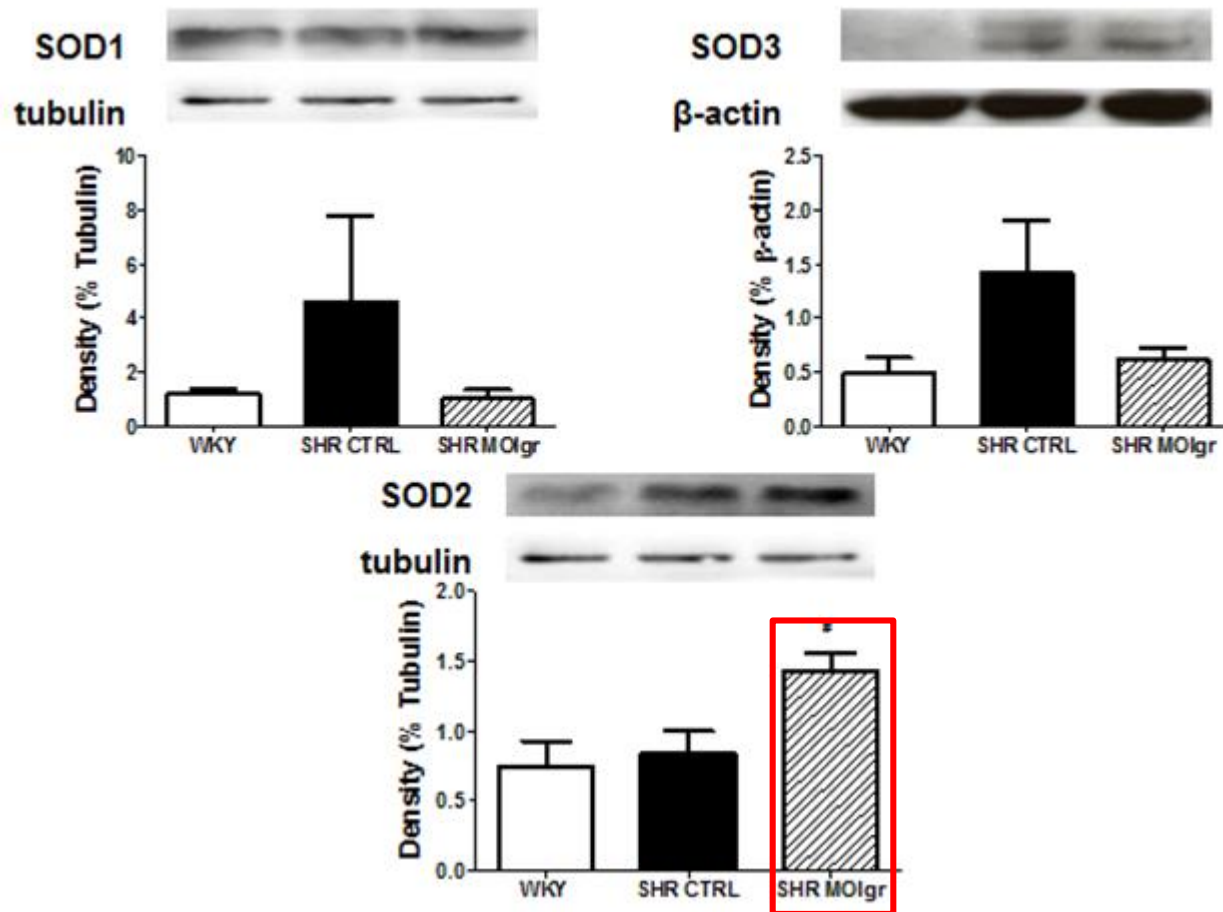
MOIgr diminue le stress oxydant chez le rat SHR

Analyse des expressions des sous-unités de la NADPH oxydase chez le rat SHR



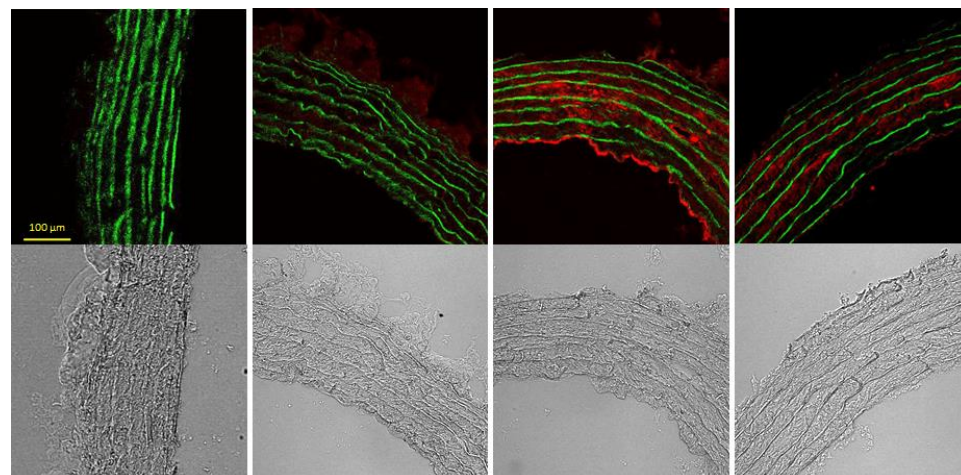
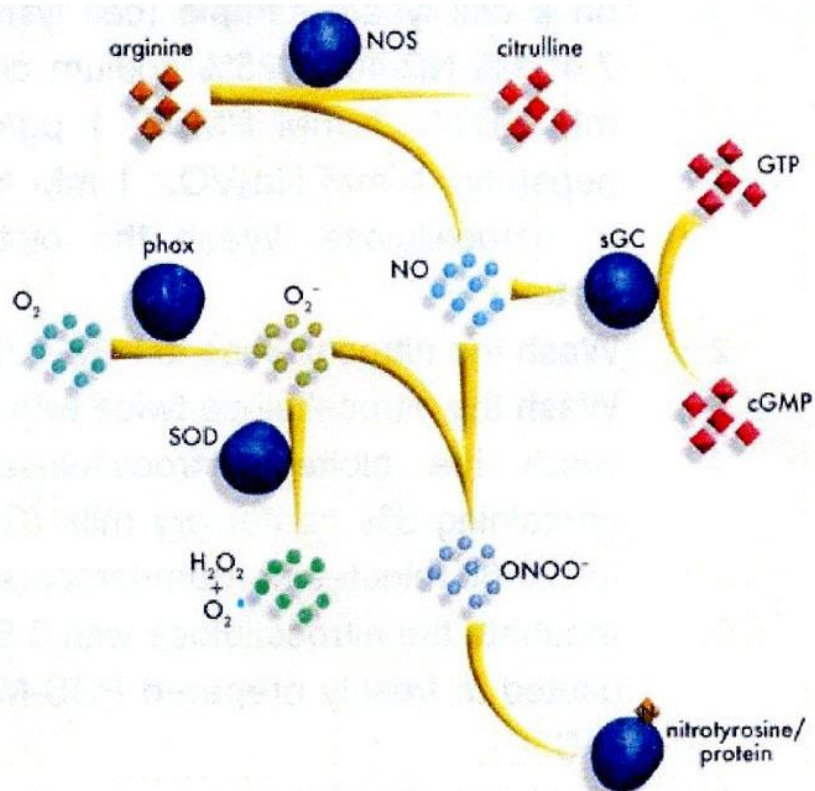
MOlgr diminue l'activité de la NADPH oxydase dans l'aorte de rat SHR

Analyse de l'expression de SOD chez le rat SHR

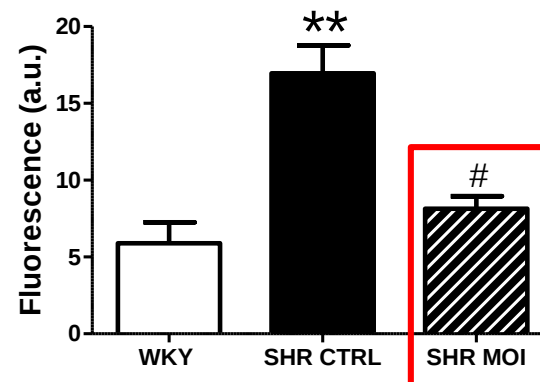


MOlgr augmente l'activité antioxydante *via* la SOD2 dans l'aorte de rat SHR

Analyse des expressions des protéines nitrées chez le rat SHR

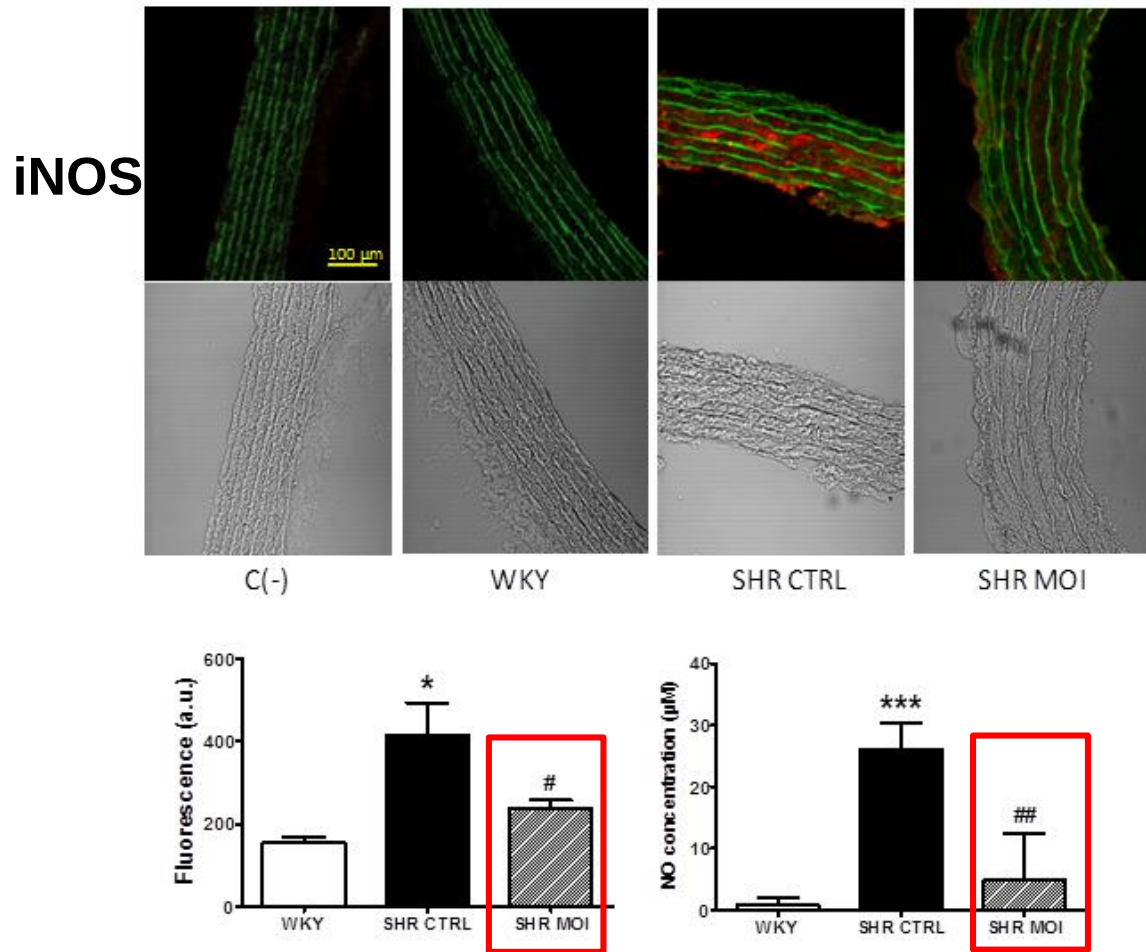


C(-) WKY SHR CTRL SHR MOI



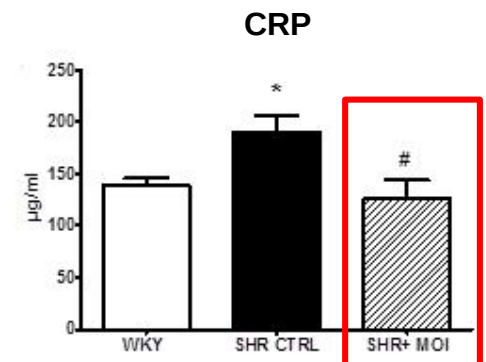
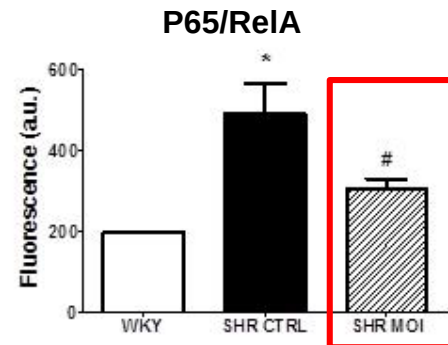
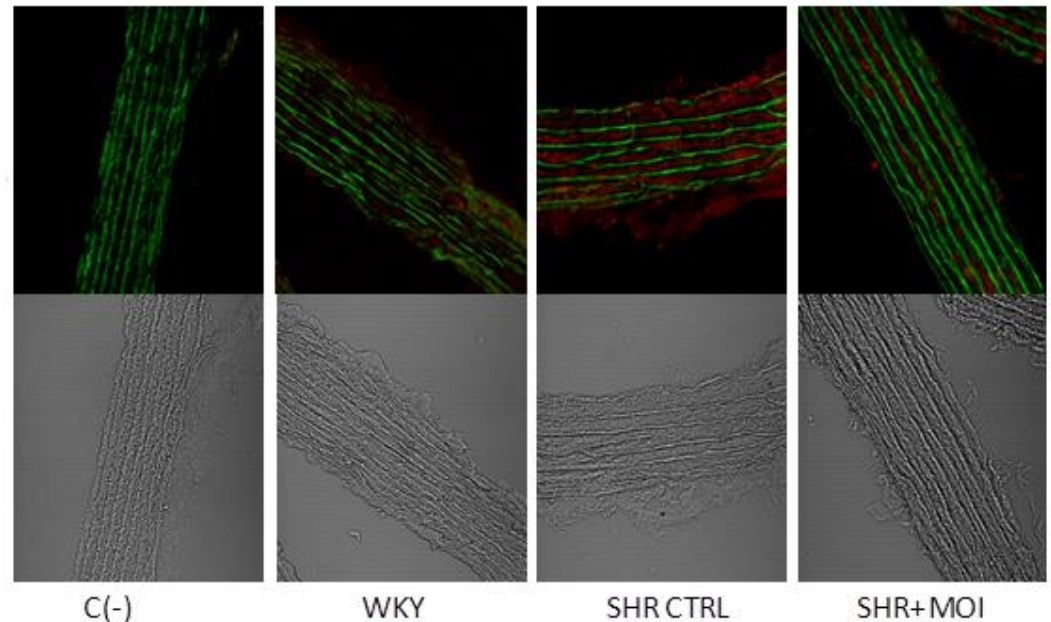
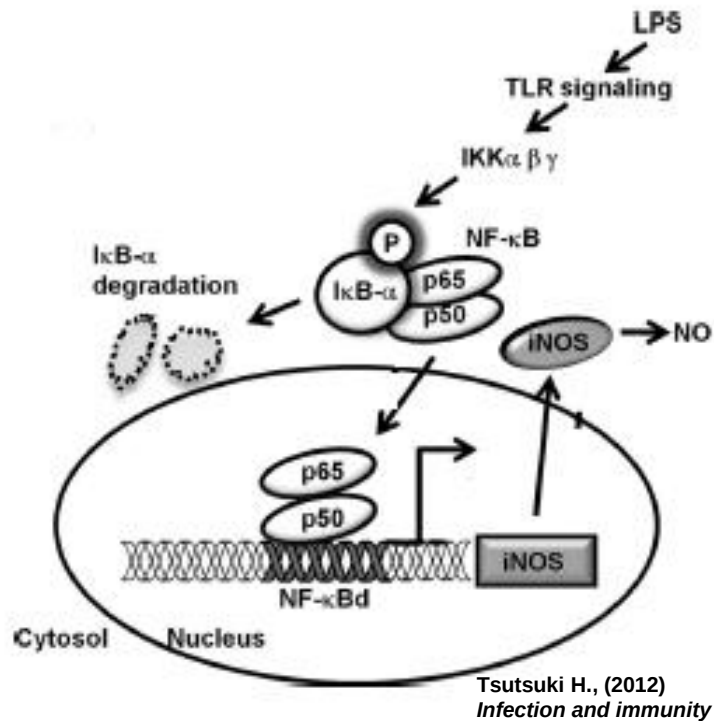
MOIgr réduit le stress nitrosant dans l'aorte des rats SHR

Effet de la MOIgr sur l'inflammation vasculaire chez le rat SHR



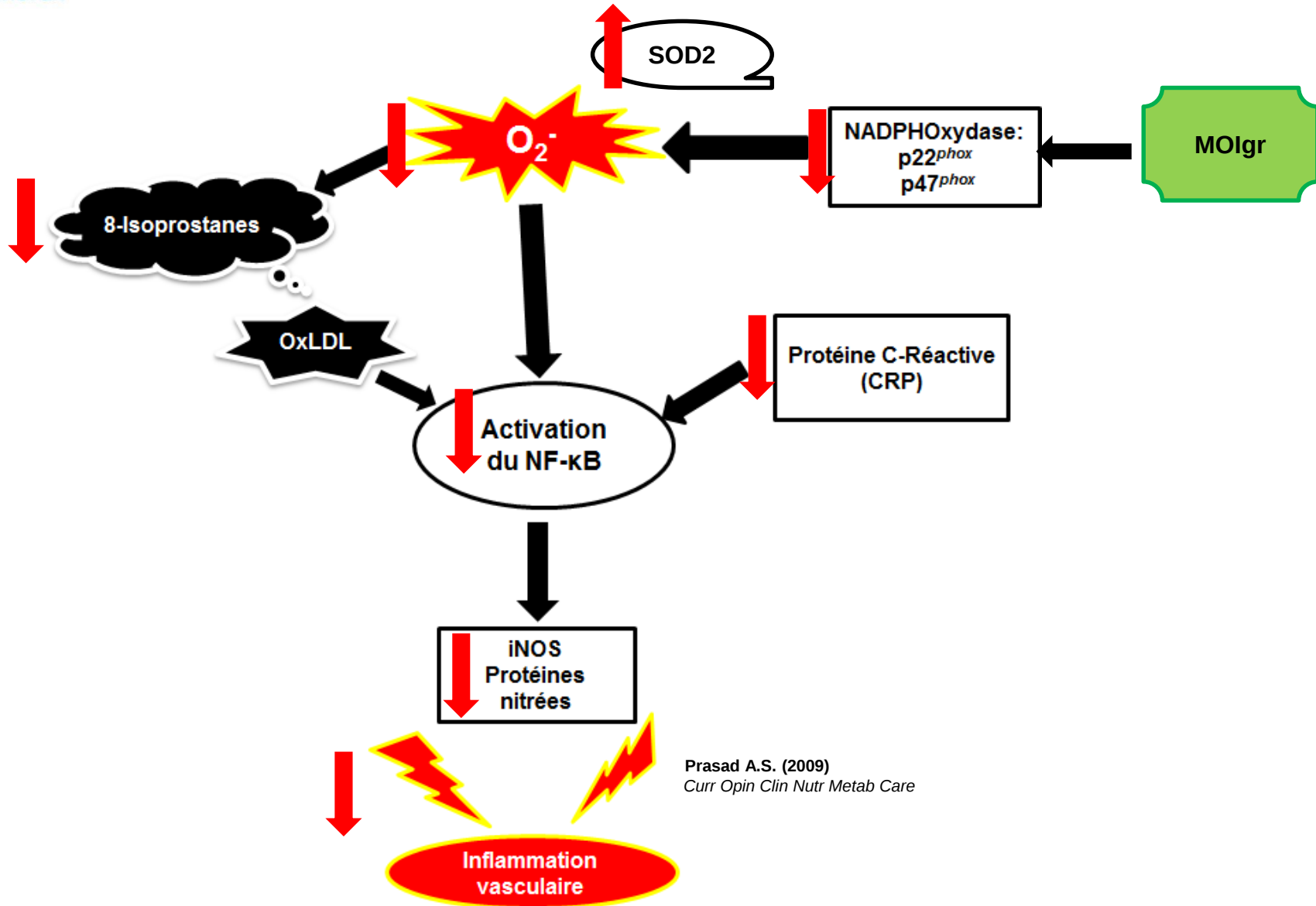
MOIgr possède un effet anti-inflammatoire chez le SHR

Effet de la MOIgr sur l'inflammation vasculaire chez le rat SHR



MOIgr possède un effet anti-inflammatoire chez le rat SHR

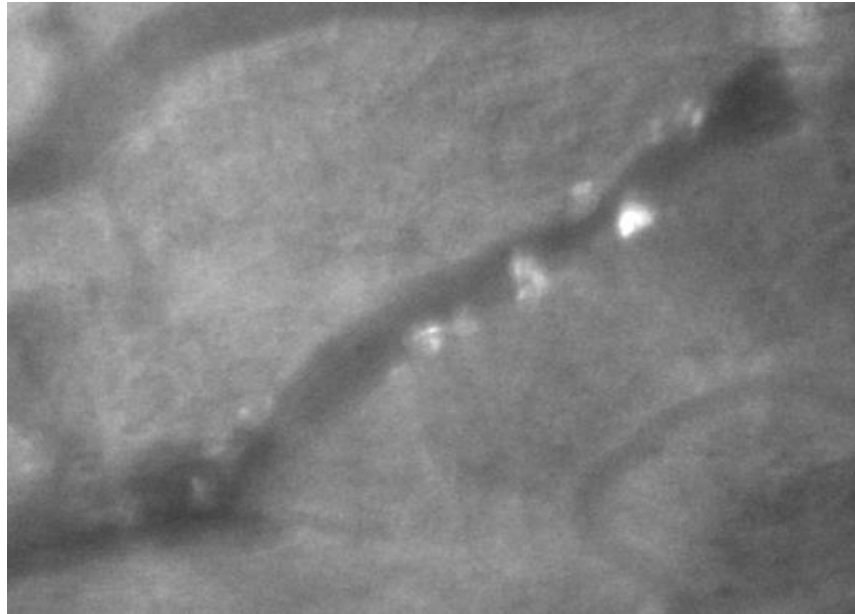
Conclusion-II



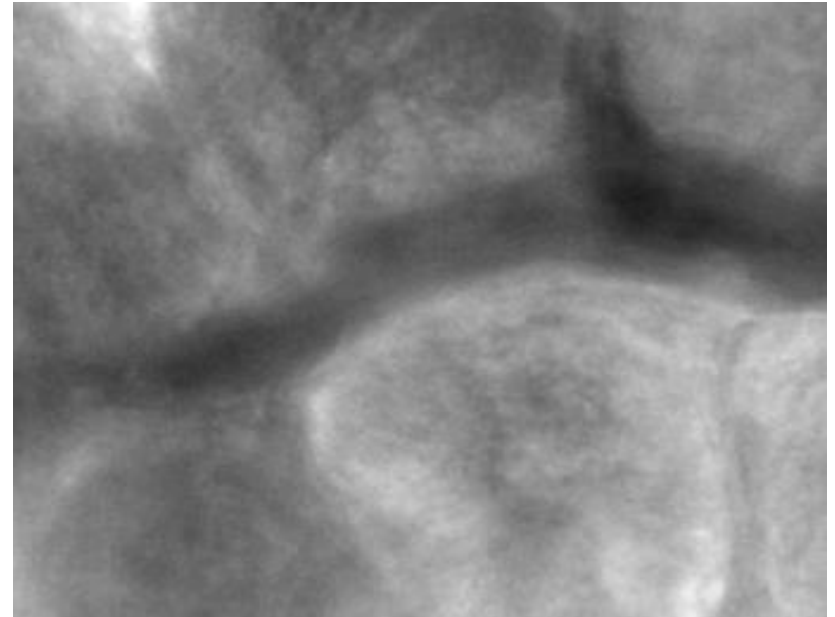
Prasad A.S. (2009)
Curr Opin Clin Nutr Metab Care

Effet de la MOIgr sur l'adhésion leucocytaire vasculaire chez le rat SHR

SHR



SHR-MOI gr

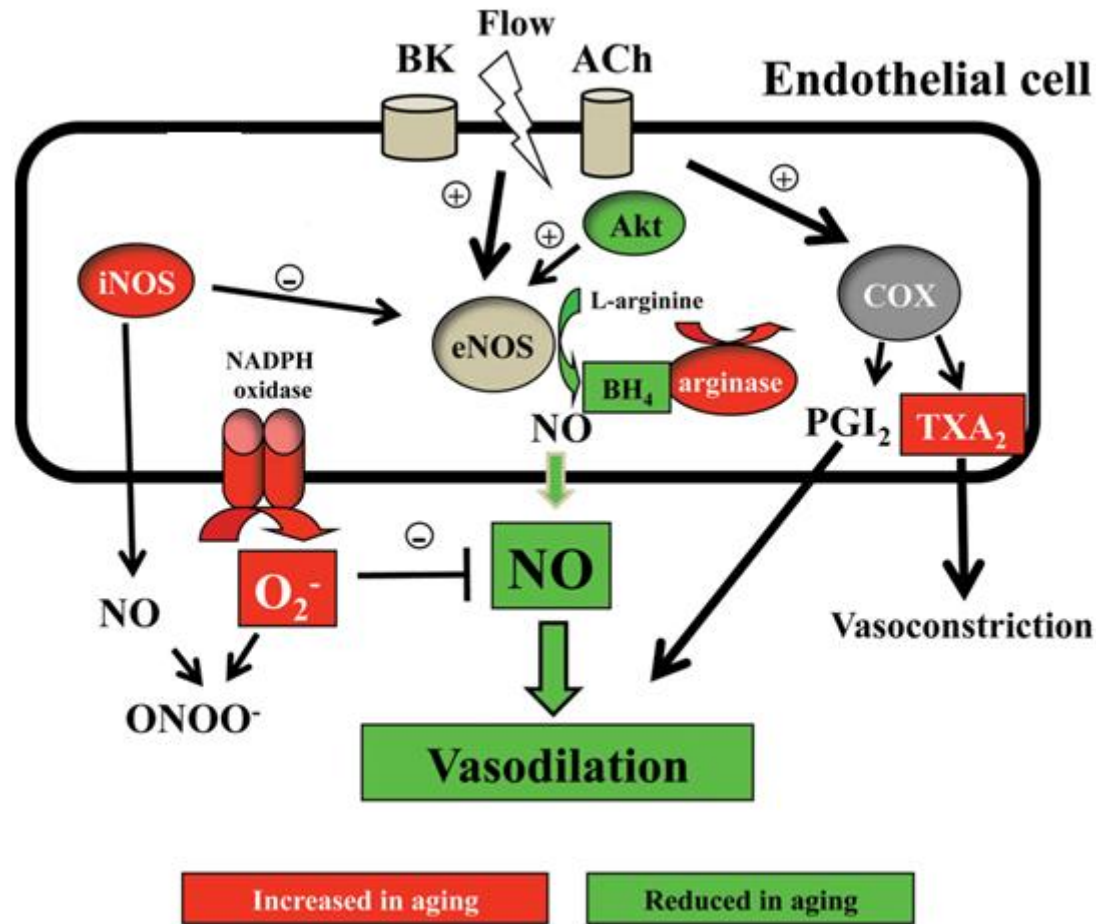


Partie III:

Traitement avec MOlgr des vieux rats et effets protecteurs dans le vieillissement vasculaire

Mécanisme de la dysfonction endothéliale au cours du vieillissement

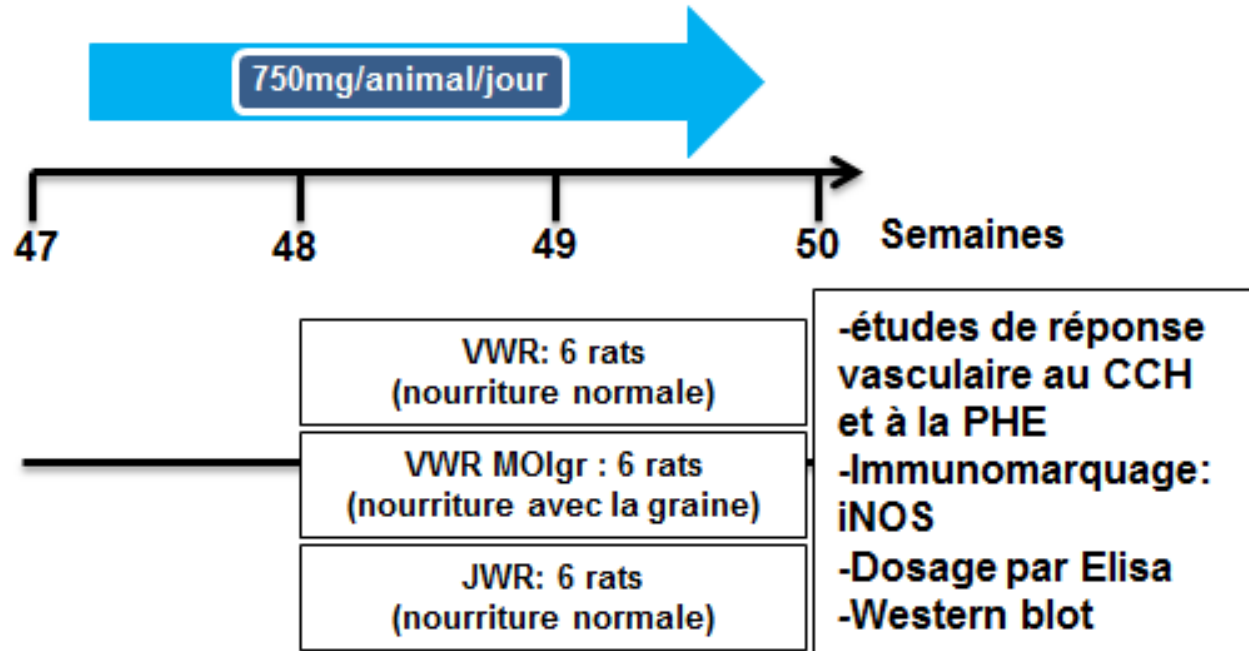
Le vieillissement vasculaire (VV) est caractérisé par un changement fonctionnel et structural de l'endothélium et des CMLVs au niveau de la paroi des vaisseaux



(EL ASSAR M. et coll., 2012)
Frontiers in physiology

Déroulement de l'étude

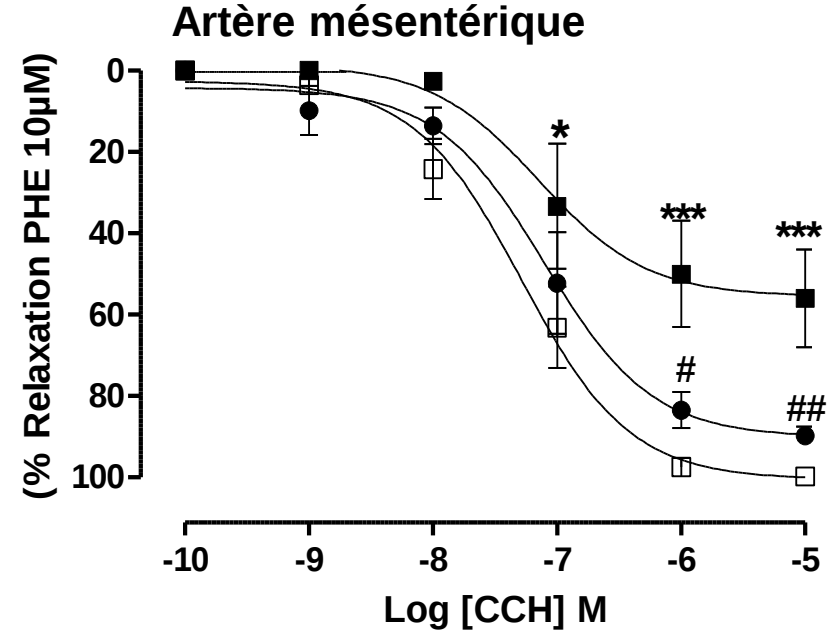
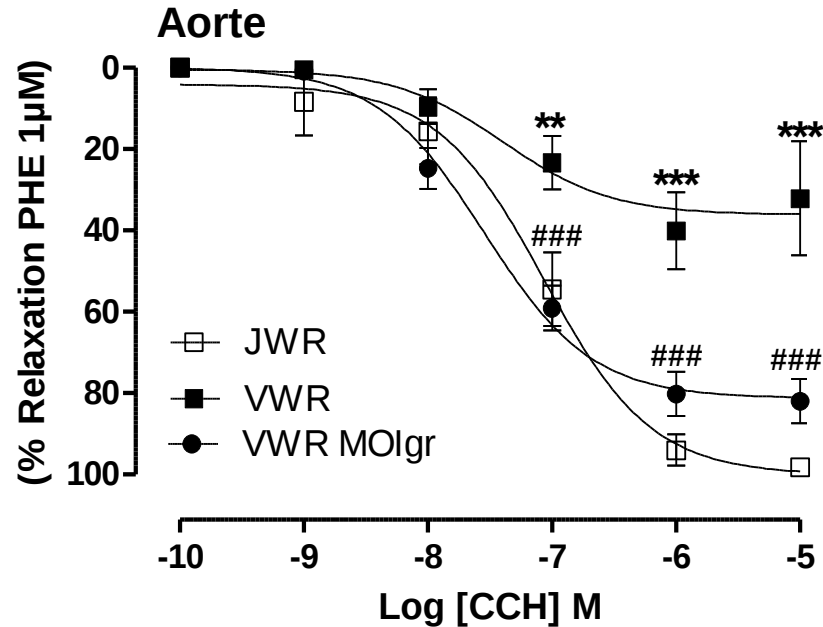
l'institut du thorax



JWR : 16 sem

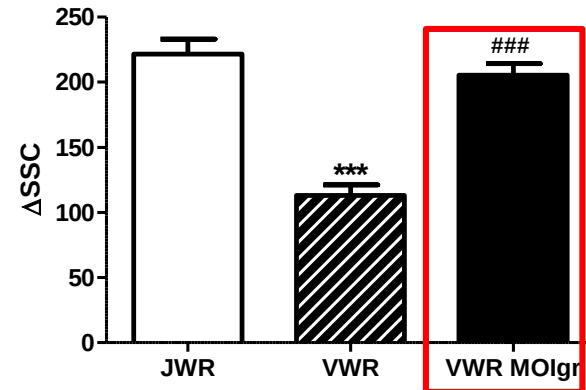
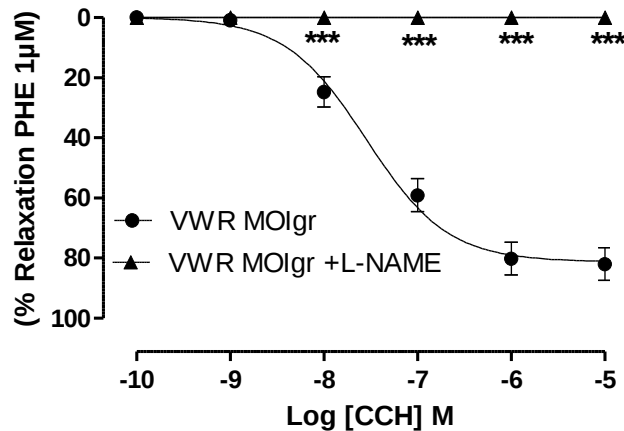
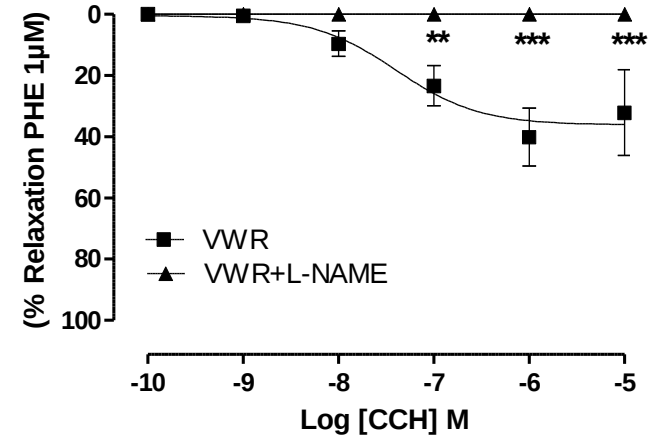
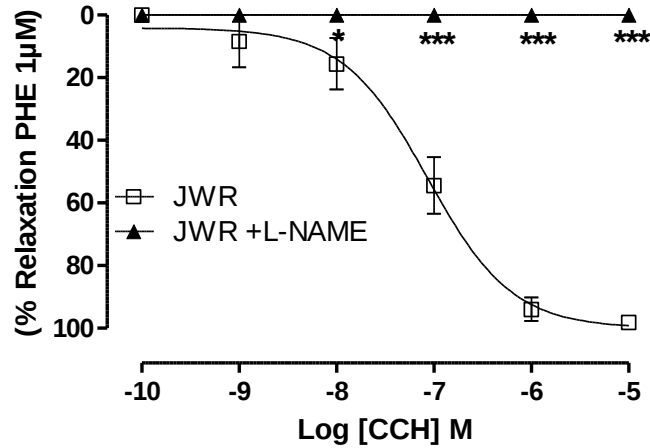
VWR : 47 sem

Effet de la MOIgr sur la fonction endothéliale des rats âgés



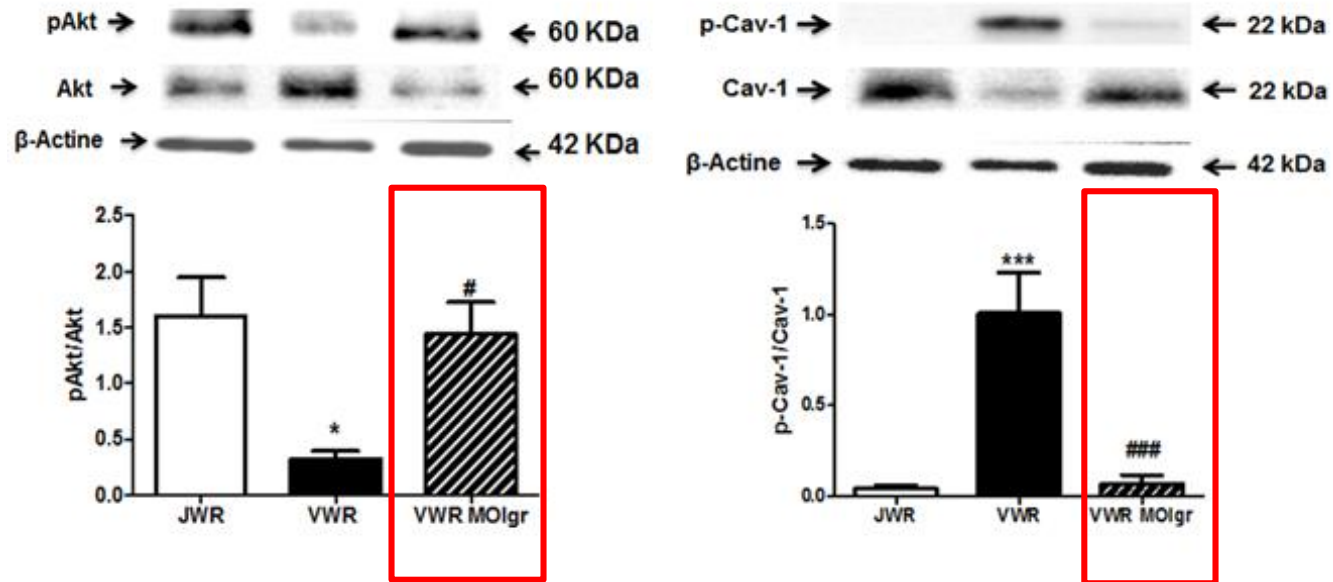
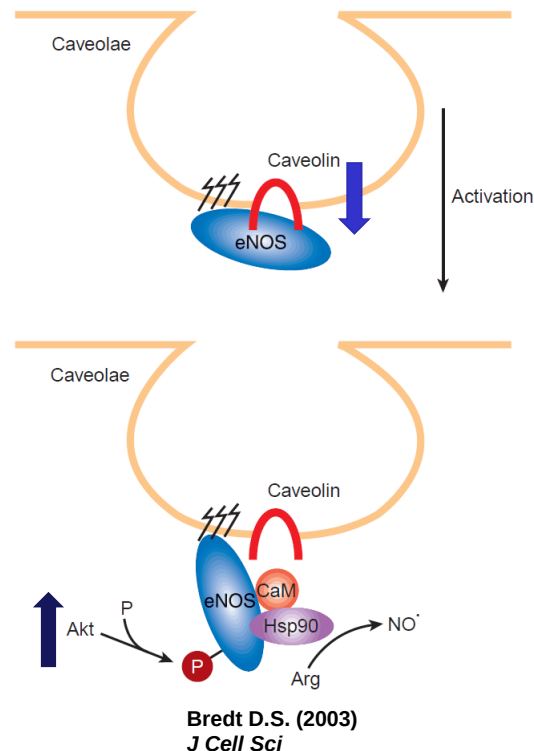
MOIgr améliore la fonction endothéliale chez le vieux rat Wistar

Implication du NO sur la relaxation de l'aorte des rats âgés



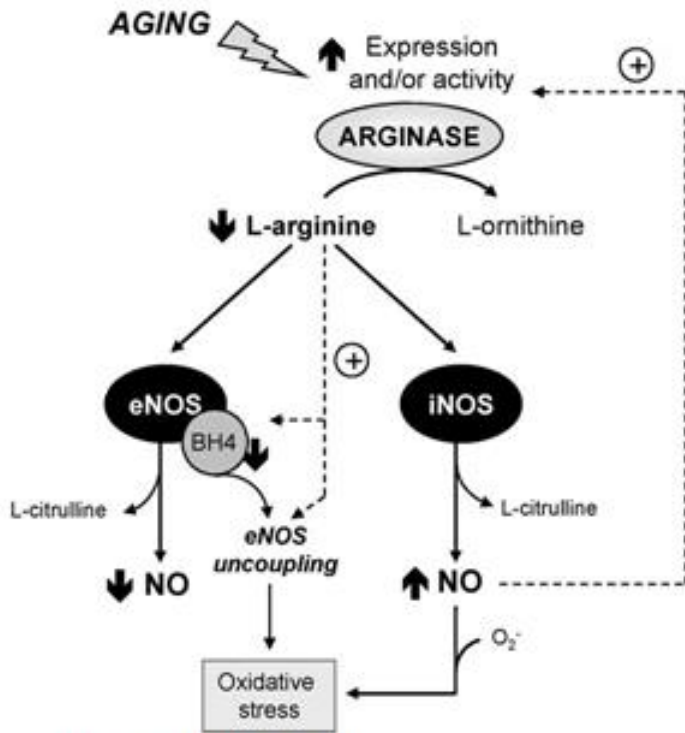
MOIgr augmente la libération du NO au niveau de l'aorte de rat

Effet du traitement dans l'expression des protéines impliquées dans la relaxation de l'aorte des vieux rats

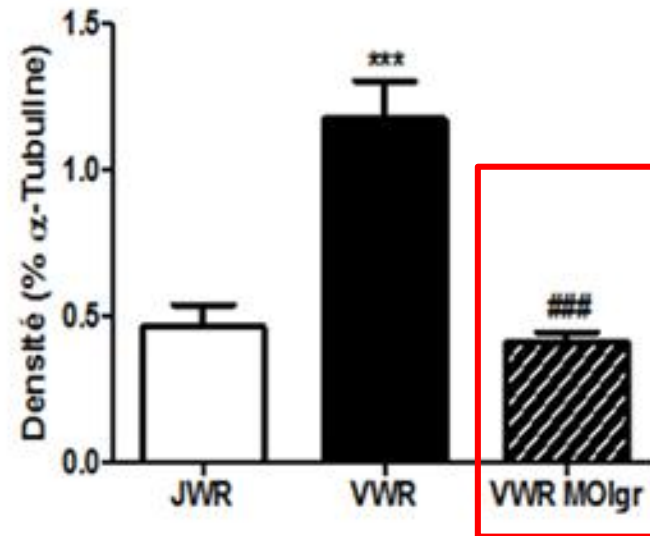


la MOlgr favorise l'activation de la voie d'eNOS dans les aortes des rats âgés

Arginase et vieillissement vasculaire

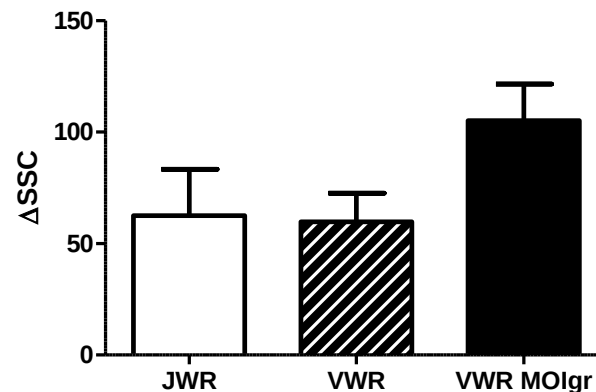
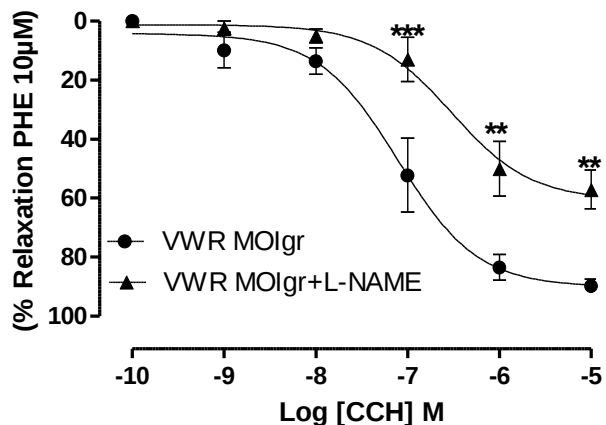
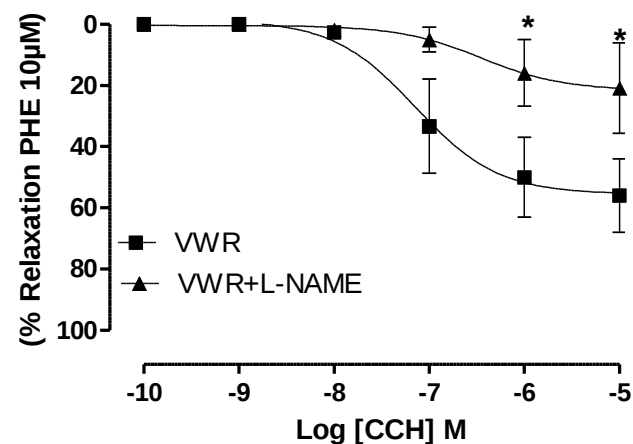
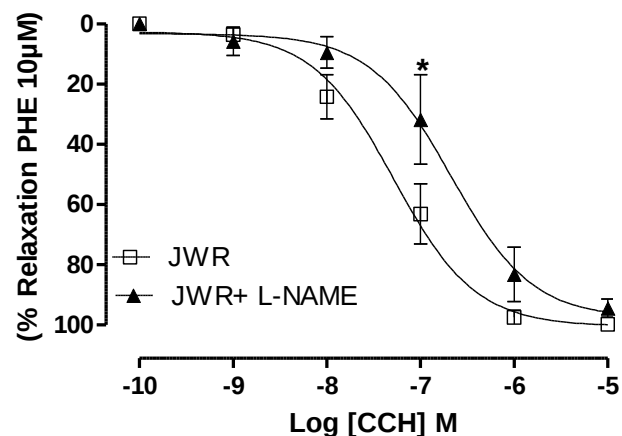


Herrera M.D., et coll., 2010
Ageing Research Reviews



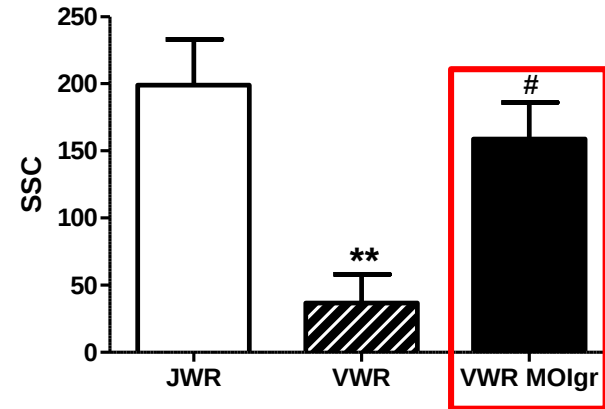
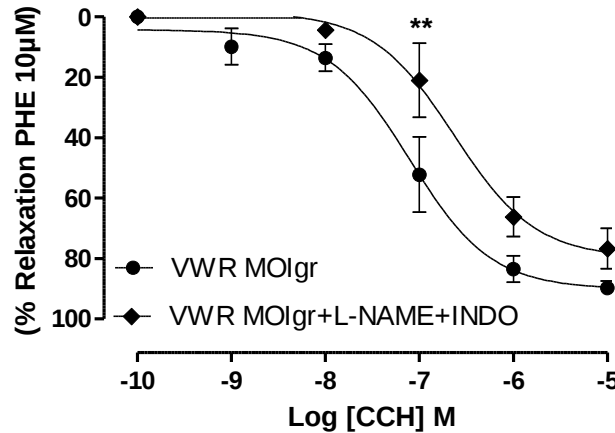
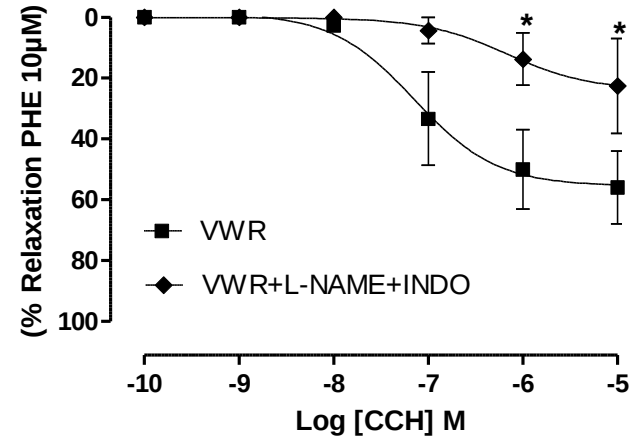
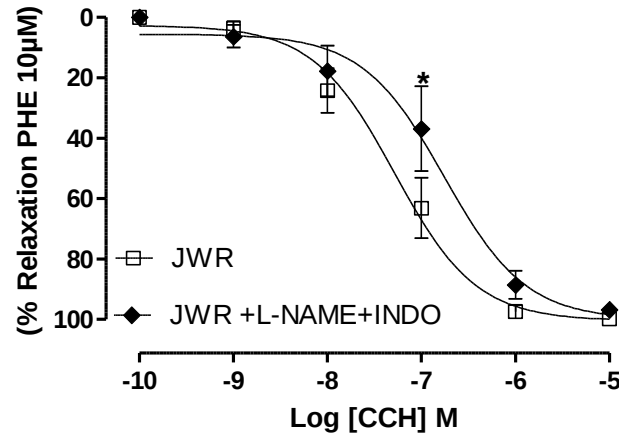
MOlgr inhibe l'expression de l'Arginase I dans les aortes des rats âgés

Effet de la MOIgr sur la relaxation de l'artère mésentérique des rats âgés



L'effet de la MOIgr dans l'artère mésentérique est indépendante de la voie du NO

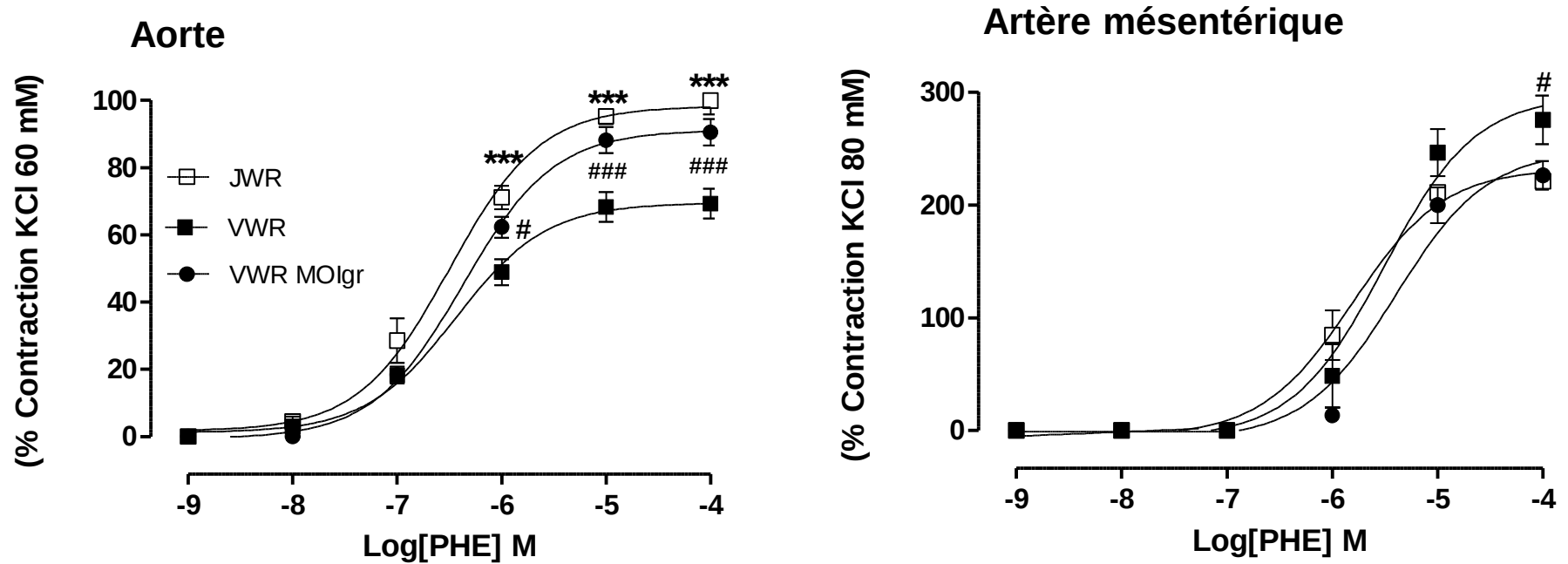
Effet de la MOlgr sur la voie EDHF dans l'artère mésentérique des rat âgés



MOlgr active la voie des EDHF dans l'artère mésentérique des rats âgés

Effet de la MOIgr sur la contraction vasculaire des rats âgés

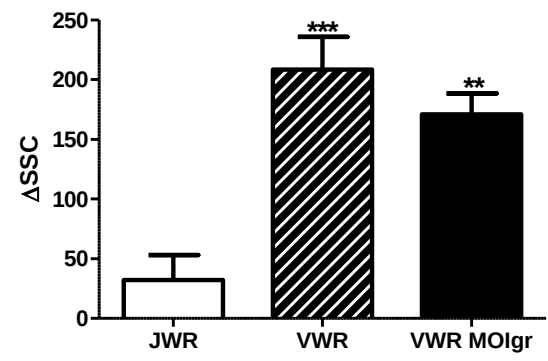
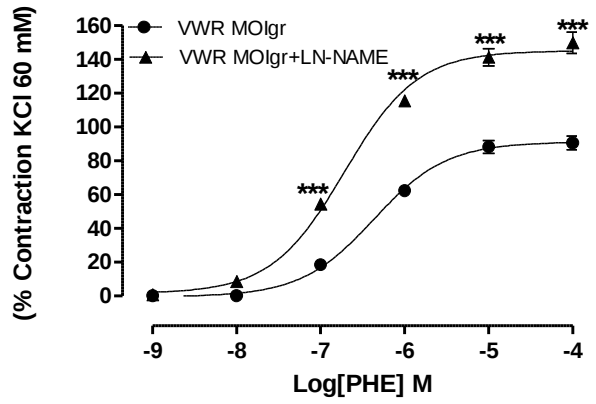
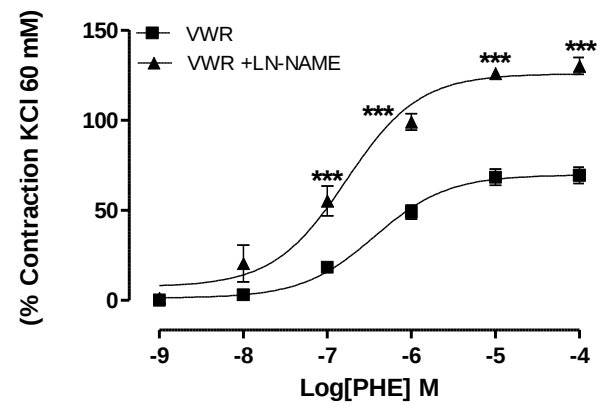
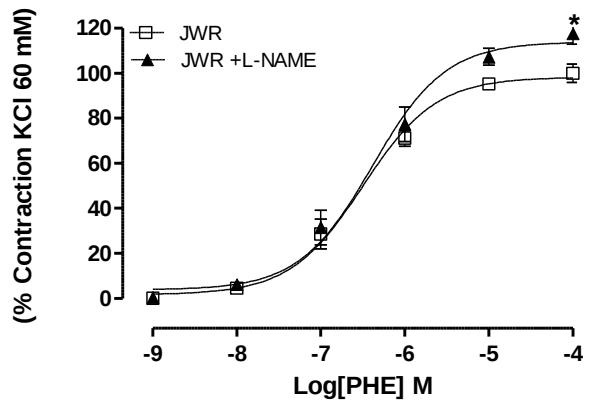
L'INSTITUT DU THORAX



MOIgr restaure la contraction vasculaire des rats âgés

Effet de la MOlgr sur l'inflammation dans l'aorte des rats âgés

l'institut du thorax

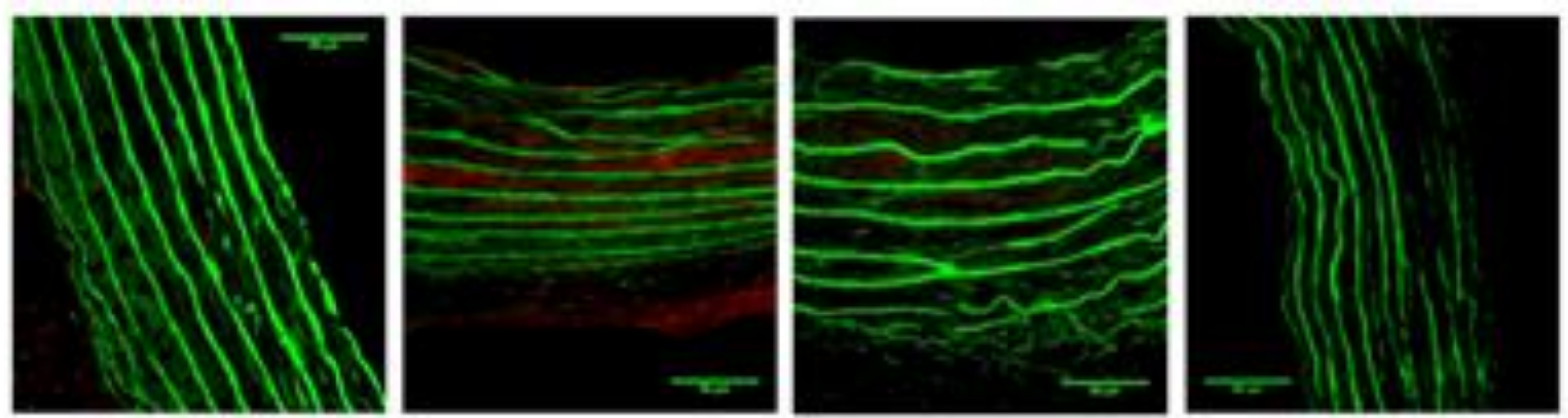


MOlgr ne modifie pas la modulation de la contraction de l'aorte due au NO d'origine inflammatoire chez le rat âgé

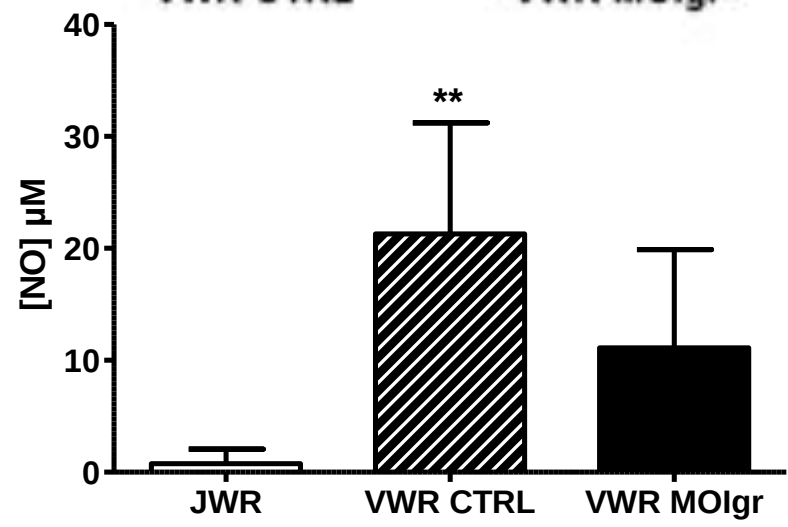
Effet de la MOlgr sur l'inflammation dans l'aorte des rats âgés

l'institut du thorax

iNOS



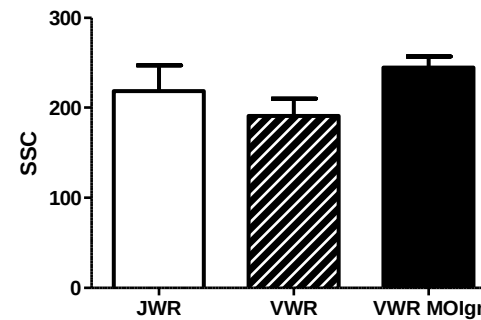
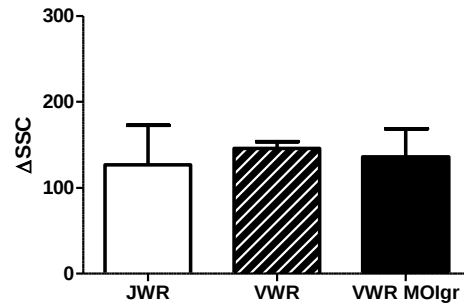
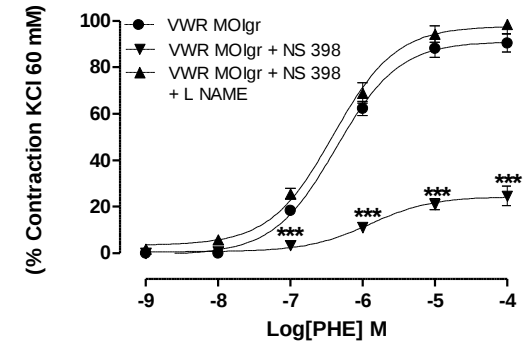
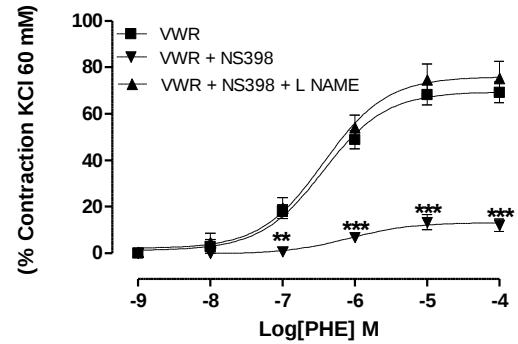
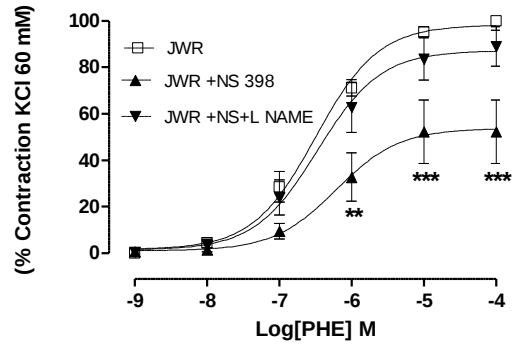
JWR VWR CTRL VWR MOlgr C(-)



MOlgr ne modifie pas l'expression de l'iNOS et le NO circulant chez le rat âgé

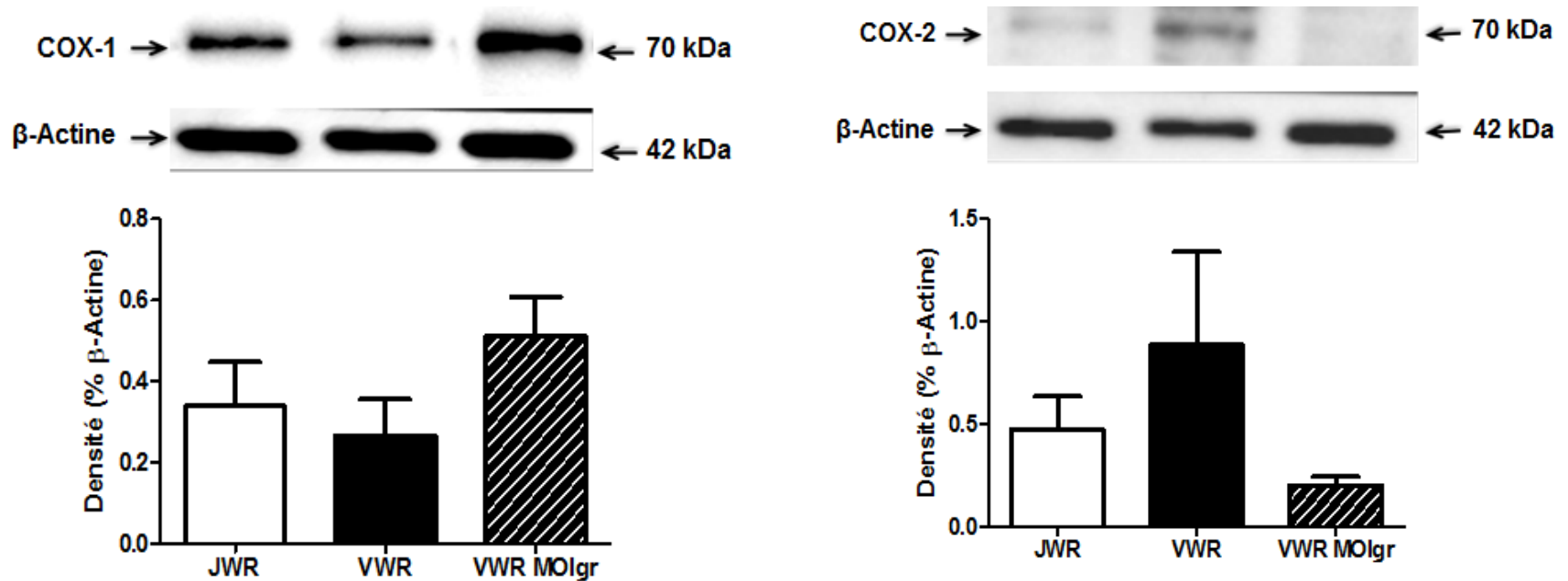
Analyse de l'effet de la MOIgr sur la voie de la COX2

l'institut du thorax



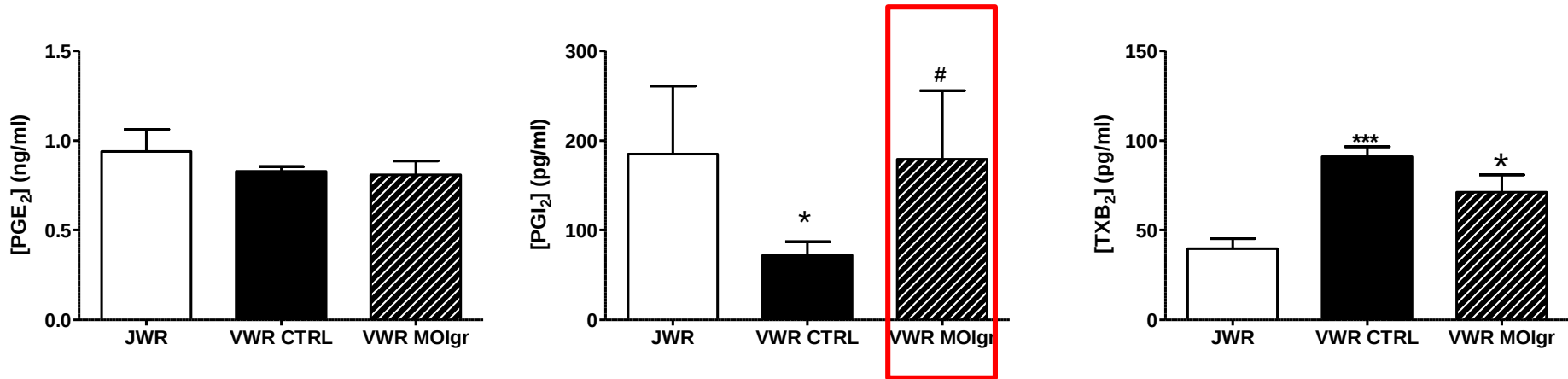
**MOIgr ne modifie pas la voie de la COX2
dans les aortes des rats âgés**

Analyse de l'expression des COX dans l'aorte des rats âgés



MOIgr ne modifie pas significativement l'expression des COXs dans les aortes des rats âgés

Effet de la MOIgr sur la concentration en métabolites des prostaglandines circulantes



MOIgr augmente la concentration plasmatique en PGI₂

Conclusion-III

MOIgr

(Relaxation)

-restaure la fonction endothéliale des vaisseaux des vieux rats

Aorte:

-améliore la voie d'Akt et inhibe celle de la cavéoline-1

-réduit l'expression et l'activation de l'Arginase I

Artère mésentérique:

-active la voie de l'EDHF

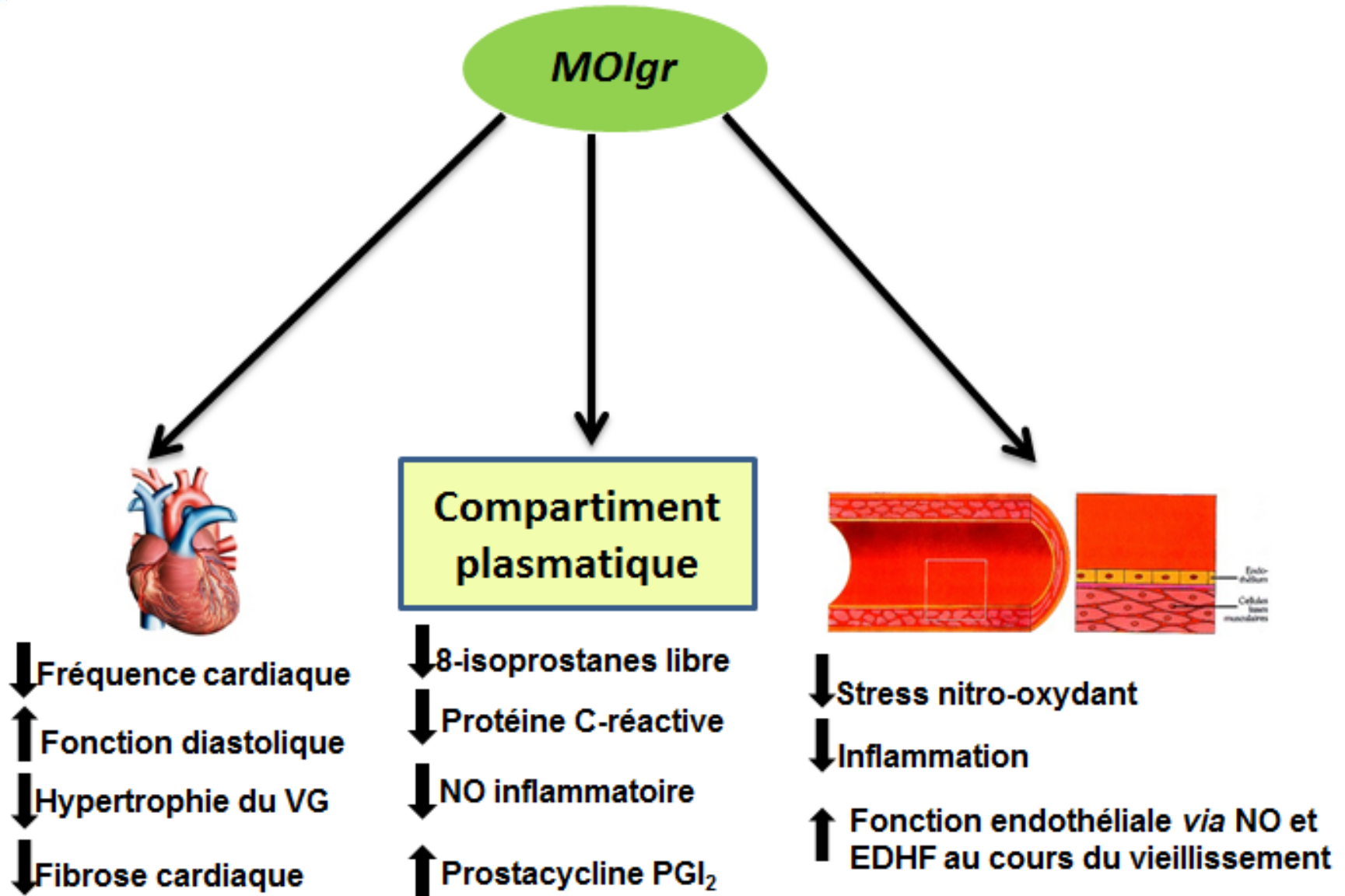
(Contraction)

-empêche l'hyporéactivité vasculaire liée au vieillissement

-augmente la concentration plasmatique en PGI₂

Conclusion générale

l'institut du thorax



Remerciements



l'institut du thorax

Unité Inserm UMR 1087-CNRS
UMR 6291

Equipe 1: Maladies cardiaques et mort subite

- Benjamin LAUZIER
- Amandine GRAHBER
- Virginie AILLERIE

Plateforme d'imagerie cellulaire PICell:

- Philippe HULIN
- Steven NEDELLEC

Plateforme UTE

Plateforme CARDIEX

Ecole doctorale Génie du vivant et modélisation (Univ Mahajanga)

- Pr Antoine ZAFERA RABESA
- Pr Jean François RAJAONARISON

CHU de NANTES

PROJET PROVASC de la région Pays de la Loire
FRM (Fondation pour la recherche médicale)



Equipe 2: Signalisation et hypertension artérielle

- Pierre PACAUD
- Gervaise LOIRAND
- Angela TESSE
- Nathalie VAILLANT
- Marc RIO
- Sandrine HEURTEBISE-CHRETIEN