

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Cité Universitaire (CIUP)

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

Le rôle des stéroïdes cardiotoniques endogènes dans la pathogenèse des complications cardiovasculaires et rénales de l'hypertension artérielle

Philippe Delmotte

Mons, Belgique



santé

INSTITUT DE RECHERCHE EN
SCIENCES ET TECHNOLOGIES
DE LA SANTÉ DE L'UMONS

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant les données de sa communication

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris
Cité Universitaire (CIUP)

www.jhta2017.fr

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Belge d'Hypertension
Société Française d'Hypertension Artérielle
Société Suisse d'Hypertension

Stéroïdes cardiotoniques (SCT) endogènes

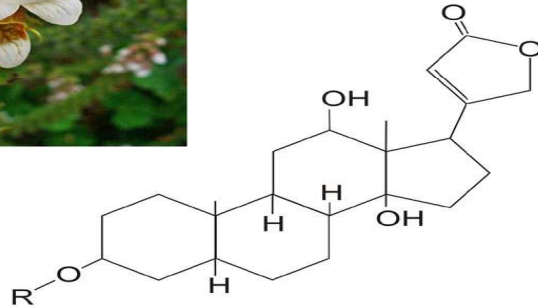
- = facteurs « digitale-like »
- Hormones produites par cortex surrénalien, placenta et hypothalamus
- Cardénolides/bufadiénolides selon structure chimique
- => Inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase

CARDENOLIDES



Digitalis lanata

Digitale laineuse



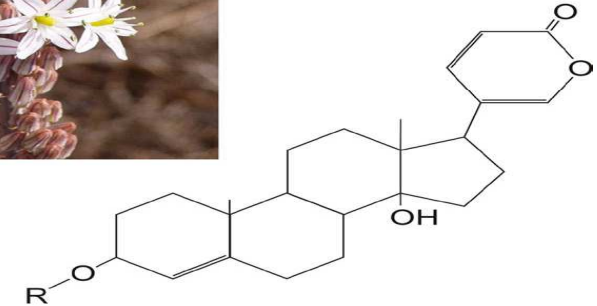
digoxin
R=3 digitoxoses

BUFADIENOLIDES



Urginea maritima

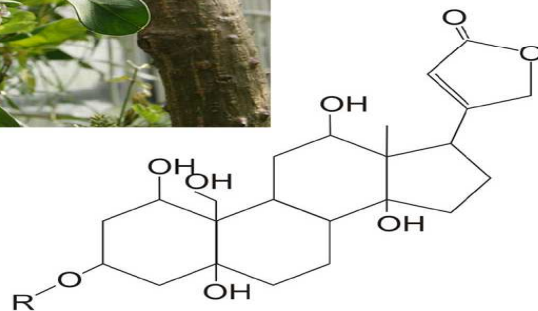
Scille maritime



proscillaridin A
R=rhamnose



Acokanthera oblongifolia

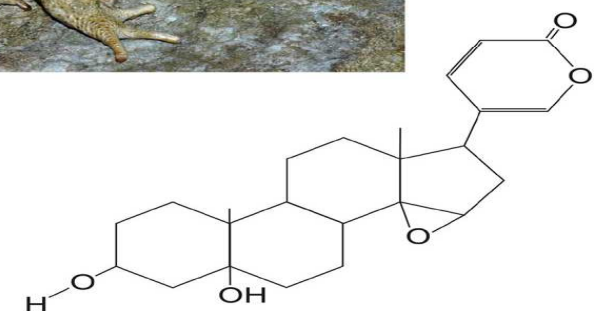


ouabain
R=rhamnose



Bufo marinus

Crapaud buffle



marinobufagenin

37^{es} JHTA
 JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
 DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS
 14-15 décembre 2017
 Paris
 Cité Universitaire (CIUP)

www.jhta2017.fr

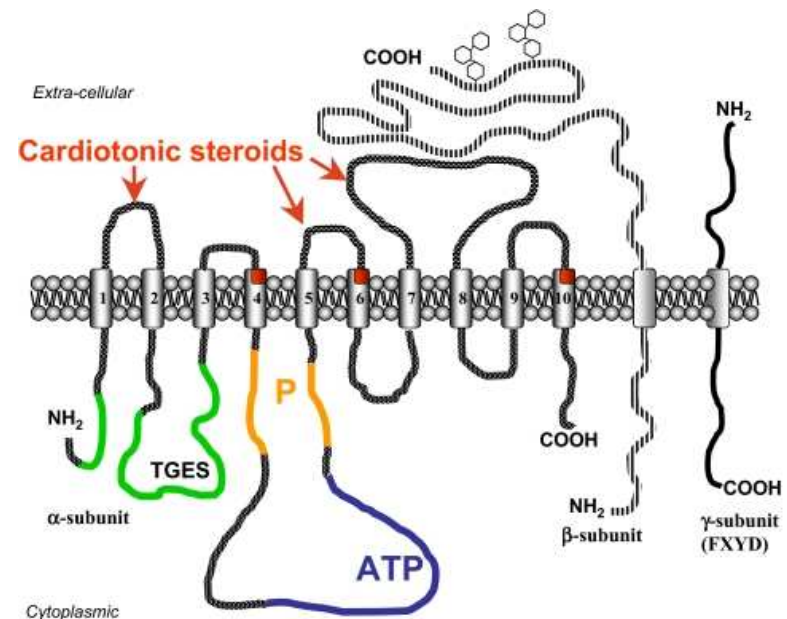
Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Belge d'Hypertension
 Société Française d'Hypertension Artérielle
 Société Suisse d'Hypertension

Na⁺/K⁺ ATPase

- 4 isoformes α et 3 isoformes β => nombreuses combinaisons $\alpha\beta$ (surtout $\alpha_1\beta_1$, presque ubiquitaire)
- α_2 : cœur adulte, muscle lisse et squelettique, cerveau, adipocytes, cartilage, os
- α_3 : SNC et périphérique, système de conduction cardiaque
- α_4 : testicules
- β_2 et β_3 : cerveau, cartilage, GR, cœur (β_2), poumons (β_3)

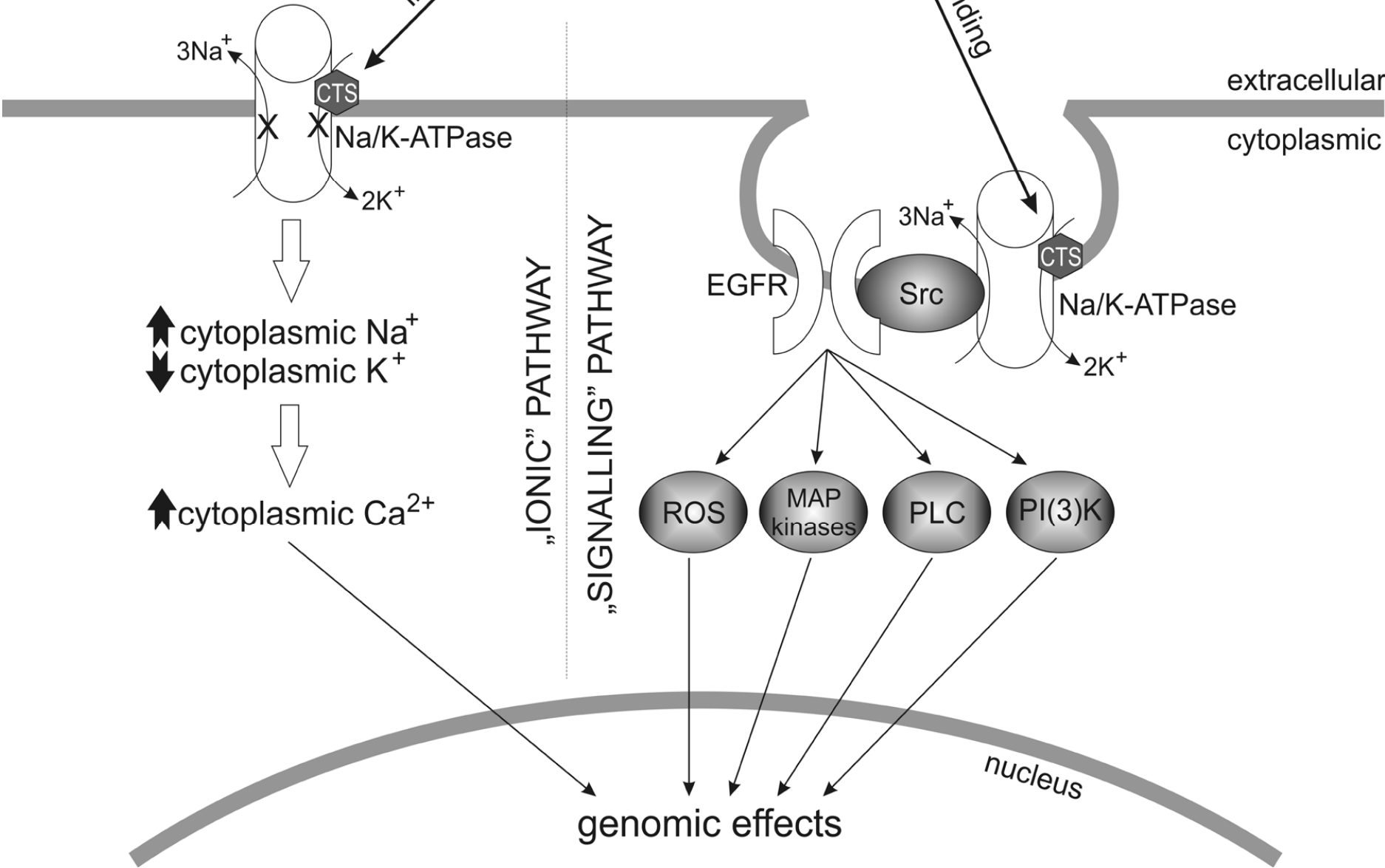


cardiotonic steroids (CTS)

Bagrov AY et coll. Pharmacol Rev. 2009

Cherniavsky-Lev M et coll. J Biol Chem 2014

Paczula A et coll. PHMD 2016



37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris
Cité Universitaire (CIUP)

www.jhta2017.fr

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

Stéroïdes cardiotoniques (SCT) endogènes

- Régulation de la PA
- Remodelage cardiaque/vasculaire
- Maladies rénales

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

Stéroïdes cardiotoniques (SCT) endogènes

- Régulation de la PA
- Remodelage cardiaque/vasculaire
- Maladies rénales

Excess Salt Consumption and Essential Hypertension

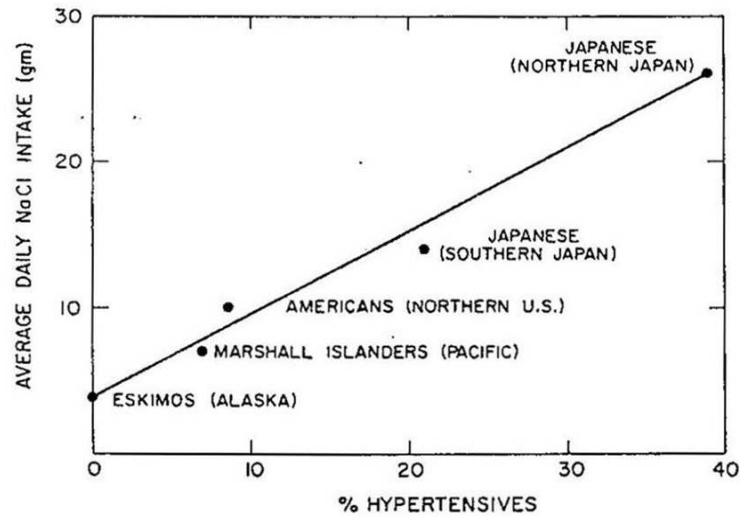
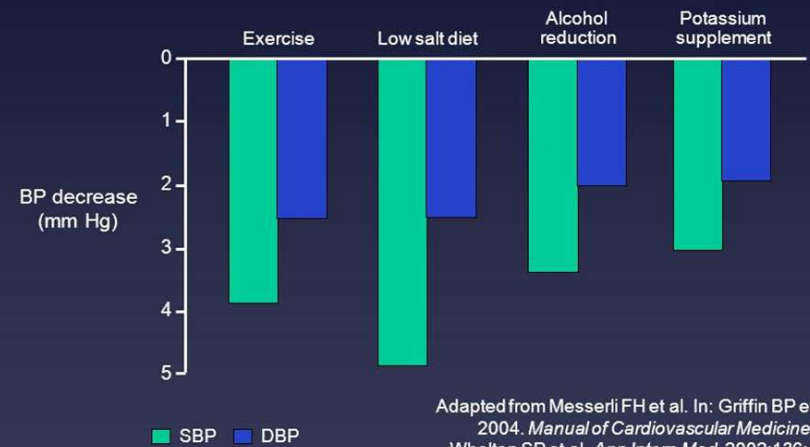


FIG. 1. Correlation of average daily salt (NaCl) intakes with prevalence of hypertension in different geographic areas and among different races. FROM: DAHL, L. K. In: Essential Hypertension. An International Symposium. Berlin, 1960. Springer-Verlag.

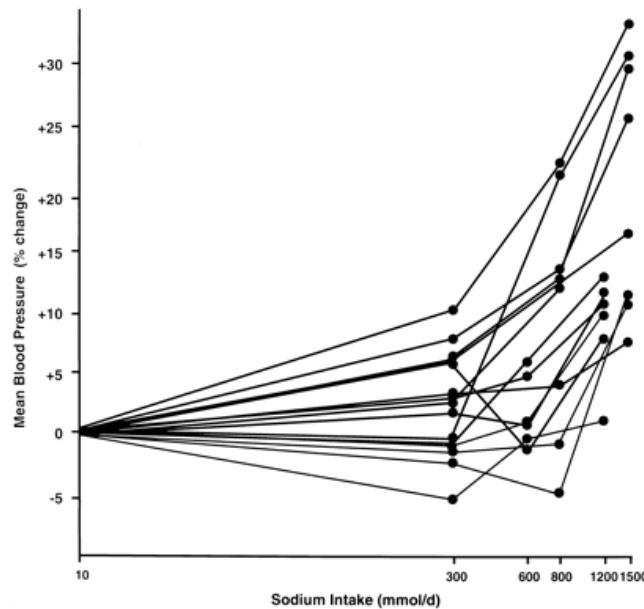
Dahl LK. Am. J Cardiol 1961;8:571-575

VBWG

Non-pharmacologic interventions and BP reduction



Adapted from Messerli FH et al. In: Griffin BP et al, eds. 2004. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Whelton SP et al. *Ann Intern Med*. 2002;136:493-503. Cutler JA et al. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(suppl):643S-651S. Xin X et al. *Hypertension*. 2001;38:1112-7. Whelton PK et al. *JAMA*. 1997;277:1624-32.



Weinberger MH. *Hypertension* 1996

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Cité Universitaire (CIUP)

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT et régulation de la PA (1)

- Chez le rat: influence humorale sur le développement de l'HTA sous l'effet d'un régime riche en NaCl? *(Dahl LK et coll. J Exp Med 1967)*
- Concept d'un inhibiteur circulant du transport du Na⁺ *(Poston L et coll. Br Med J 1981)* puis d'une hormone inhibitrice de la Na⁺/K⁺ ATPase et natriurétique *(de Wardener HE et coll. Physiol Rev 1985)*

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT et régulation de la PA (2)

- Bufadiénolides: proscillaridine A et marinobufagénine (MBG)
=> inhibition de l'isoforme α_1 de la Na^+/K^+ ATPase (reins)
- Chez animaux et humains normotendus: expansion volémique et/ou régime riche en NaCl => $\uparrow [\]_{\text{sang}}$ et $\uparrow [\]_{\text{urine}}$
- $\uparrow \Sigma^\circ$ [MBG] décrite dans HTA essentielle, hyperaldostéonisme primaire, IR chronique, IC congestive et grossesse (Bagrov AY et coll.

Pharmacol Rev 2009, Kolmakova EV coll. Nephrol Dial Transplant 2011)

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT = cible thérapeutique? (1)

- Chez rats hypertendus Dahl et rates enceintes rendues hypertendues par régime riche en NaCl: Ac monoclonaux anti-MBG => ↓ PA et ↑ activité Na⁺/K⁺ ATPase vasculaire
- Chez humains: régime pauvre en NaCl => ↓ [MBG]_{urine} et en // ↓ PA et rigidité aortique (*Jablonski KL et coll. Clin J Am Soc Nephrol 2013*)
- Ischémie rénale sur SAR => ↑ [MBG]_{sang} et stenting efficace => ↓ [MBG]_{sang} (*Tian J et coll. Hypertension 2010*)

37^{es} JHTA
 JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
 DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
 Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

Société Française d'Hypertension Artérielle
 www.sfhta.org

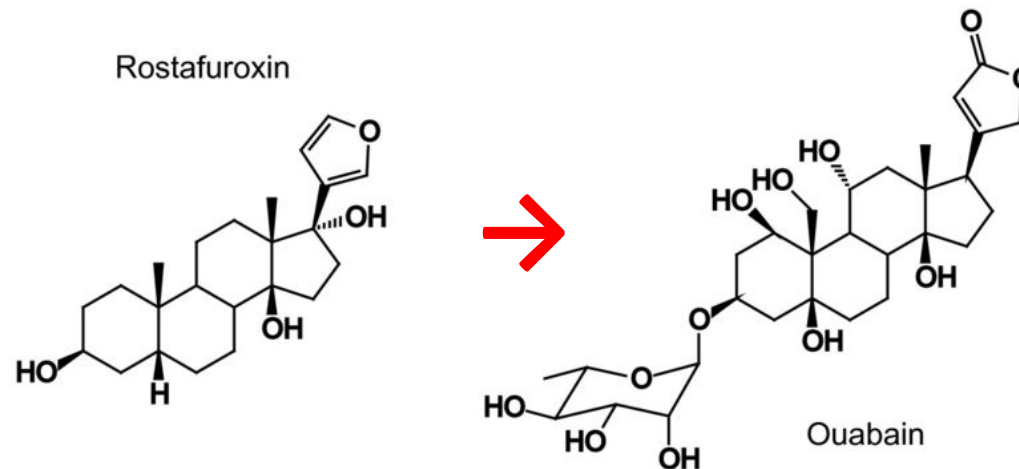
11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT = cible thérapeutique? (2)



↓ PA chez le rat hypertendu Milan **mais pas chez l'humain**

Ferrari P et coll. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006

Staessen JA et coll. *OASIS-HT Trial* 2011

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

Stéroïdes cardiotoniques (SCT) endogènes

- Régulation de la PA
- **Remodelage cardiaque/vasculaire**
- Maladies rénales

37^{es} JHTA
 JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
 DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris
 Cité Universitaire (CIUP)

www.jhta2017.fr

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

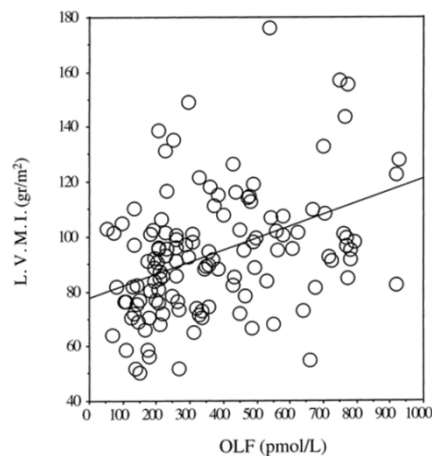
Société Belge d'Hypertension Société Française d'Hypertension Artérielle Société Suisse d'Hypertension






SCT et remodelage cardiaque (1)

- Chez patients avec FEVG < 21%: \uparrow [ouabaine]_{sang} (Gottlieb SS et coll. *Circulation* 1992)
- [Ouabaine]_{sang} corrélée avec masse VG indexée (LVMI)



Manunta P et coll. *Hypertension* 1999

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT et remodelage cardiaque (2)

- Injection MBG chez rat => hypertrophie VG, dysfonction diastolique, fibrose cardiaque et stress oxydatif (idem néphrectomie 5/6^{èmes}) (*Kennedy DJ et coll. Hypertension 2006*)
- In vitro: MBG => ↑ expression procollagène -1 par fibroblastes cardiaques (*Elkareh J et coll. Hypertension 2007*)
- Dans les 2 cas: réversibilité par Ac monoclonal anti-MBG (*Haller ST et coll. Hypertension 2012*)

37^{es} JHTA

JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr



Cité Universitaire (CIUP)



Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

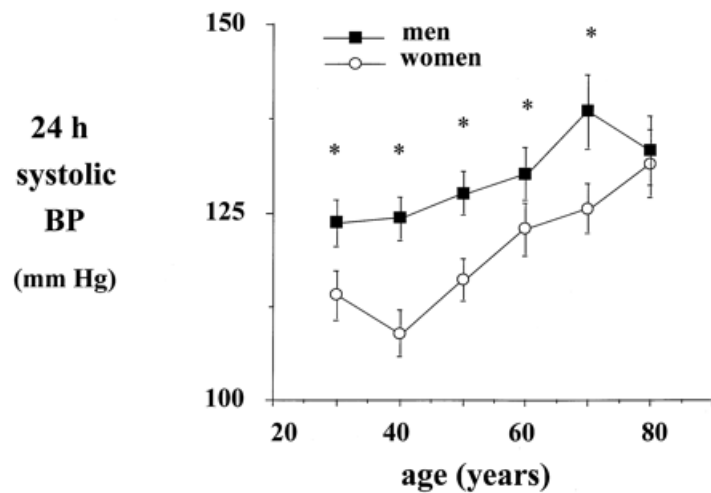


Société Française d'Hypertension Artérielle

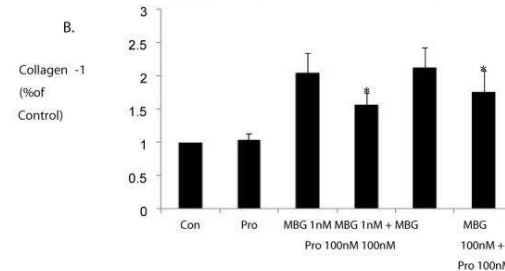
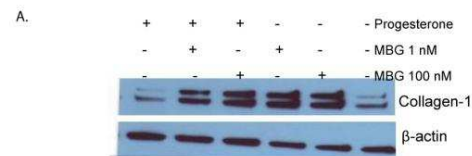
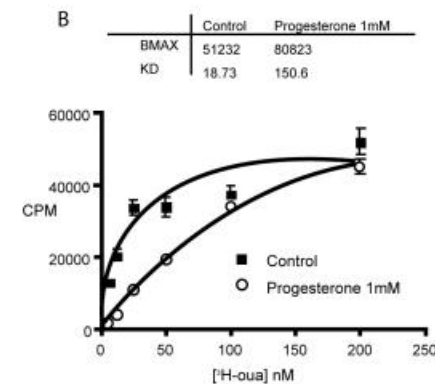
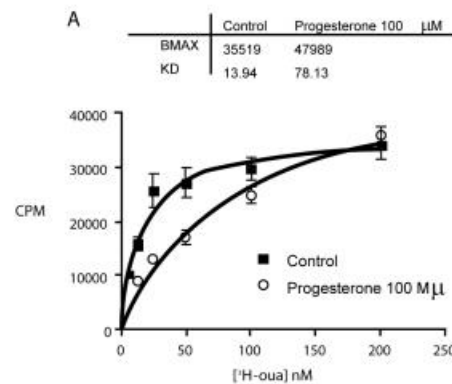


Société Suisse d'Hypertension

SCT et remodelage cardiaque (3)



Reckelhoff JF Hypertension 2001



Drummond CA et coll. J Hypertens 2013

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris
Cité Universitaire (CIUP)

www.jhta2017.fr

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

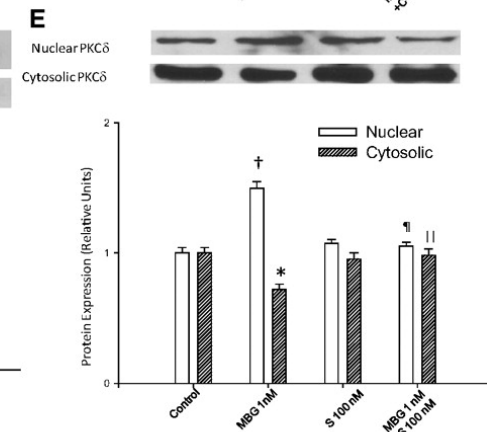
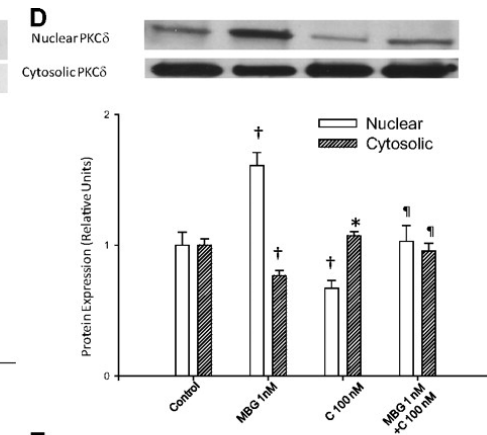
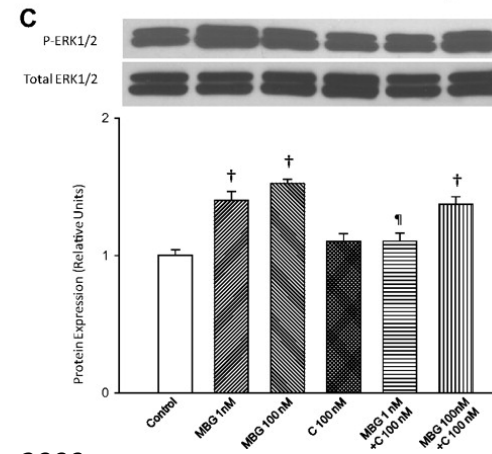
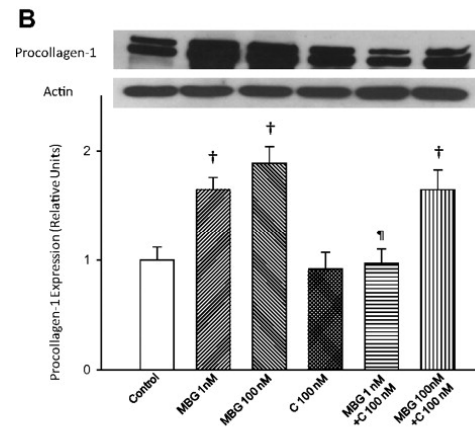
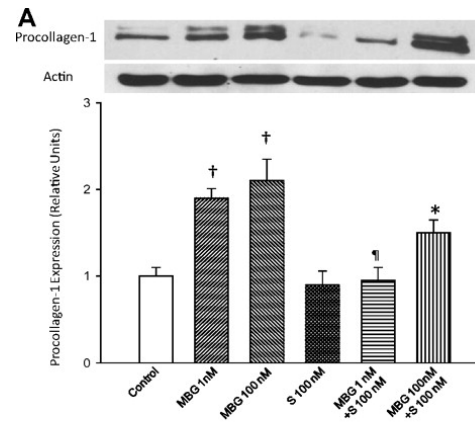
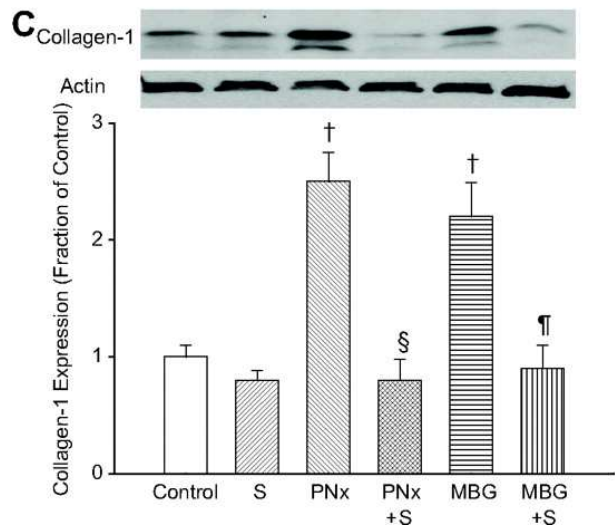
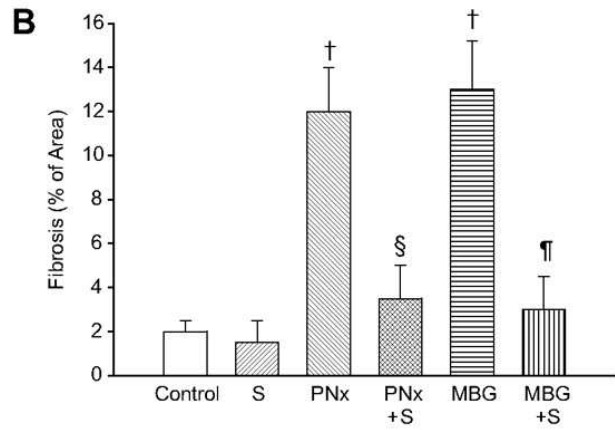
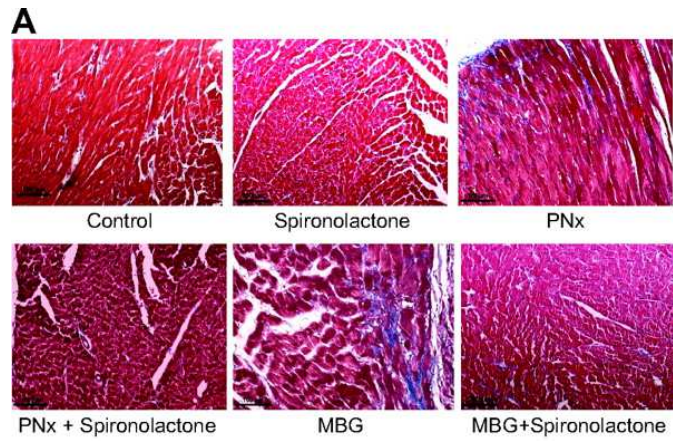
Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT = cible thérapeutique? (3)

- Spironolactone => ↓ rigidité artérielle, masse VG et fibrose cardiaque
- Spironolactone /canrénone = antagoniste compétitif partiel de l'ouabaine sur la Na⁺/K⁺ ATPase (*Balzan S et coll. J Cardiovasc Pharmacol 2003*)





SCT et remodelage vasculaire

- Chez jeunes rats dont les mères avaient eu régime riche en NaCl: \uparrow $[MBG]_{\text{sang}}$ \Rightarrow remodelage vasculaire (épaississement/fibrose pariétale) (aorte, carotide et artère pulmonaire) avant \uparrow PA (Piecha G et coll. *Nephrol Dial Transplant* 2012)
- Chez femmes avec pré-éclampsie: \uparrow $[MBG]_{\text{sang}}$ et $[MBG]_{\text{placenta}}$ \Rightarrow \uparrow expression procollagène-1 dans artères utérines et dysfonction endothéliale (Nikitina ER et coll. *J Hypertens* 2011)

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris
Cité Universitaire (CIUP)

www.jhta2017.fr

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Belge d'Hypertension
Société Française d'Hypertension Artérielle
Société Suisse d'Hypertension

Stéroïdes cardiotoniques (SCT) endogènes

- Régulation de la PA
- Remodelage cardiaque/vasculaire
- **Maladies rénales**

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT et maladies rénales (1)

- \uparrow [MBG]_{plasma} décrite dans l'IR chronique (*Kolmakova EV et coll. Nephrol Dial Transplant 2011*)
- Injection MBG => accumulation de collagène de type I dans le cortex rénal et activation du facteur de transcription Snail (profibrotique) (*Fedorova O et coll. Am J Physiol Renal Physiol 2009*)
- Chez rats néphrectomisés à 5/6^{èmes}: Ac anti-MBG => \downarrow fibrose rénale, \uparrow ClCr et \downarrow protéinurie (*Haller ST et coll. Am J Hypertens 2014*)

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris
Cité Universitaire (CIUP)

www.jhta2017.fr

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

SCT et maladies rénales (2)

- MBG => programmation fœtale (réduction néphronique/HTA) chez rats nés avec petit poids (*Koleganova N et coll. Nephrol Dial Transplant 2012*) OU avec poids normal mais régime riche en NaCl pendant la grossesse de la mère (*Koleganova N et coll. Am J Physiol Renal Physiol 2011*)
- Ouabaine => progression de la PKD (*Nguyen AN et coll. Am J Physiol Renal Physiol 2011*) notamment via activation EGFR, Src et voie MEK-ERK (*Jansson K et coll. Am J Physiol Renal Physiol 2012*)

37^{es} JHTA

JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15
décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr



Cité Universitaire
(CIUP)



Société Française
d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11th INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION



Société Belge
d'Hypertension



Société Française
d'Hypertension Artérielle

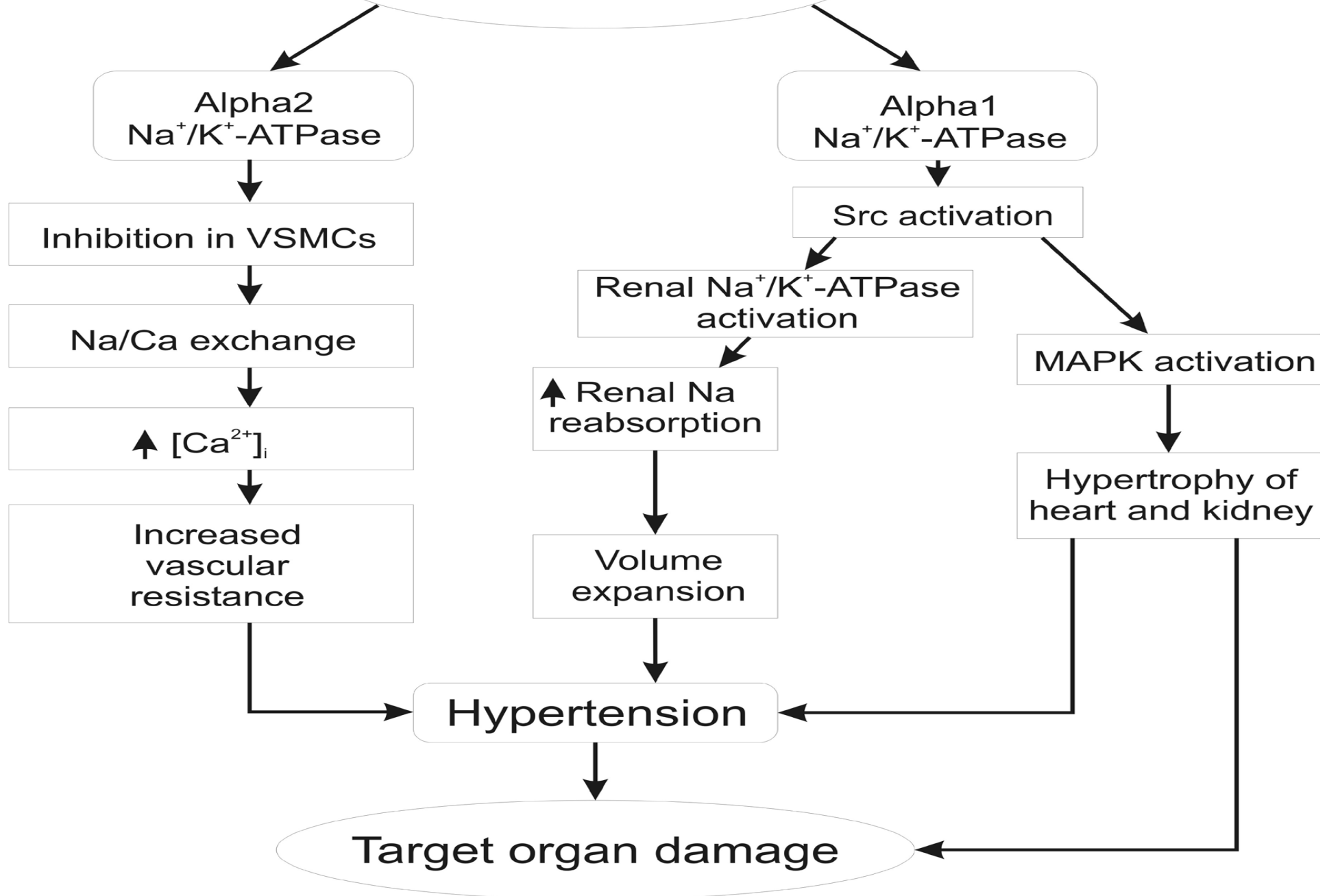


Société Suisse
d'Hypertension

Conclusions

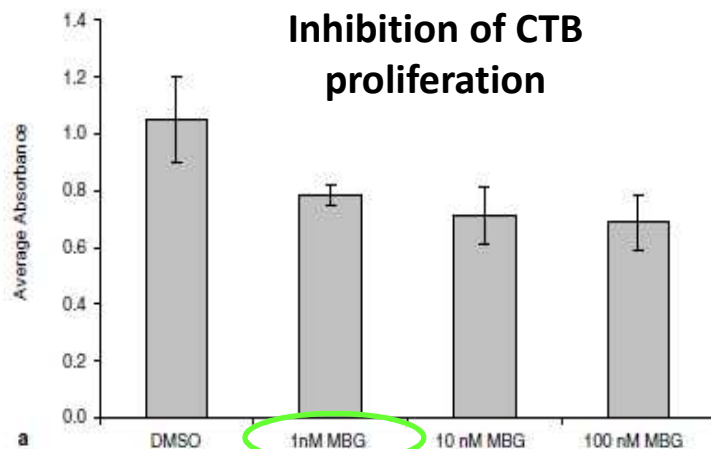
CTS
(Cardiotonic steroids)

Paczula A et coll. PHMD 2016



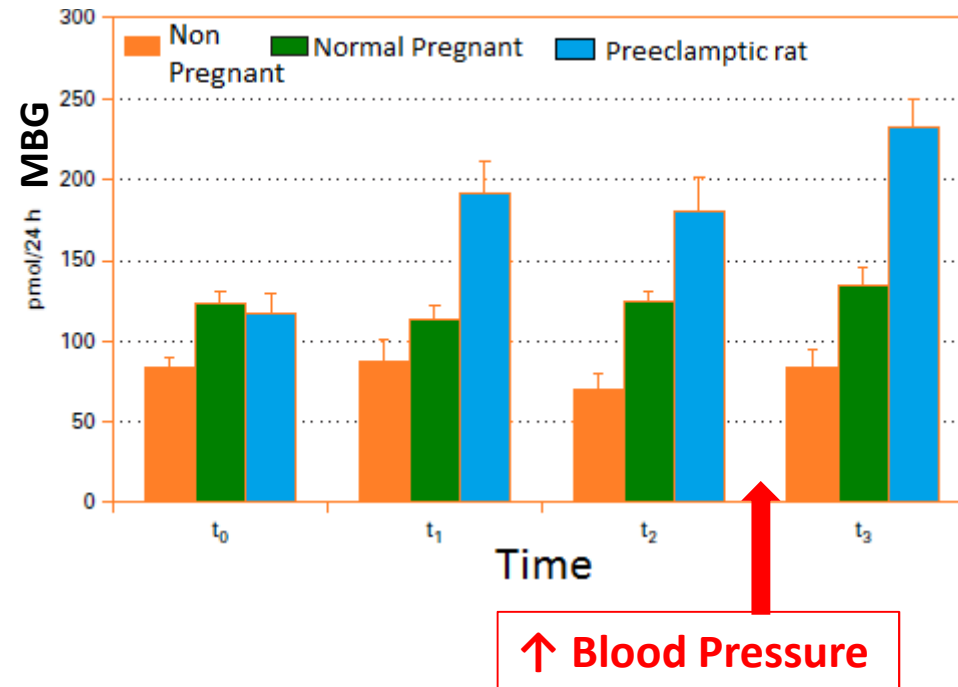
MBG in preeclampsia

- Plasma levels of MBG ↑ PRIOR the development of preeclampsia-linked symptoms
- Inhibition of CTB cells proliferation, invasion and migration from 1 nM = 400 pg/mL



Reproduced from Lamarca et al., *Placenta*, 2006. 27: p. 985-88

Immunoassay for MBG levels in rats



- ⇒ Need to measure MBG plasma levels
- ⇒ Diagnostic/comprehension of PE

⇒ **MBG=Biomarker** ?

Objectives

Purification of MBG

Extraction from:

- Fresh *Bufo marinus* venom
- Crystallized *Bufo marinus* venom

Preliminary set up of a measure method of MBG

- HPLC-UV method set up:
LOQ = 30 µg/mL
- UPLC-UV method set up:
LOQ = 10 µg/mL

Purpose: to reach
LOQ = 10 pg/mL

New strategies for measurement of MBG

- UPLC-Fluo after derivatization
- Measurement by LC-MS/MS
- Supported Liquid Extraction of the plasma

Observational clinical study

- Analysis of MBG in normal pregnant versus preeclamptic women



- Clinical parameters: BP + uterine arteries doppler + CO/SV/HR

Conclusion



Venom extraction

- Venom analysis
- Extraction of pure MBG
- MBG identity confirmed



MBG measurement

- ↑ sensitivity of the method → **50 pg/mL 1st time!**
- MBG levels comparison in pregnant vs non-pregnant women
- Validation of the analytical method



Clinical study

- Longitudinal follow of MBG
- Comparison of MBG levels in normal pregnancy vs PE
- Clinical parameters: BP, SV, CO, HR, TVR, LVMI, rLVWT, E/E', mSWA, TAC

Belgian Biobank:

Collaboration with University Hospitals

Observational clinical study



Risk factors for PE

Age > 35 y,

BMI > 30

Multiple fetuses

History of PE

Ethnicity: black

Diabetes mellitus

Pregnancy following IVF

BP ↑ prior to pregnancy

1) Controls = NORMAL
pregnant women
with normal BP

Inclusion criteria

Age = 18-35 y.

1 fetus

Systolic BP < 140 mmHg
diastolic BP < 90 mmHg

No diagnosed
preeclampsia

2) Patients with
diagnosed preeclampsia

Inclusion criteria

Age = 18-45 y.

1 or more fetuses

Diagnosed preeclampsia:
hypertension
AND *proteinuria* OR
serum creatinine ↑
platelet count ↓

37^{es} JHTA
JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
DU DIAGNOSTIC AUX COMPLICATIONS

14-15 décembre 2017
Paris

www.jhta2017.fr

Cité Universitaire (CIUP)

Société Française d'Hypertension Artérielle
www.sfhta.org

11TH INTERNATIONAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF HYPERTENSION

Société Belge d'Hypertension

Société Française d'Hypertension Artérielle

Société Suisse d'Hypertension

Laboratoire d'Analyse
Pharmaceutique
UMons:

Pr B. Blankert
C. Lenaerts

Laboratoire de Cardiologie
UMons:

Pr S. Carlier
Dr D. Gangur
Dr K. Thayse

Unité de recherche clinique
CHU Ambroise Paré:

M. Blockmans
S. Brogniet
D. Mayné