

Coups de cœur 2023



Ce qui influence les chercheurs
en hypertension au Québec

Déclaration de conflits d'intérêt réels ou potentiels

Nom : Denis deBlois



Je n'ai aucun conflit d'intérêt réels ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation

Objectifs d'apprentissage



- Reconnaître quelques-unes des avancées importantes de l'année en recherche fondamentale sur l'hypertension et les maladies associées
- Situer les avancés dans le contexte des tendances lourdes des dernières années dans le domaine

Le Mandat

- Sonder les chercheurs en recherche fondamentale
- Aperçu de la recherche récente d'intérêt en hypertension et maladies associées
- Méthodologie
 - Appel aux récipiendaires du Prix Nouveau chercheur de la SQHA
 - Quelle étude a le plus capté votre attention dans la dernière année et pourquoi?



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM



pharmaceutics



Article

Effect of Gut Microbiota on the Pharmacokinetics of Nifedipine in Spontaneously Hypertensive Rats

Rong Zhou^{1,2,3,4}, Haijun Yang^{1,2,3,4}, Peng Zhu^{1,2,3,4}, Yujie Liu^{1,2,3,4}, Yanjuan Zhang^{1,2,3,4}, Wei Zhang^{1,2,3,4}, Honghao Zhou^{1,2,3,4}, Xiong Li^{5,*} and Qing Li^{1,2,3,4,*} 

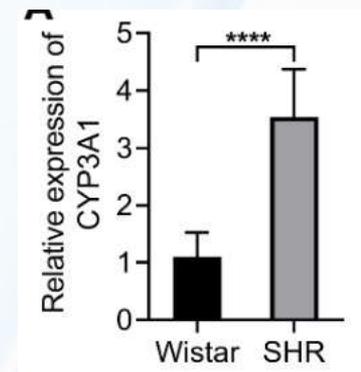
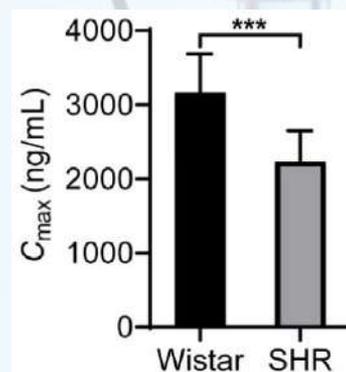
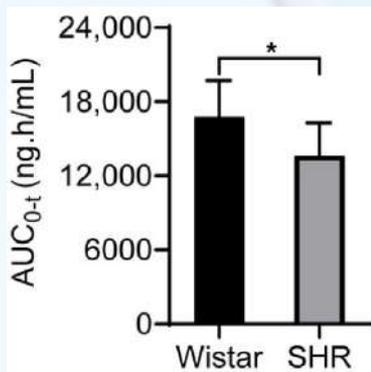
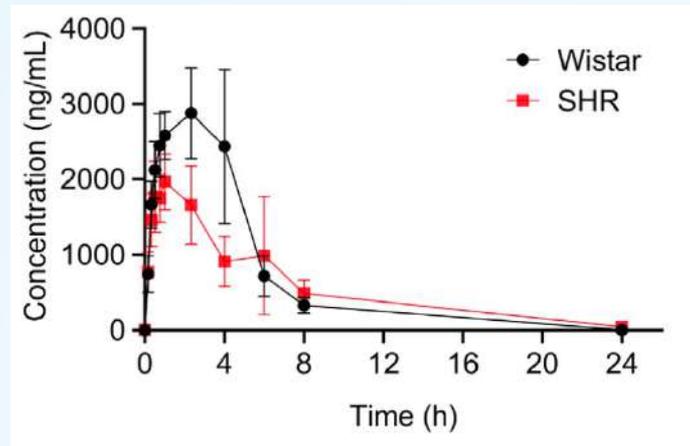
- De plus en plus d'études indiquent que la santé de la flore intestinale peut avoir un effet sur la pression artérielle. Qu'en est-il de la réponse à la thérapie ?



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- Le rat spontanément hypertendu (SHR) montre un profil anormal de métabolisme de la nifédipine associé à une surexpression du CYP3A1 hépatothique.

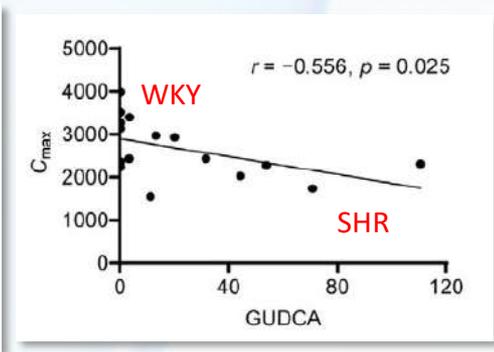
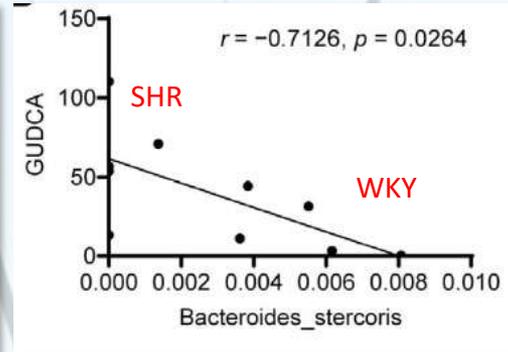
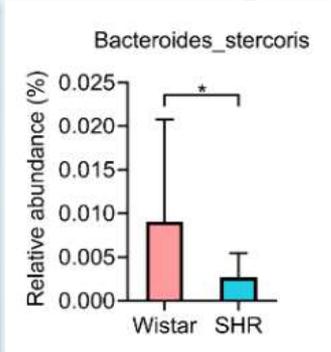
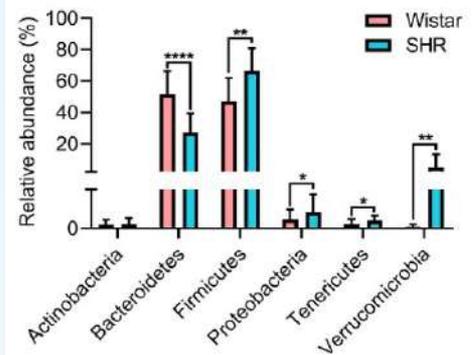




Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- Corrélations:
 - Les SHR montrent un déficit de bactéries bénéfiques (bactéroïdètes) dans le microbiote
 - Les niveaux de *bactéroïdètes stercoris* corrèlent inversement avec les niveaux plasmatiques d'acides biliaires de type GUDCA
 - Les niveaux plasmatiques de GUDCA corrèlent inversement avec le profil métabolisme de la nifédipine.



Moins de bactéroïdètes -> plus de GUGCA -> moins de nifédipine au C_{max}



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

IMPACT

- Le microbiote semble jouer un rôle qui dépasse certainement celui qui était initialement envisagé.
 - Il est plausible d'envisager que la variabilité de la réponse pharmacologique soit en partie attribuable à la composition du microbiote.
-
- La perturbation de la PK des médicaments par les antibiotiques : un type d'interaction médicamenteuse à examiner ?



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

nature neuroscience

Article

<https://doi.org/10.1038/s41593-023-01497-z>

Meningeal interleukin-17-producing T cells mediate cognitive impairment in a mouse model of salt-sensitive hypertension

Received: 8 September 2022

Accepted: 16 October 2023

Published online: 04 December 2023

 Check for updates

Monica M. Santisteban^{1,3}✉, Samantha Schaeffer¹, Antoine Anfray¹, Giuseppe Faraco¹, David Brea^{1,4}, Gang Wang¹, Melissa J. Sobanko¹, Rose Sciortino¹, Gianfranco Racchumi¹, Ari Waisman², Laibaik Park¹, Josef Anrather¹ & Costantino Iadecola¹✉

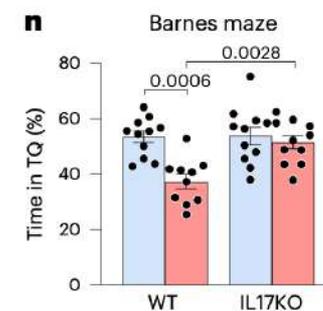
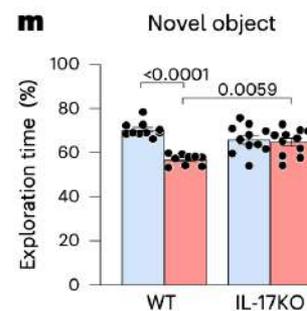
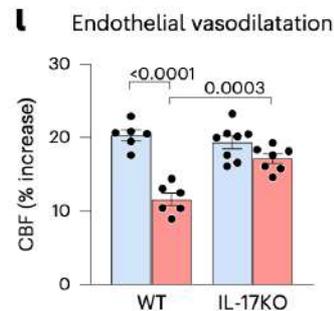
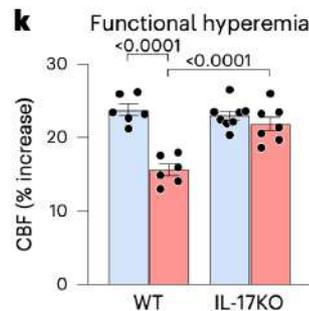
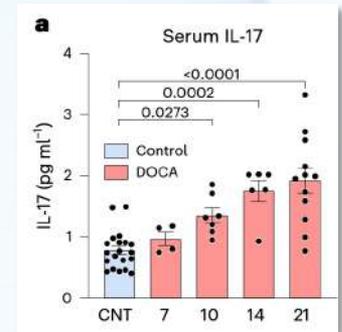
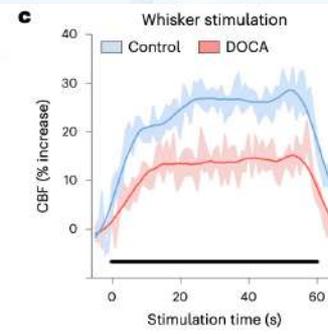
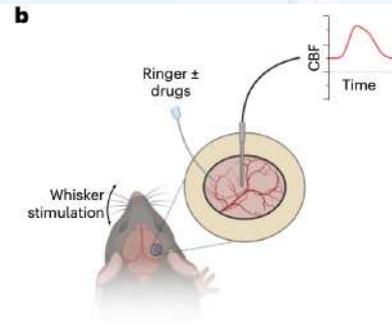
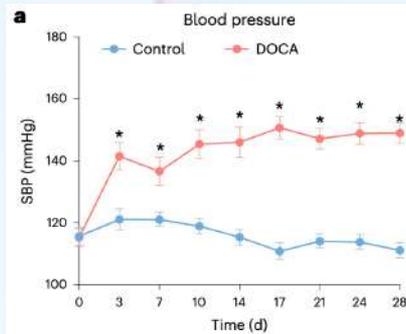
- L'hypertension résistante ou mal contrôlée demeure un facteur de risque important de démence.
- La dysfonction cérébrovasculaire joue un rôle important dans cette pathologie.
 - régulation de la perfusion microvasculaire par l'endothélium (**vasodilatation**)
 - la capacité de l'activité neuronale à ajuster le débit sanguin cérébral (**hyperémie fonctionnelle**)



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

- Chez la souris, l'hypertension caus e par le sel (DOCA) entraine :
 - Hyperhémie déficiente
 - Dysfonction endothéliale
 - Surexpression de la cytokine inflammatoire IL-17 (, plasma et lymphocyte T de divers organes)
 - Comportements indicateurs de déclin cognitif
 - Ces changements sont abolis en l'absence d'IL-17

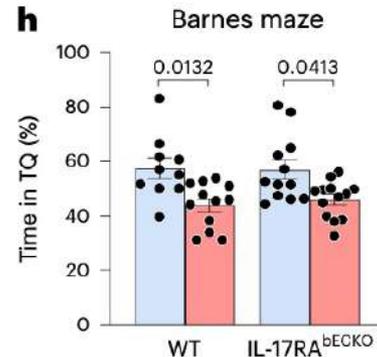
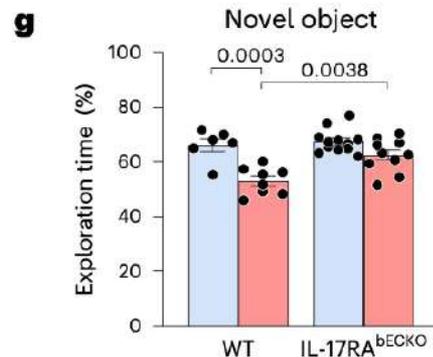
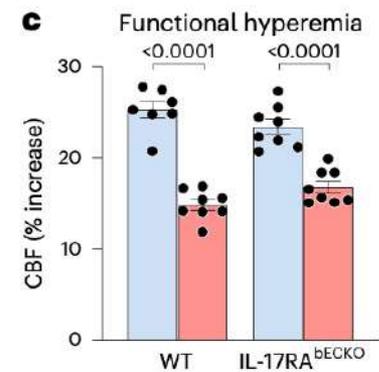
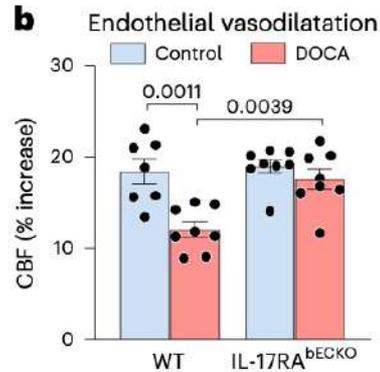
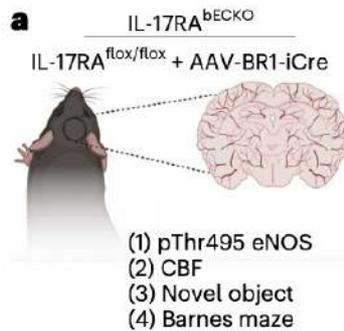




Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

- La délétion du récepteur à IL-7 dans l'endothélium cérébral corrige la dysfonction endothéliale mais ne prévient pas :
 - Hyperhémie d ficiante
 - Comportements indicateurs de déclin cognitif

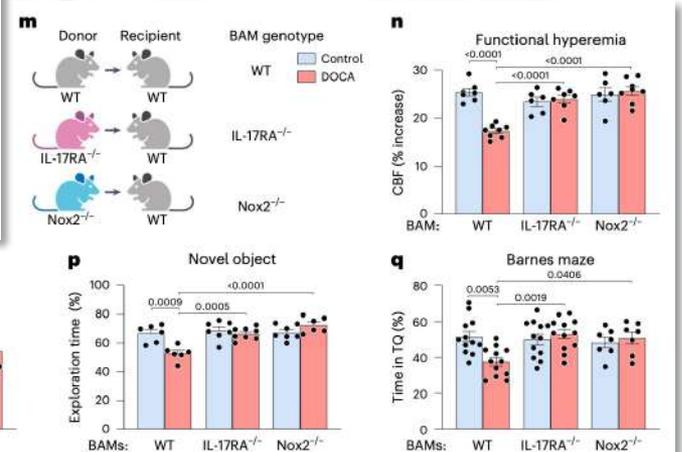
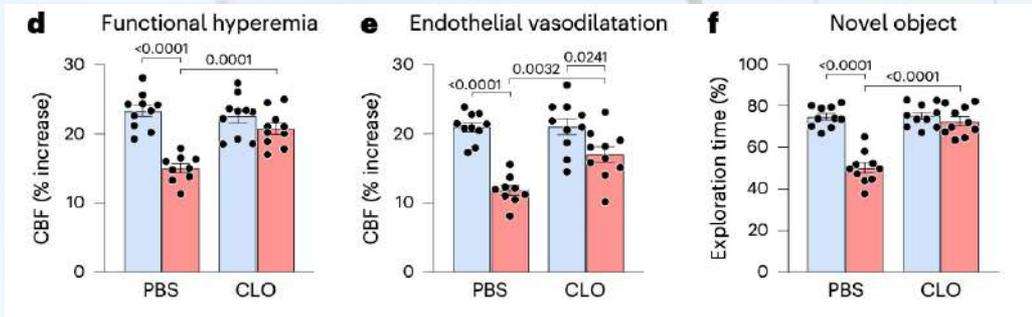
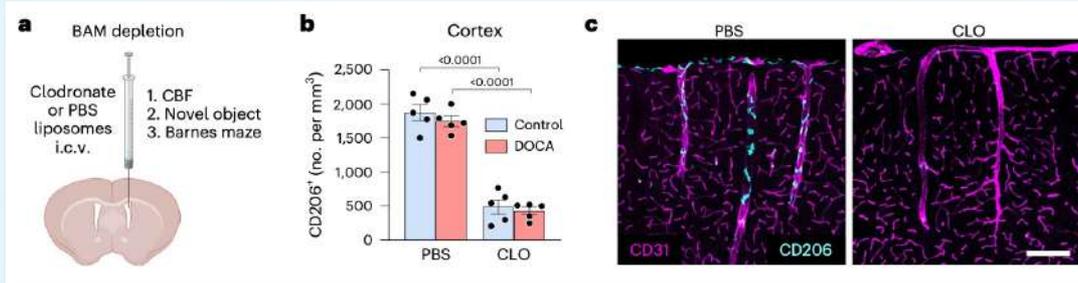




Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

- En revanche, l'hyperémie d fici ente ET les déficits comportementaux sont corrig es par:
 - L'élimination des macrophages associés aux bordures du système nerveux central (BAMs)
 - la délétion du récepteur à IL-7 dans les BAMs
 - la délétion du récepteur de IL-17 ou de l'enzyme pro-oxydante NOX2 dans les BAMs





Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

IMPACT

- Il s'agit de la première étude qui montre un lien entre l'hypertension, les BAMs et les dysfonctions cérébrovasculaires.
- IL-17 : une nouvelle cible pour le traitement des pathologies cérébrovasculaires ?



Richard Larivière

Département médecine, Université Laval

Antihypertensive treatment with hydrochlorothiazide-hydralazine combination aggravates medial vascular calcification in CKD rats with mineral bone disorder

Richard Larivière^{1,2}, Roth-Visal Ung¹, Sylvain Picard¹, Darren E. Richard^{1,3}, Fabrice Mac-Way^{1,2,*†} and Mohsen Agharazii^{1,2,*†}

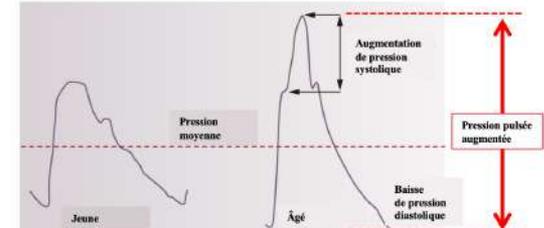
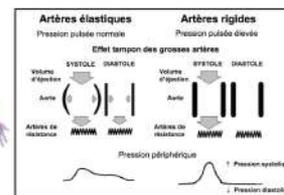
¹Research Centre CHU de Québec, Endocrinology and Nephrology Axis, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Université Laval, Québec, QC, Canada, ²Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada, ³Department of Molecular Biology, Medical Biochemistry, and Pathology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

frontiers | Frontiers in Cardiovascular Medicine

Front. Cardiovasc. Med. 10:1241943.

LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE : UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE EN ATTENTE DE THÉRAPIES EFFICACES

- ♦ La rigidité artérielle, mesurée par une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls, est un facteur de risque indépendant de dommages aux organes cibles (cœur, rein, artérioles).
- ♦ Les effets sont modestes avec certains antihypertenseurs (IECA, BRA), antidiabétiques (GLP-1, iDPP4 et iSGLT2) ou statines : effet au-delà de la baisse de pression artérielle.
- ♦ Recherche d'autre mécanismes de prévention ou de traitement de la calcification.



SQHA 2023

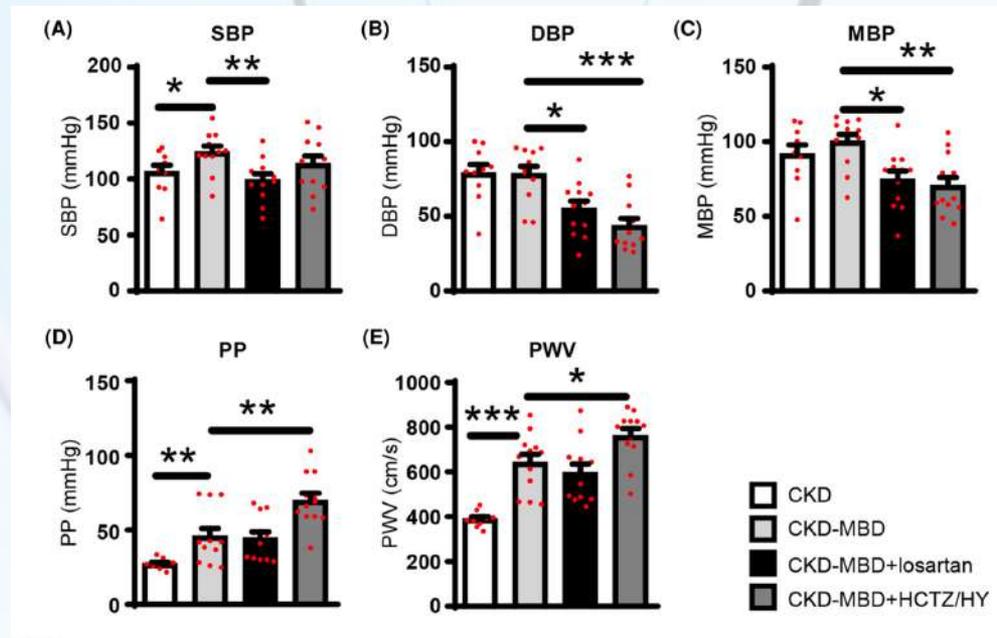
Adapté de Nat. Rev. Cardiol. 7, 442-449 (2010)



Richard Larrivière

Département médecine, Université Laval

- Modèle de calcification vasculaire sévère chez le rat (néphrectomie partielle + diète riche en calcium, phosphore et vitamine D x 5 semaines).
- Hypertension systolique isolée avec augmentation de la pression pulsée (PP) et de la vitesse de l'onde de pouls (PWV)
- Traitement au losartan: effet anti-hypertenseur mais sans prévention de l'augmentation de PP et PWV
- Hydrochlorothiazine + hydralazine : effet anti-hypertenseur et *aggravation* l'augmentation de PP et PWV

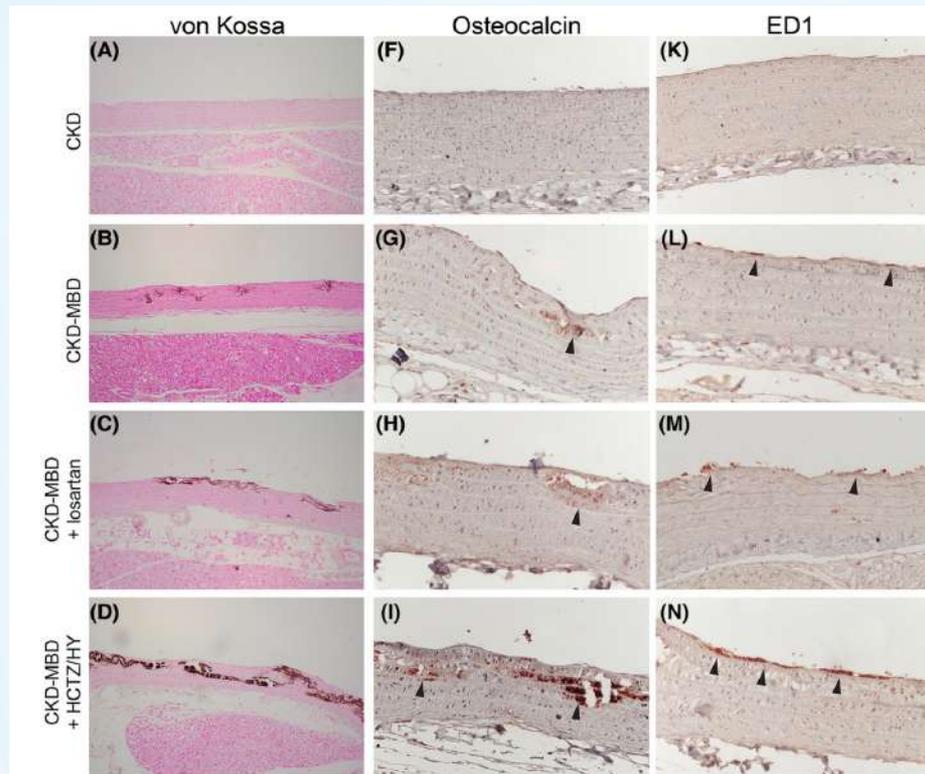




Richard Larrivière

Département médecine, Université Laval

- Ces changements hémodynamiques reflètent les atteintes vasculaires.



Par ailleurs:

- l'effet délétère de l'HCTZ n'est pas observé avec chlortalidone ou furosemide.
- l'antagoniste de ETA de l'endothéline-1 réduirait la calcification vasculaire.



Richard Larrivière

Département médecine, Université Laval

IMPACT

- « Nos récentes études ouvrent un nouveau paradigme sur l'utilisation de l'HCTZ dans certaines conditions pathologiques. »
- La calcification vasculaire demeure en attente de thérapies efficaces.

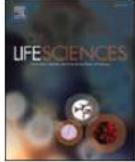


Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweït

Life Sciences 321 (2023) 121564

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **Life Sciences** 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lifescie



Inhibition of transglutaminase 2 (TG2) ameliorates ventricular fibrosis in isoproterenol-induced heart failure in rats

Doa'a G.F. Al-U'datt^{a,*}, Carole C. Tranchant^b, Muhammad Alu'datt^c, Sara Abusara^a, Ahmed Al-Dwairi^a, Mohammad AlQudah^{a,d}, Othman Al-shboul^a, Roddy Hiram^e, Yasemin Altuntas^c, Saied Jaradat^f, Karem H. Alzoubi^{g,h}

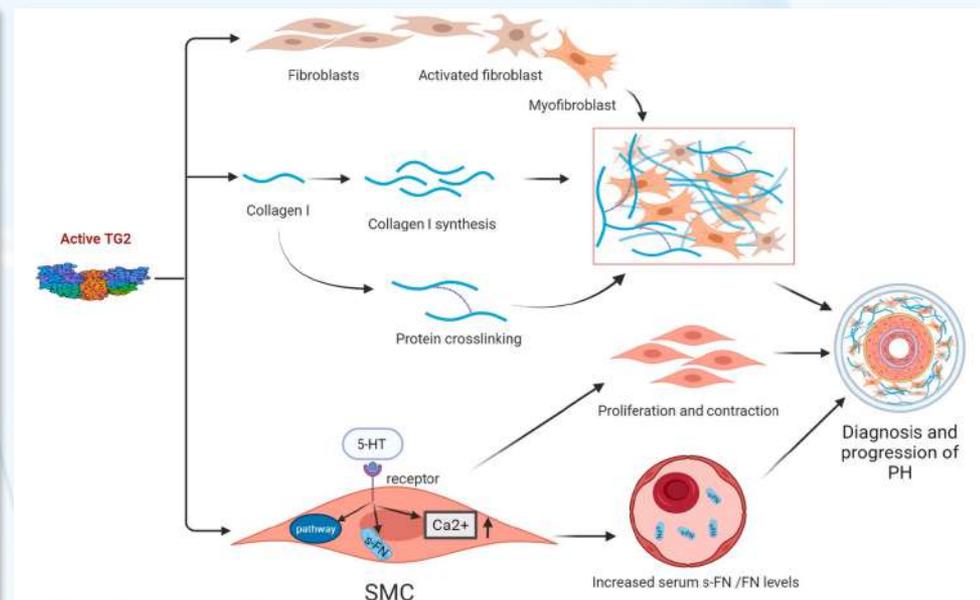
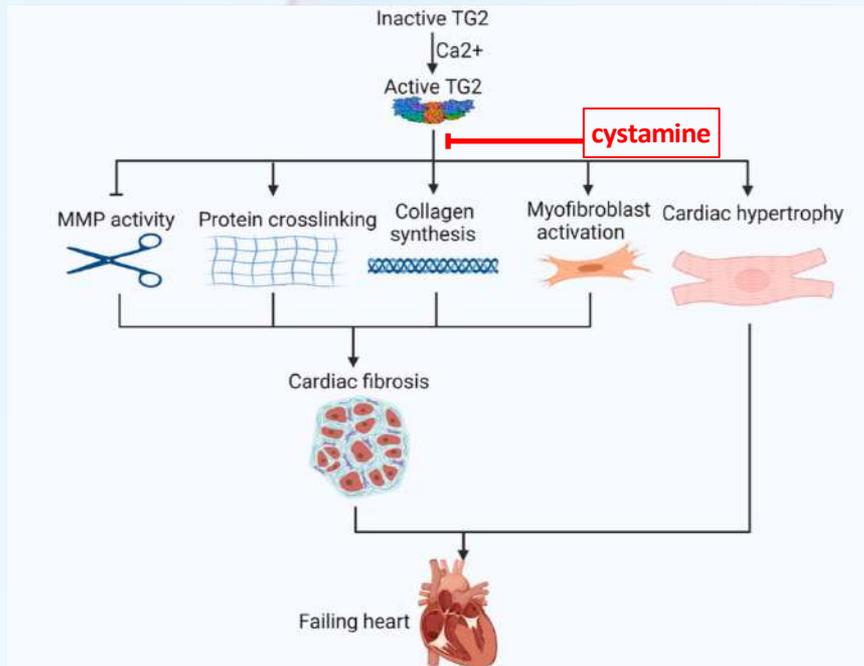
^a Department of Physiology and Biochemistry, Faculty of Medicine, Jordan University of Science and Technology, Irbid 22110, Jordan
^b School of Food Science, Nutrition and Family Studies, Faculty of Health Sciences and Community Services, Université de Moncton, New Brunswick, Canada
^c Department of Nutrition and Food Technology, Faculty of Agriculture, Jordan University of Science and Technology, P.O. Box 3030, Irbid 22110, Jordan
^d Physiology Department, Arabian Gulf University, Manama, Bahrain
^e Montreal Heart Institute and Department of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
^f Princess Haya Biotechnology Center, Jordan University of Science and Technology, Irbid 22110, Jordan
^g Department of Pharmacy Practice and Pharmacotherapeutics, University of Sharjah, Sharjah, United Arab Emirates
^h Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Jordan University of Science and Technology, Irbid, Jordan

- J'ai trouvé cet article intéressant, d'autant plus que c'est une collaboration entre le Moyen-Orient et le Canada.
- Je me suis toujours intéressé au rôle de la matrice extracellulaire comme influence sur le remodelage et la calcification des artères



Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweït



Pharmacological Research 177 (2022) 106085

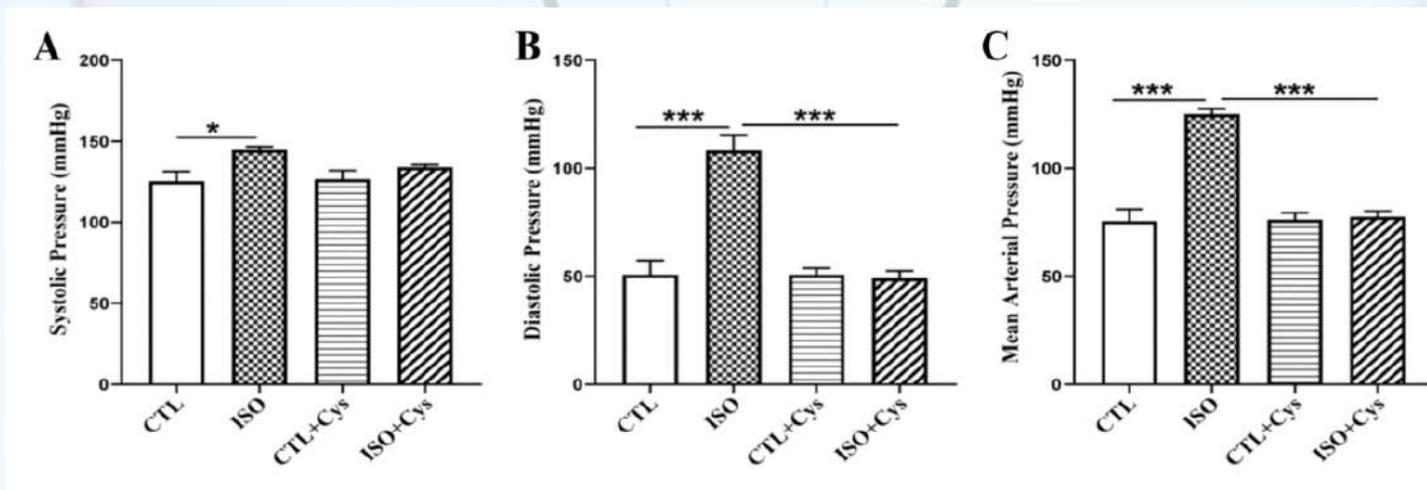
- La transglutaminase 2 (TG2) m'intéresse pour son rôle important à « figer » les tissus et à ainsi produire des changements d'élasticité et de compliance.
- La cystamine, utilisée dans le traitement de la cystinose, est aussi un inhibiteur de la TG2.



Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweït

- Modèle :
 - Isoprotérénol (agoniste beta-adrénergique) x 7 jours
 - 7 jours plus tard : administration de cystamine x 6 semaines
- Remarquablement, ce modèle est associé à une hypertension chronique qui est corrigée par la cystamine.

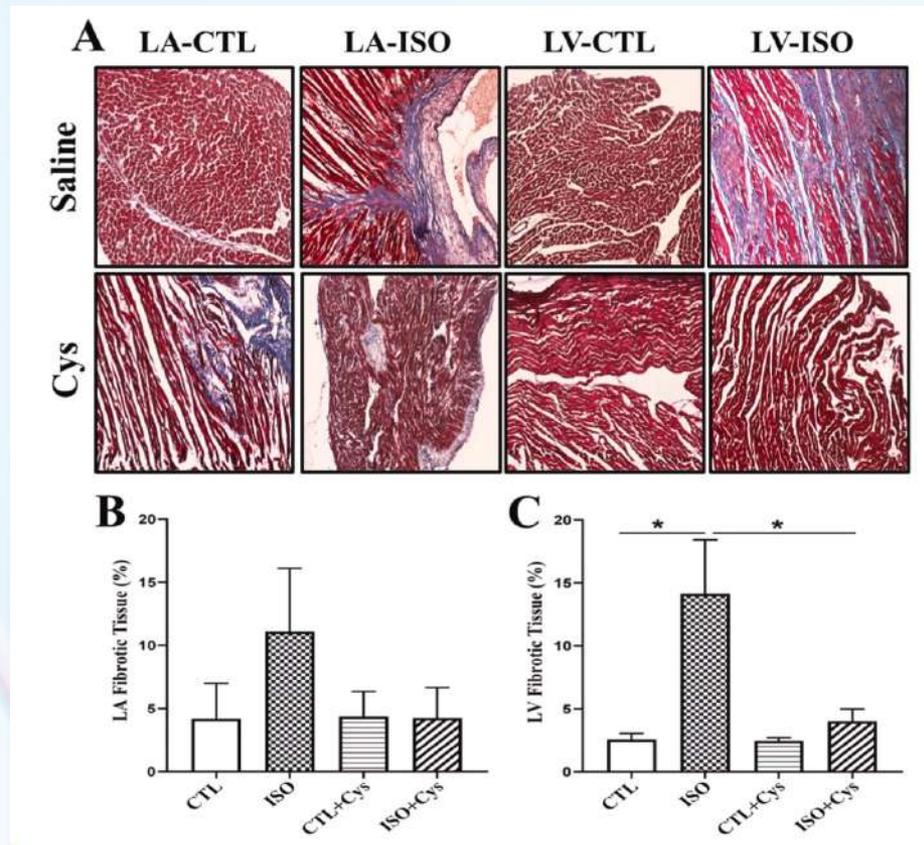




Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweït

- La cystamine prévient également la fibrose ventriculaire gauche et auriculaire gauche.

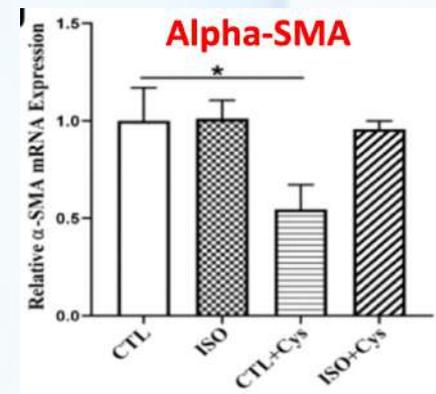
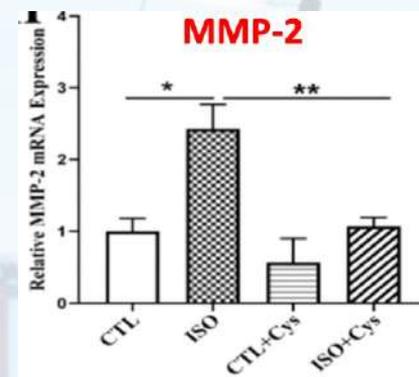
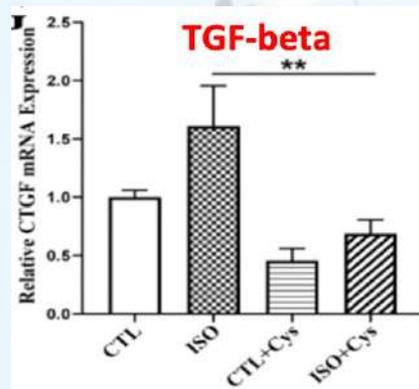
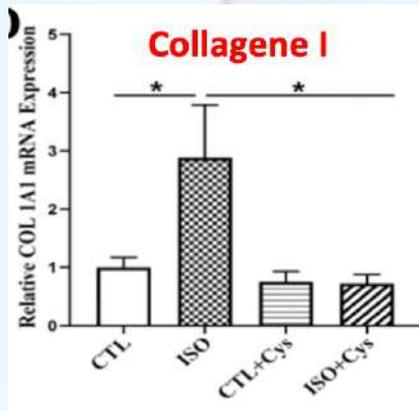




Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweït

- Cet effet est associé à des changements dans les marqueurs de fibrose. Dans le ventricule gauche :





Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweït

IMPACT

- Cette étude canado-jordanienne suggère que le TG2 est une cible thérapeutique d'intérêt pour les maladies cardiovasculaires en général et l'insuffisance cardiaque en particulier.
- C'est toujours intéressant de voir d'autres avenues pour améliorer la survie des patients atteints de maladies cardiovasculaires.



Denis deBlois

Faculté pharmacie, UdeM

Circulation Research

Circulation Research. 2023;133:902–923. |

ORIGINAL RESEARCH



Role of cAMP in Cardiomyocyte Viability: Beneficial or Detrimental?

Yishuai Zhang, Si Chen , Lingfeng Luo , Sarah Greenly, Hangchuan Shi , Jasmine Jiayuan Xu, Chen Yan 

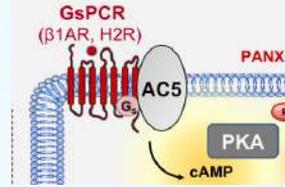
- La **compartmentalisation** de la signalisation intracellulaire a-t-elle de l'importance dans la réponse biologique ?
- « L'augmentation d'AMPc induite par les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (GPCR) ont des effets différents parfois opposés sur la viabilité des cardiomyocytes. »
- L'AMPc produit par certains GPCR (ex.: récepteur A2 de l'adénosine) peut être exporté et métabolisé en adénosine dans l'espace extracellulaire.



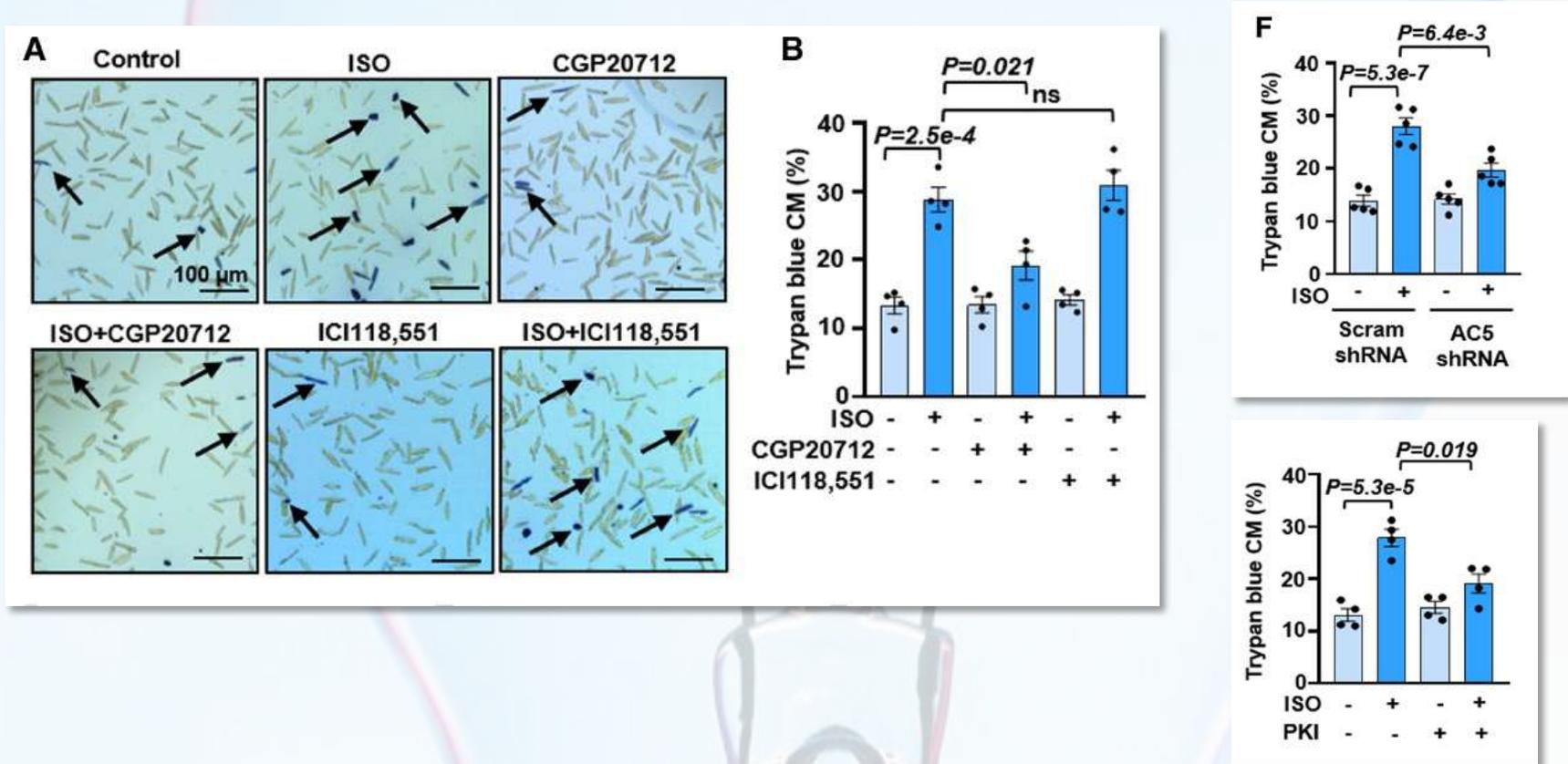
Denis deBlois

Faculté pharmacie, UdeM

Pro-death ATP sig



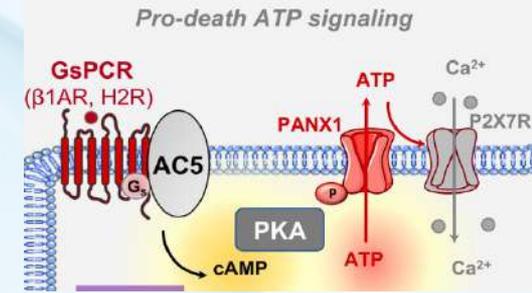
- La stimulation beta1-adrénergique augmente la mort des cardiomyocytes en culture.
- Cet effet est dépendant de l'adénylate cyclase de type 5 (AC5) et de la protéine kinase A (PKA)



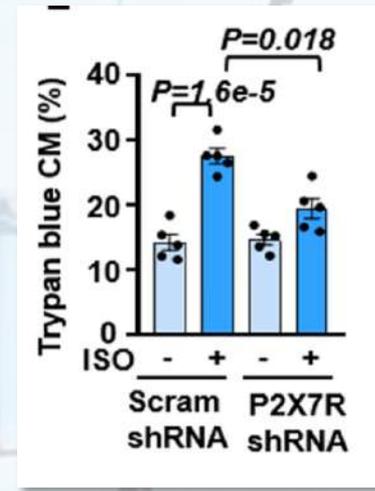
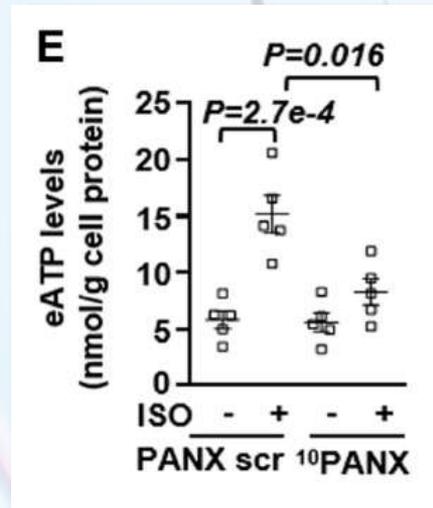
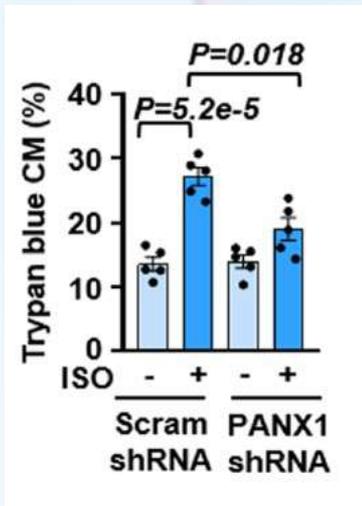


Denis deBlois

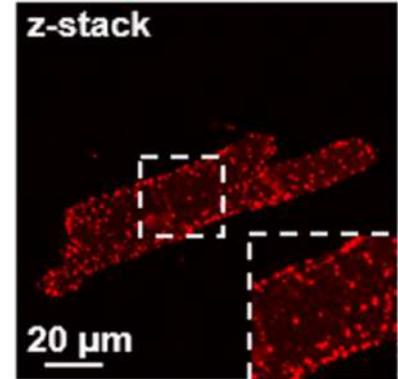
Faculté pharmacie, UdeM



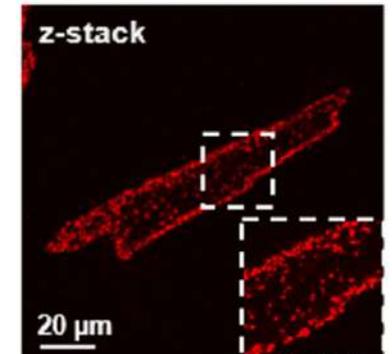
- La perte de viabilité des cardiomyocytes induite par le beta1-adrénergique entraîne:
 - un efflux d'ATP extracellulaire via le canal PANX1
 - la stimulation du récepteur P2X7
 - un influx de calcium léthal pour la cellule.



PLA: β1AR + PANX1



PLA: P2X7R + PANX1

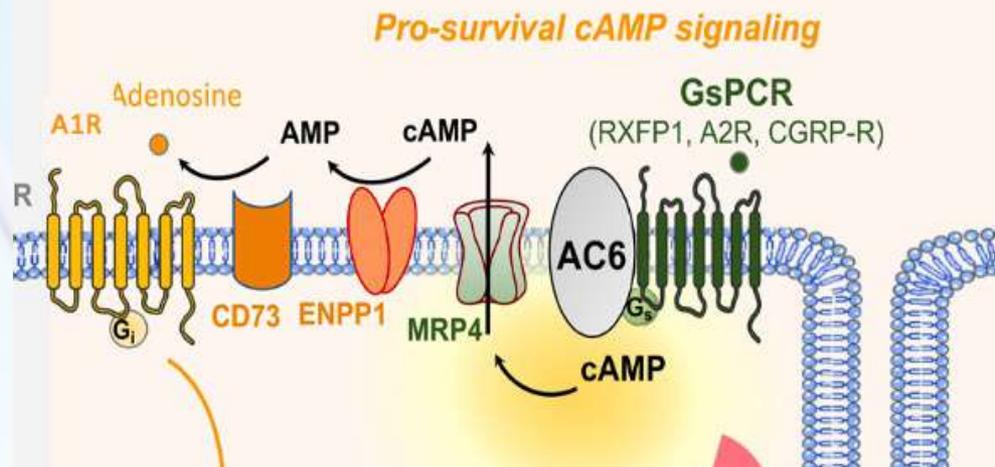




Denis deBlois

Faculté pharmacie, UdeM

- Dans le même papier, avec des méthodes similaires, les auteurs démontrent par ailleurs que d'autres GPCR peuvent augmenter l'AMPc ET la viabilité des cardiomyocytes via :
 - le récepteur de type 2 l'adénosine (A2R)
 - stimule l'adénylate cyclase de type 6 (AC6)
 - l'efflux d'AMPc via le canal MPR4
 - Le métabolisme extracellulaire de l'AMPc en adénosine
 - la stimulation du récepteur AR1
 - induction d'un signal de survie du cardiomyocyte



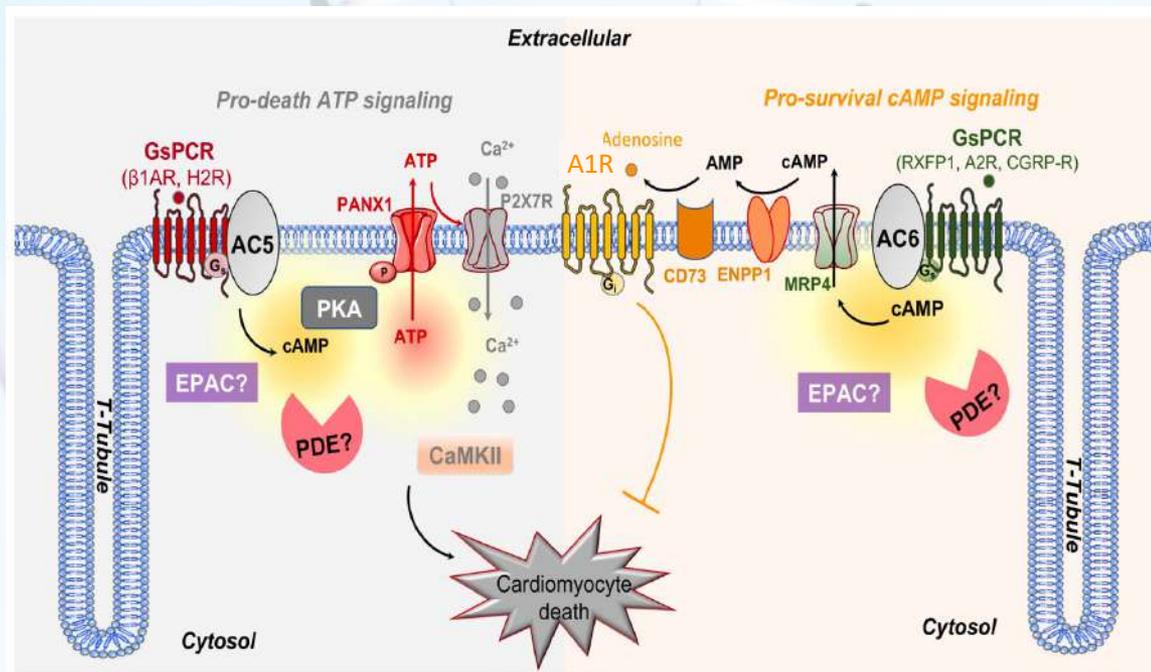


Denis deBlois

Faculté pharmacie, UdeM

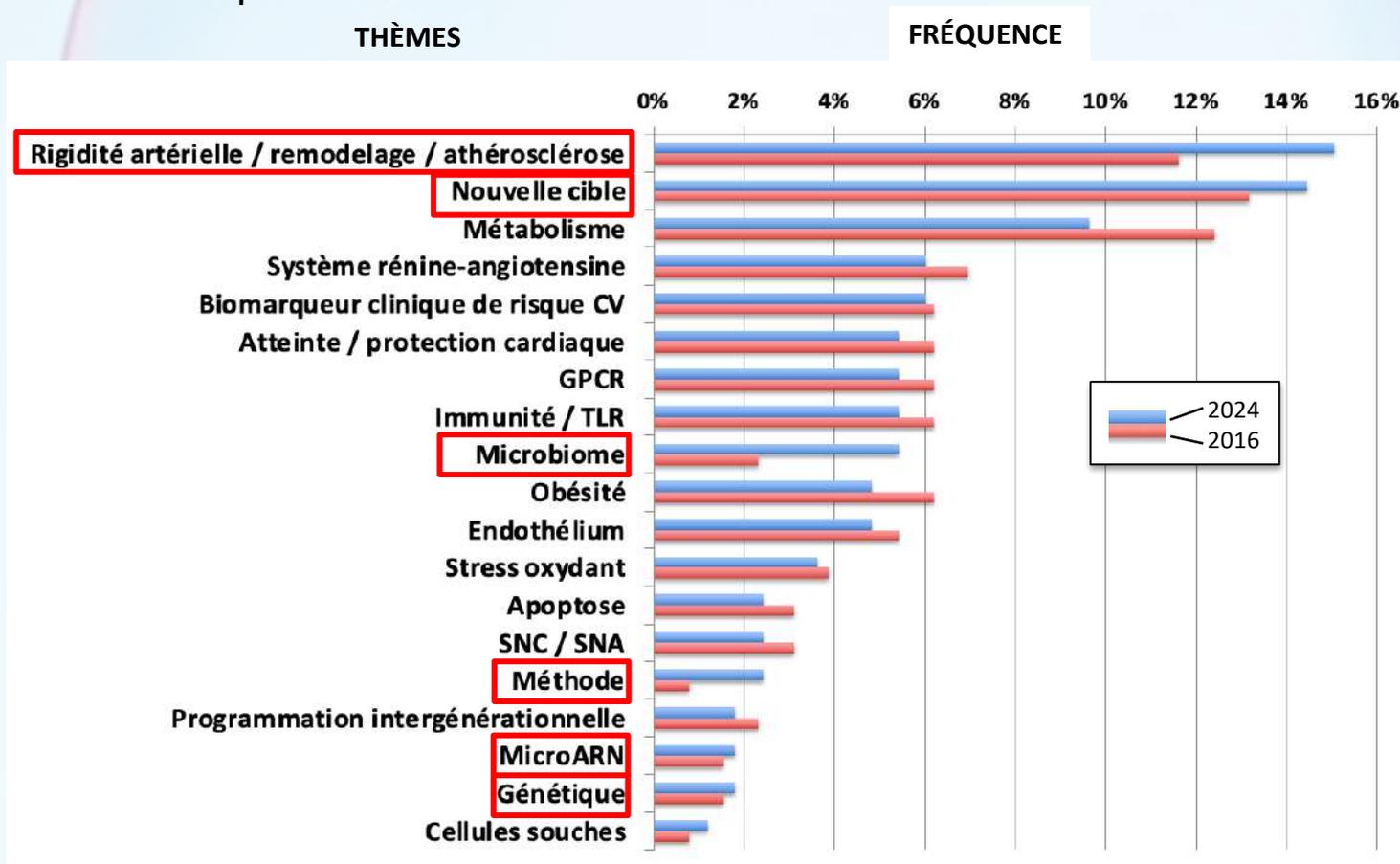
IMPACT

- Cette étude permet de réconcilier des résultats antérieurs en apparence contradictoires quant aux effets cardioprotecteurs ou létaux de l'AMPc.



Les tendances

- 20 récipiendaires du Prix Nouveau chercheur de la SQHA
- 16 ans de coups de cœur
- 107 coups de cœurs



Trouver les bonnes réponses aux questions qu'on vous présente, c'est bien.

Savoir poser les bonnes questions, celles que personne n'a encore formulées, c'est mieux.

Vous ouvrirez les portes de la découverte.

Robert Langer, MIT

h-index = 264

(L'une des dix personnes les plus citées dans l'histoire)





Bonne année 2024

Santé, bonheur, apprentissages profonds
et découvertes fascinantes !

Et bonnes questions!