

Coups de cœur 2015



Ce qui influence les chercheurs
en hypertension au Québec



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 est l'étude qui vous a le plus impressionné en 2015 et pourquoi?



Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

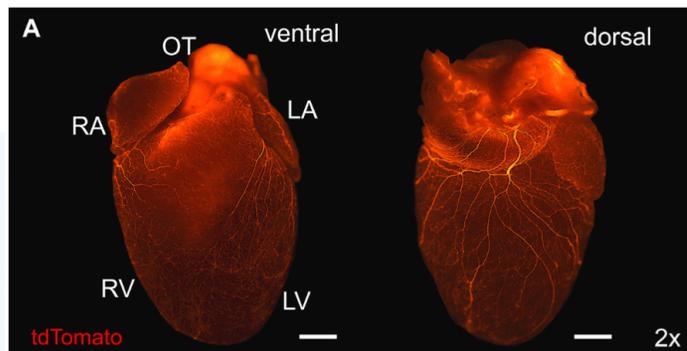
Brief UltraRapid Communication

Sympathetic Reinnervation Is Required for Mammalian Cardiac Regeneration

Ian A. White, Julie Gordon, Wayne Balkan, Joshua M. Hare

Conclusions: These findings demonstrate that the profound regenerative capacity of the neonatal mammalian heart requires sympathetic innervation. As such, these data offer significant insights into an underlying basis for inadequate adult regeneration after myocardial infarction, a situation where nerve growth is hindered by age-related influences and scar tissue. (*Circ Res.* 2015;117:990-994. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307465.)

Key Words: mice, transgenic ■ myocardium ■ regeneration ■ sympathectomy ■ sympathetic nervous system



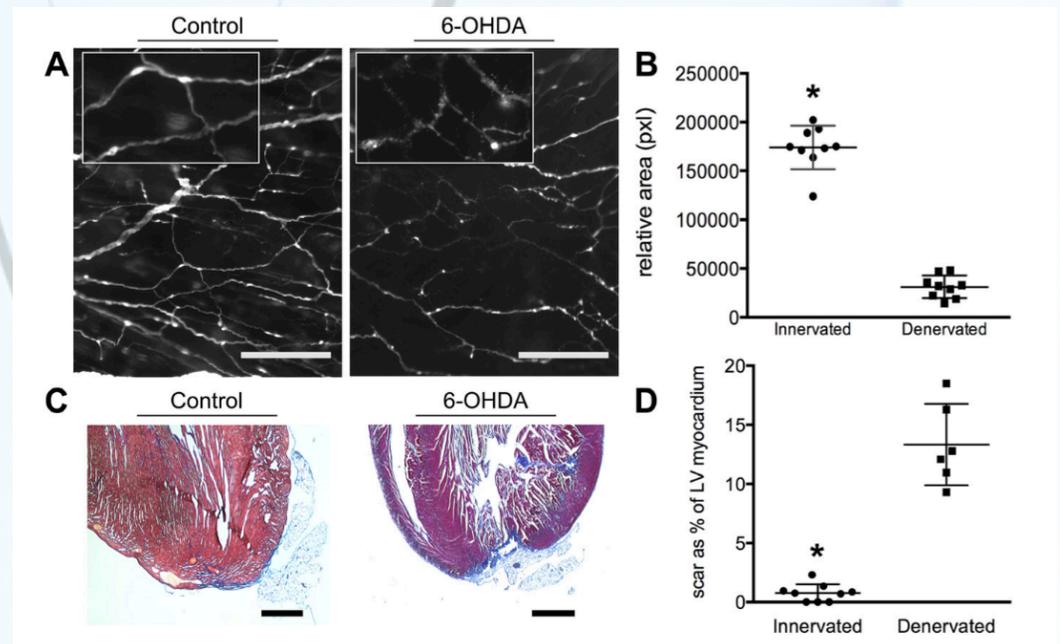
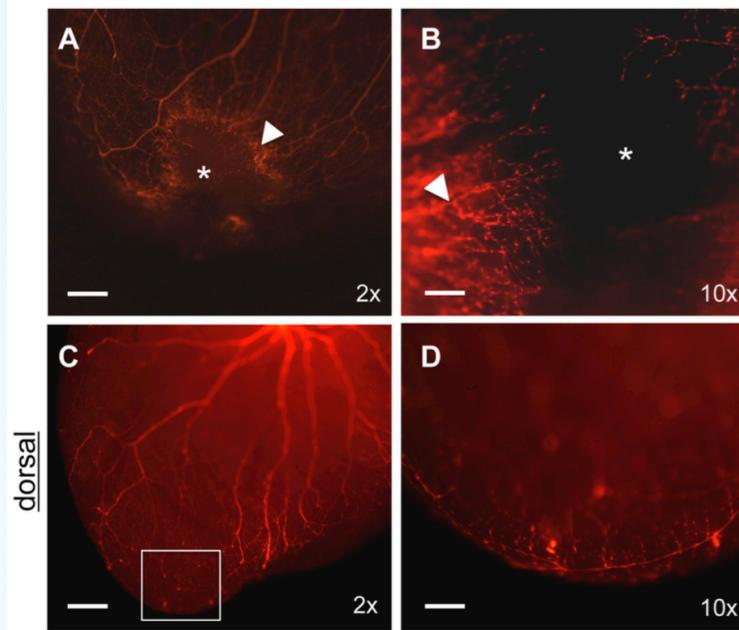
In This Issue, see p 979
Editorial, see p 980



Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

- Mesure de la régénération du ventricule après résection de l'apex chez la souris nouveau-né.
- La régénération corrèle avec la ré-innervation des fibres sympathiques dans la région lésée.
- La dénervation (6-OHDA) prévient la régénération.





Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

IMPACT

- L'intégrité du réseau de fibres sympathiques péri- et intra-cardiaques est essentielle dans le processus de réparation cardiaque (à tout le moins chez la souris nouveau-né).
- Cela me fait aussi plaisir de lire ce type d'articles car ils me font penser à feu Jacques de Champlain, un pionnier de réputation internationale dans ce domaine.



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

nature
medicine

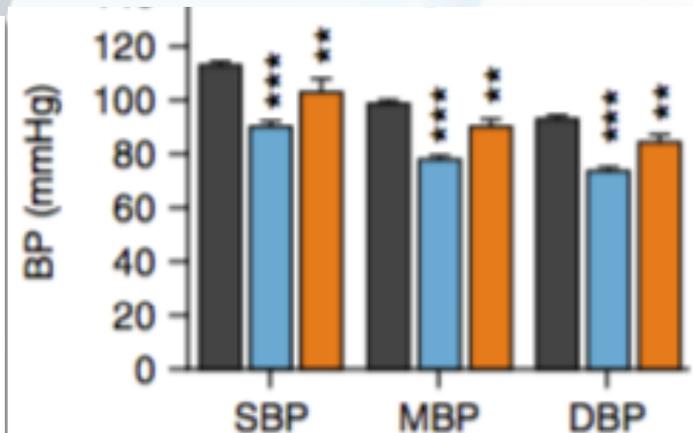
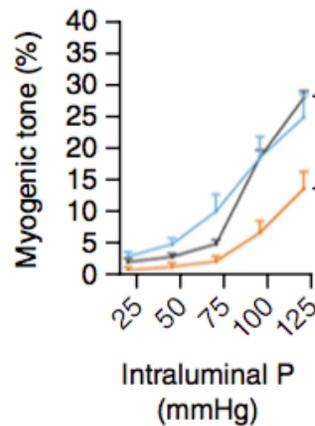
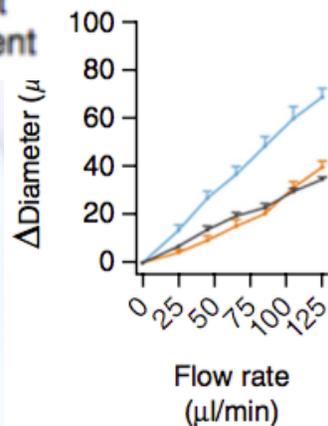
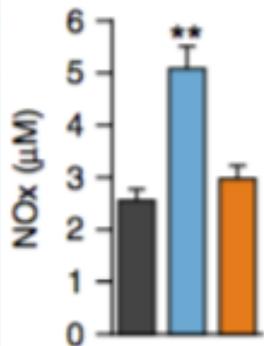
Nogo-B regulates endothelial sphingolipid homeostasis to control vascular function and blood pressure

Anna Cantalupo^{1,6}, Yi Zhang^{1,6}, Milankumar Kothiya¹, Sylvain Galvani¹, Hideru Obinata¹, Mariarosaria Bucci², Frank J Giordano^{3,4}, Xian-Cheng Jiang⁵, Timothy Hla¹ & Annarita Di Lorenzo¹

Le KO de la protéine Nogo-B (endothélium ou SMC) :

- Augmente la production de NO et la dilatation artérielle en réponse au débit (*flow*)
- Réduit le tonus myogénique et la pression artérielle

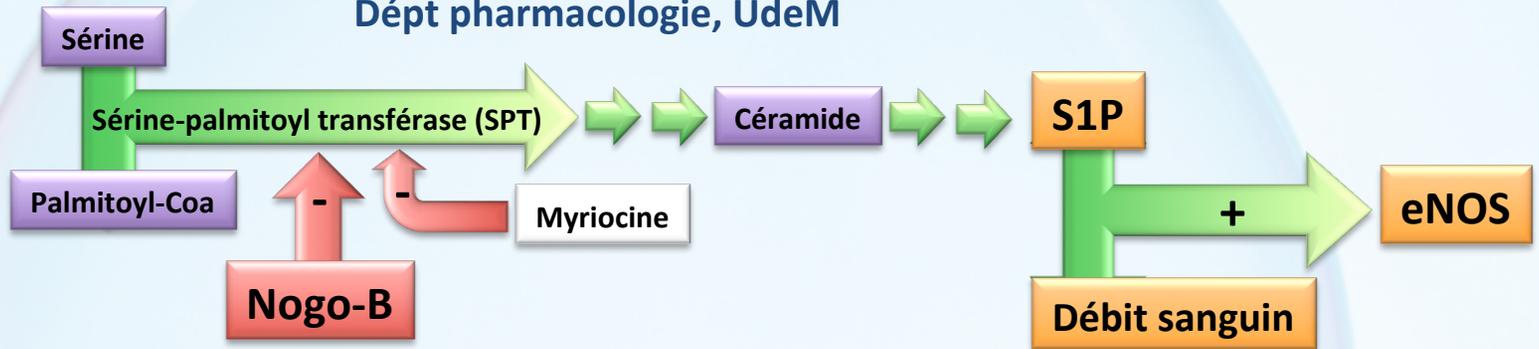
■ Nogo-A/B^{fl/fl}
■ EC-Nogo-A/B-deficient
■ SMC-Nogo-A/B-deficient



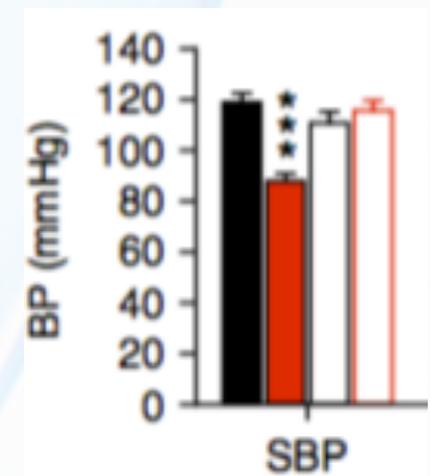
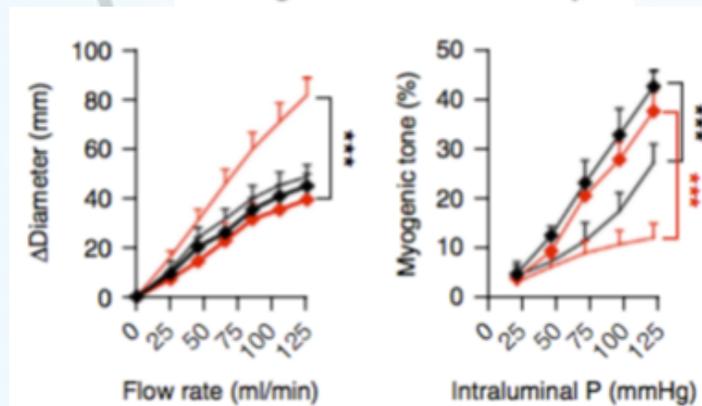
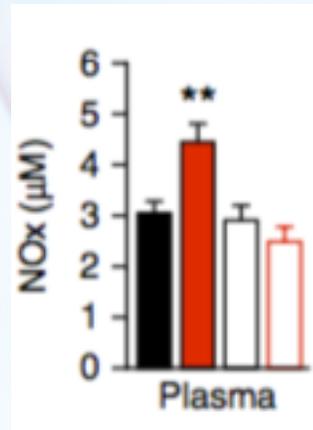
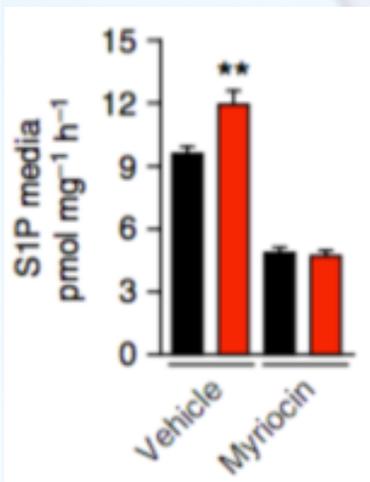


Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM



- Le KO de Nogo-B est associ e à une relâche accrue de **sphingosine-1-phosphate (S1P)**
- Le S1P est requis pour l'activation de la eNOS par le débit sanguin (mécanisme et rôle inconnus).
- Nogo-B interagit directement avec la SPT.
- L'inhibition de la SPT avec la **myriocine** réduit la relâche de **S1P** et renverse le phénotype KO Nogo-B.



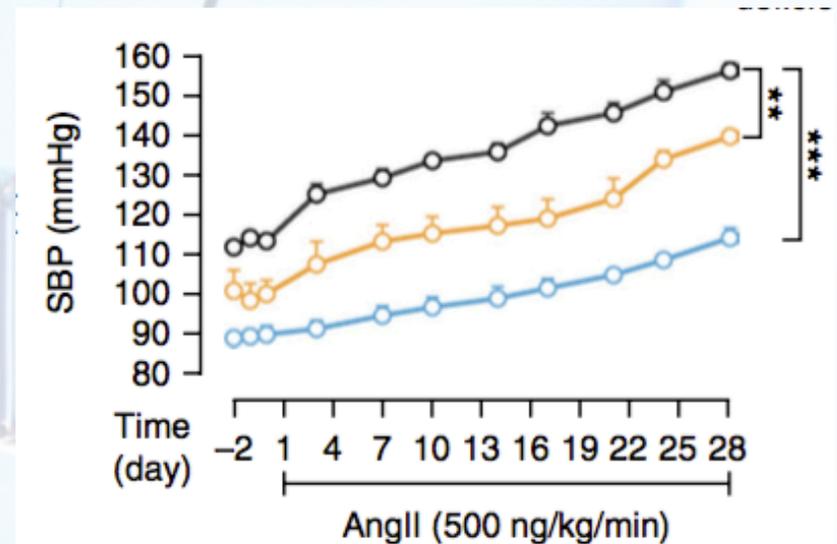
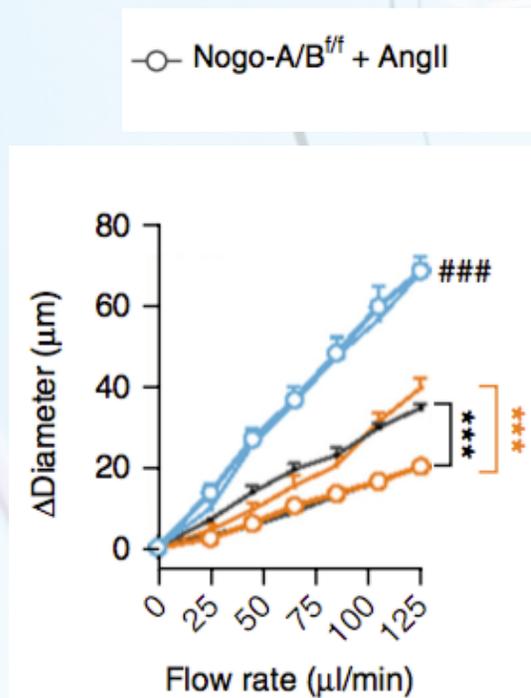
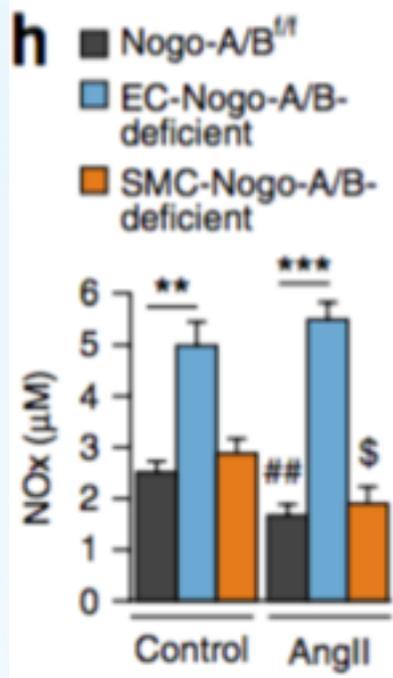


Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

Le KO de la protéine Nogo-B prévient les effets hypertenseurs de l'angiotensine II.

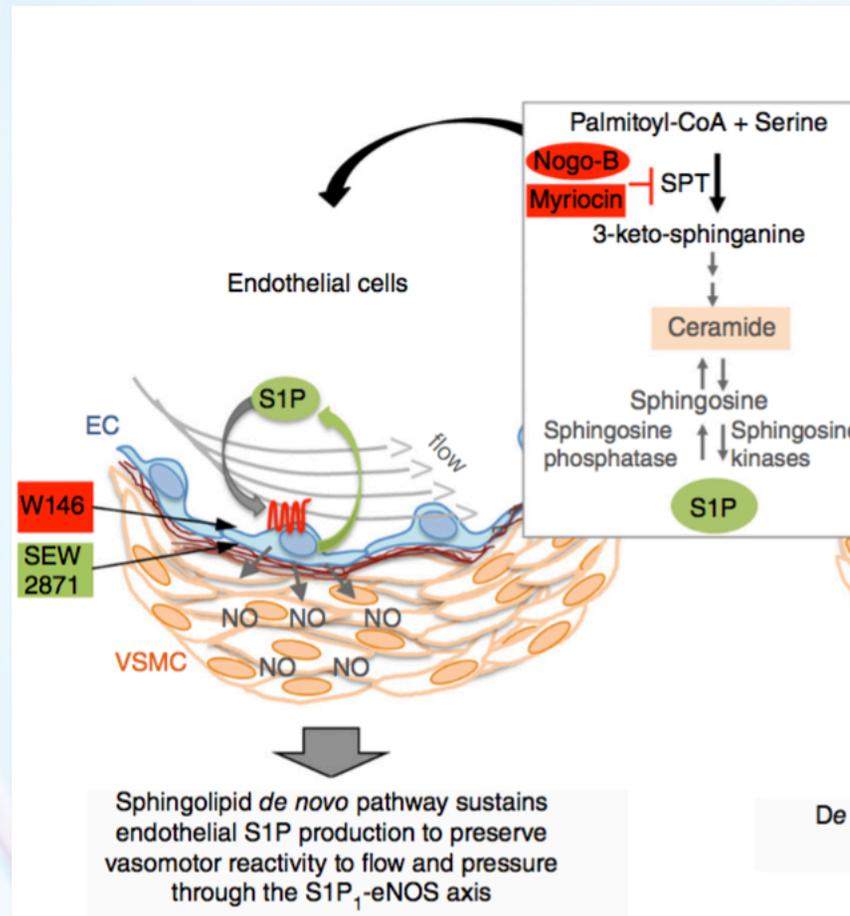
- L'effet est plus marqué avec le KO endothélial que KO dans muscle lisse vasculaire (SMC).
- Un agoniste de la S1P, le SEW2871, diminue la pression artérielle chez les souris hypertendues.





Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

IMPACT

- La voie de synthèse des sphingolipides devient ainsi une intéressante cible thérapeutique pour traiter l'hypertension artérielle.





Guy Rousseau

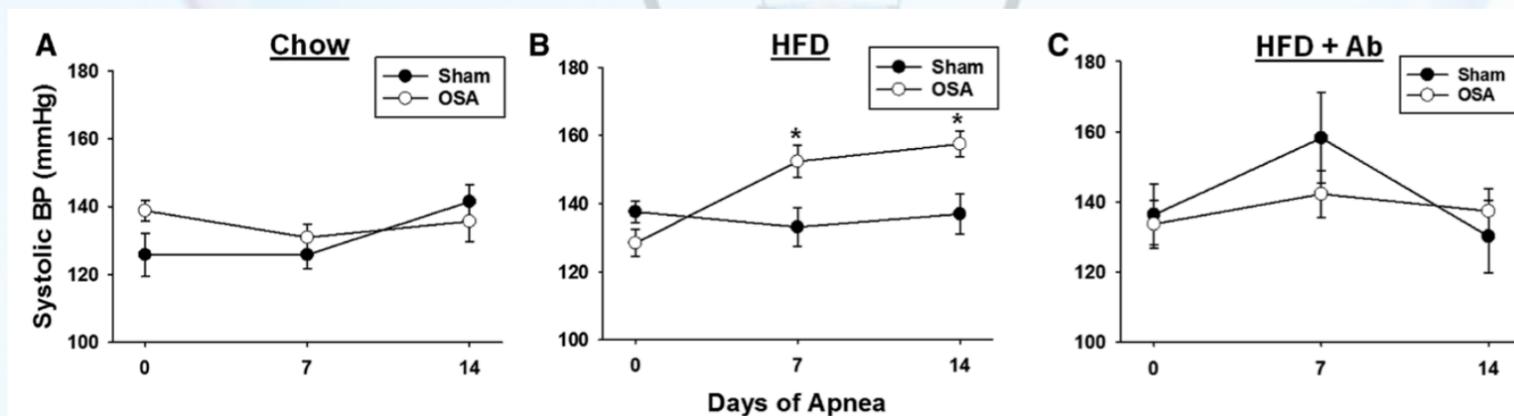
Dept pharmacologie, UdeM

Gut Microbiome and Hypertension

Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension

David J. Durgan, Bhanu P. Ganesh, Julia L. Cope, Nadim J. Ajami, Sharon C. Phillips, Joseph F. Petrosino, Emily B. Hollister, Robert M. Bryan Jr

- Dans un modèle de rat, l'apnée obstructive du sommeil (OSA) pendant 2 semaines induit l'hypertension seulement en combinaison avec une diète riche en gras.
- Cet effet hypertenseur est prévenu par un traitement antibiotique.
- **Hypothèse:** un dérèglement du microbiote intestinal peut contribuer à l'hypertension induite par l'OSA.

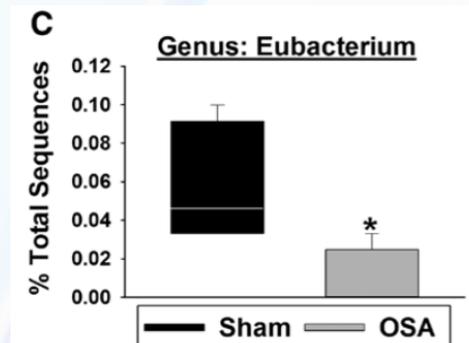
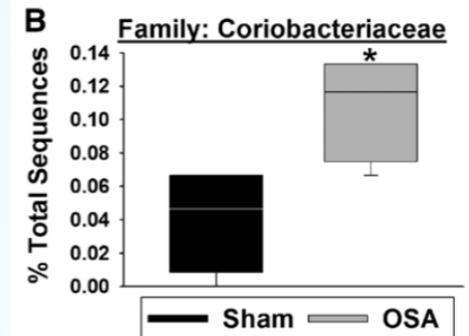
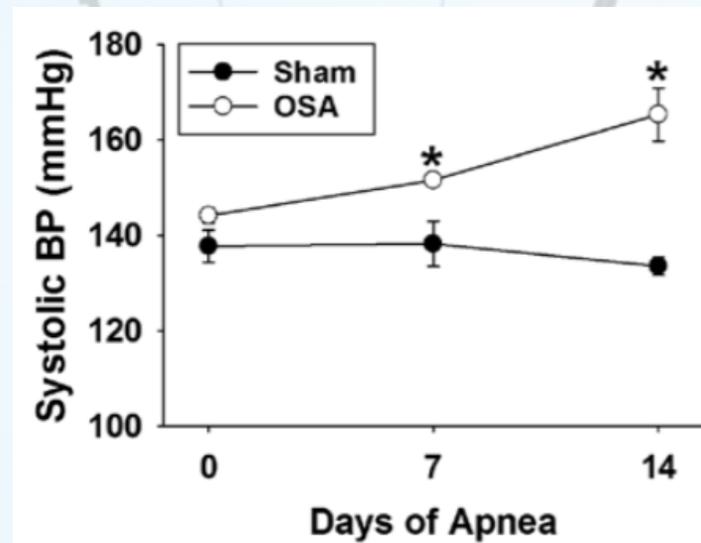




Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- Les rats normotendus OSA deviennent hypertendus s'ils reçoivent une transplantation du microbiote intestinal des animaux hypertendus OSA+diète riche en gras.
- Cet effet hypertenseur est associé à une augmentation de bactéries productrices de lactate et une diminution des bactéries productrices de butyrate.





Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

IMPACT

Ces résultats suggèrent que le microbiote peut avoir un effet même dans la régulation de la pression dans certaines conditions. C'est à suivre.

Photo avec un sarrau propre...



Anne-Monique Nuyt

CR-CHU Ste-Justine, UdeM

Identification of the Vasoconstriction-Inhibiting Factor (VIF), a Potent Endogenous Cofactor of Angiotensin II Acting on the Angiotensin II Type 2 Receptor

Silvia Salem, MD; Vera Jankowski, PhD; Yaw Asare, PhD; Elisa Liehn, MD; Pia Welker, PhD;
Ana Raya-Bermudez, PhD; Carmen Pineda-Martos, PhD; Mariano Rodriguez, MD;
Juan Rafael Muñoz-Castañeda, PhD; Heike Bruck, MD; Nikolaus Marx, MD;
Fernanda B. Machado, MSc; Mareike Staudt, MSc; Georg Heinze, PhD; Walter Zidek, MD;
Joachim Jankowski, PhD

(Circulation. 2015;131:1426-1434.

- Ils partent d'une observation simple: le SRA joue un rôle important dans les insuffisances rénale et les insuffisances cardiaques alors qu'en fait les dosages d'AngII ne sont pas très différents entre ces patients et les sujets sains.
- **Hypothèse:** il existe des peptides non encore identifiés dans le SRA.



Anne-Monique Nuyt

CR-CHU Ste-Justine, UdeM

IMPACT

- Le SRA n'a pas fini de nous surprendre et c'est le volet "**contre-régulateur**" qui se développe au cours des dernières années. Il y a donc encore de l'espoir de développer de nouvelles molécules thérapeutiques, en espérant qu'un jour on puisse arriver à un traitement ciblé/personnalisé de chaque hypertension plutôt que le cumul des médicaments.
- Je suis d'accord avec la dernière phrase du papier: "It may be expected that the (study of the) actions of VIF will add to the complexity of vasoregulation." :)



Shao-Ling Zhang

CR-CHUM, UdeM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 7, 2016

VOL. 374 NO. 1

Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

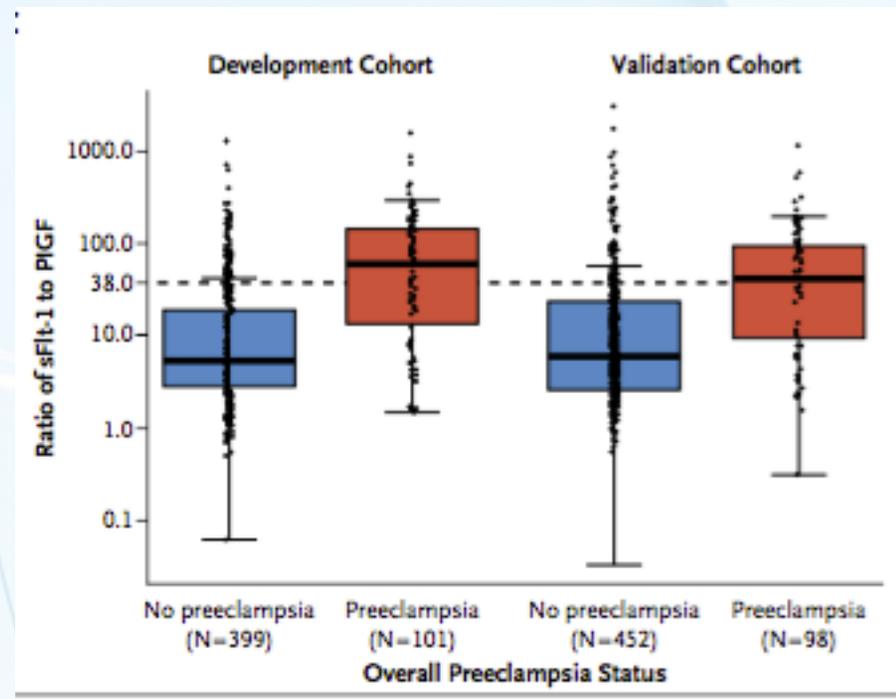
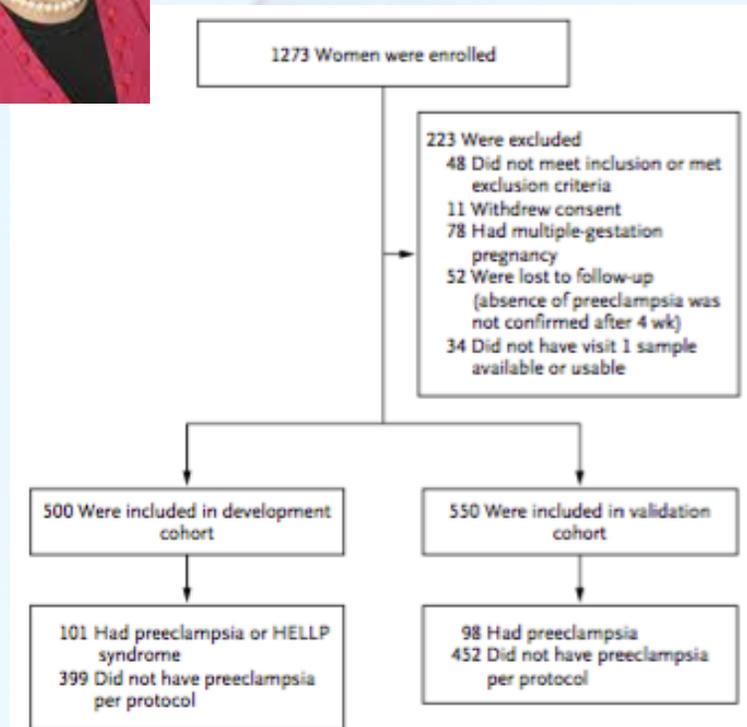
Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D., Ph.D., Frederic Chantraine, M.D., Ph.D., Manu Vatish, M.B., Ch.B., D.Phil.,
Anne Cathrine Staff, M.D., Ph.D., Maria Sennström, M.D., Ph.D., Matts Olovsson, M.D., Ph.D.,
Shaun P. Brennecke, M.B., B.S., D.Phil., Holger Stepan, M.D., Deirdre Allegranza, B.A., Peter Dilba, M.Sc.,
Maria Schoedl, Ph.D., Martin Hund, Ph.D., and Stefan Verlohren, M.D., Ph.D.

- La prééclampsie peut être difficile à diagnostiquer et prendre en charge.
- Les femmes avec prééclampsie ont des niveaux plasmatiques élevés de la forme soluble de **fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)** et de son ligand **placental growth factor (PlGF)**.
- On croit que le récepteur soluble sFlt-1 agit comme antagoniste endogène des facteurs PlGF qui favorisent la croissance et la survie endothéliale.
- **Hypothèse:** Le ratio des deux facteurs pourrait être plus prédictif que chacun seul chez une population de mères chez qui on soupçonne un risque élevé de développer la prééclampsie.



Shao-Ling Zhang

CR-CHUM, UdeM



- Selon cette étude, un ratio **sFlt-1 : PlGF** inférieur à 38 permet d'identifier les mères qui, en 4 semaines:
 - Ne développeront **pas** la prééclampsie avec un **pouvoir prédictif amélioré de 99,3%**
 - Développeront la prééclampsie avec un **pouvoir prédictif équivalent aux méthodes actuelles (36.7%)**



Shao-Ling Zhang

CR-CHUM, UdeM

IMPACT

- Ce nouveau test sanguin permettra d'identifier plus sûrement les mères chez qui le risque est absent à court terme.
- Ceci devrait contribuer à réduire les taux d'hospitalisation pour prise en charge et réduire les coûts en santé.

EDITORIAL



Improving the Prediction of Preeclampsia

Ellen W. Seely, M.D., and Caren G. Solomon, M.D., M.P.H.



Mohsen Agharazii

Néphrologie, CHUQ-HDQ, U Laval

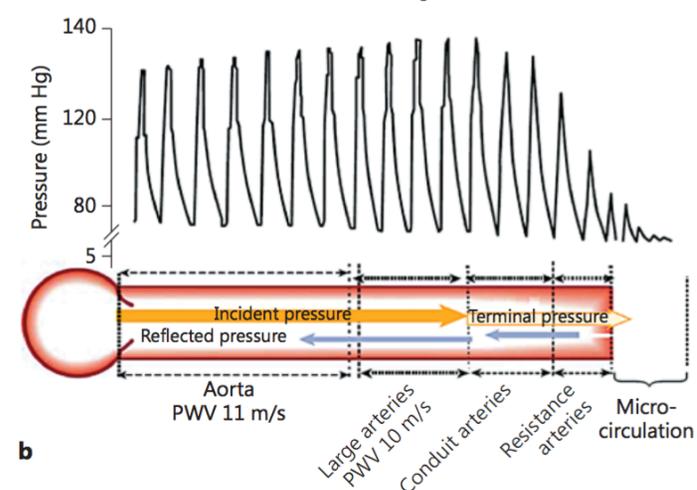
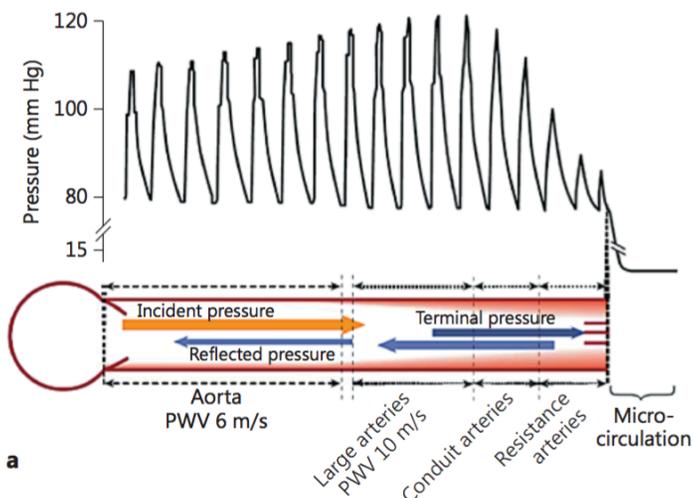
Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Dialysis Population

Catherine Fortier, Fabrice Mac-Way, Simon Desmeules, Karine Marquis, Sacha A. De Serres, Marcel Lebel, Pierre Boutouyrie, Mohsen Agharazii

See Editorial Commentary, pp 289–290

(Hypertension. 2015;65:378-384.

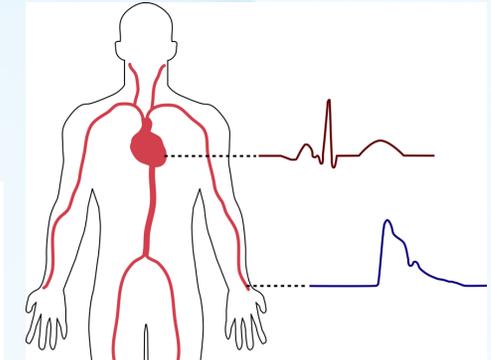
- La rigidité aortique est un facteur de risque CV.
- La vitesse de l'onde de pouls (PWV) aortique (carotide – fémorale) permet d'évaluer la rigidité artérielle.
- **Hypothèse:** le biomarqueur pourrait être amélioré en tenant compte de la PWV des artères distales.



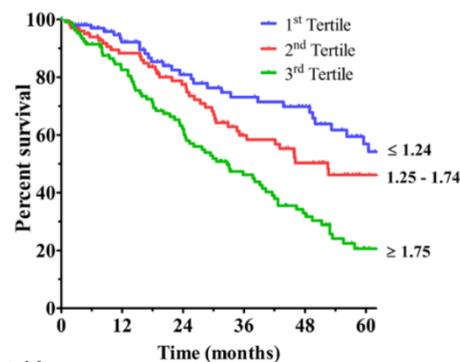


Mohsen Agharazii

Néphrologie, CHUQ-HDQ, U Laval

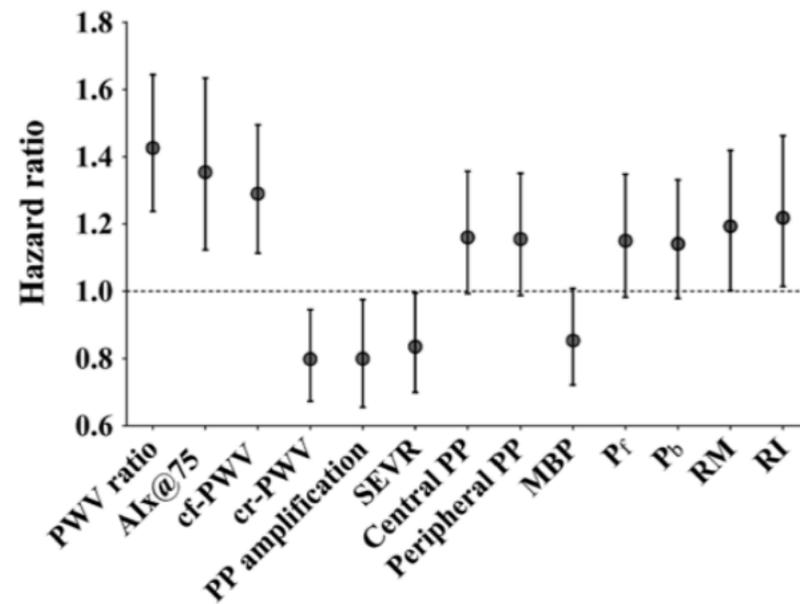


- 310 patients avec défaillance rénale suivis pendant 29 mois.
- Mesure du ratio PWV carotide-fémorale : PWV carotide-radiale.
- La mortalité toute cause corrèle avec le ratio et est mieux prédite avec le ratio qu'avec les biomarqueurs usuels



	No. at risk					
Time (months)	0	12	24	36	48	60
1 st Tertile	103	73	54	45	37	21
2 nd Tertile	101	76	60	39	30	12
3 rd Tertile	106	82	60	39	26	8

Figure 2. Mortality and pulse wave velocity (PWV) ratio. The Kaplan-Meier analysis shows higher rate of mortality with increasing tertiles of PWV ratio ($P < 0.001$).





Mohsen Agharazii

Néphrologie, CHUQ-HDQ, U Laval

IMPACT

Editorial Commentary

Pulse Wave Velocity Ratio

The New “Gold Standard” for Measuring Arterial Stiffness

Adrian Covic, Dimitrie Siriopol



Caroline Rhéaume

CR-Inst. U de Cardiologie et de Pneumologie, U Laval

Change in Intra-Abdominal Fat Predicts the Risk of Hypertension in Japanese Americans

Catherine A. Sullivan, Steven E. Kahn, Wilfred Y. Fujimoto, Tomoshige Hayashi,
Donna L. Leonetti, Edward J. Boyko

Hypertension. 2015 Jul;66(1):134-40

- Un grand nombre d'études observationnelles ont montré la corrélation entre le tissu adipeux viscéral et l'hypertension artérielle.
- **Hypothèse de cette étude prospective:** l'augmentation du tissu adipeux viscéral sur une période de 5 ans permet de prédire le développement de l'hypertension artérielle 5 ans plus tard



Caroline Rhéaume

CR-Inst. U de Cardiologie et de Pneumologie, U Laval

- L'accumulation de gras intra-abdominale précède l'augmentation des tensions artérielles et ainsi peut jouer un rôle dans le développement de l'»hypertension artérielle.

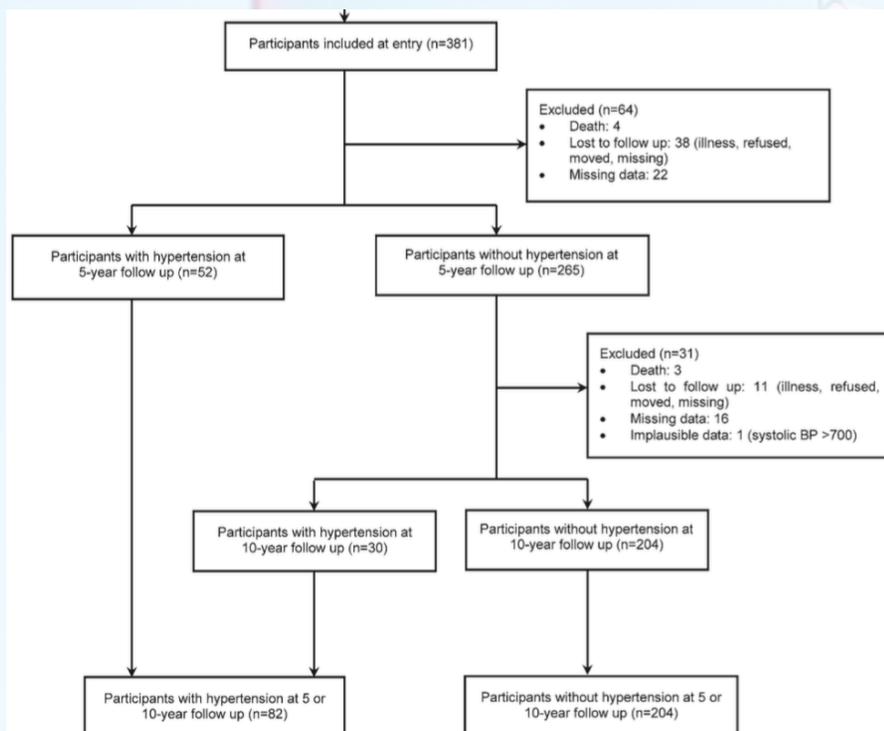


Table 3. Adjusted Relative Odds of Incident Hypertension at 10- to 11-Year Follow-Up by 5-Year Change in Fat Depots

Adipose Depot	Model 1*	
	Odds Ratio†	P Value
Change in intra-abdominal fat area	1.74 (1.28–2.37)	<0.001
Change in thigh subcutaneous fat area	1.22 (0.89–1.67)	0.216
Change in abdominal subcutaneous fat area	1.22 (0.89–1.65)	0.221
Below adipose depots adjusted for baseline intra-abdominal fat area		
Change in thigh subcutaneous fat area	1.27 (0.92–1.75)	0.151
Change in abdominal subcutaneous fat area	1.25 (0.92–1.71)	0.167
Below pairs of adipose depots additionally adjusted for each other		
Change in thigh subcutaneous fat area	1.16 (0.83–1.62)	0.383
Change in intra-abdominal fat area	1.70 (1.25–2.33)	0.001
Change in abdominal subcutaneous fat area	1.00 (0.70–1.41)	0.979
Change in intra-abdominal fat area	1.74 (1.24–2.43)	0.001

*Model 1: adjusted for age, sex, body mass index, smoking, alcohol, and weekly energy expenditure at baseline and respective baseline adipose depot.

†Odds ratios calculated for a 1-SD magnitude increase for continuous variables.



Caroline Rhéaume

CR-Inst. U de Cardiologie et de Pneumologie, U Laval

IMPACT

- Il devient important de faire des études d'intervention pour évaluer la relation entre la perte du tissu adipeux et la baisse des tensions artérielles.
- Je fais présentement une étude pilote à l'Unité de médecine familiale visant à cibler les saines habitudes de vie pour prévenir et traiter l'hypertension artérielle et mes variables de choix sont le tissu adipeux et la condition cardiorespiratoire.

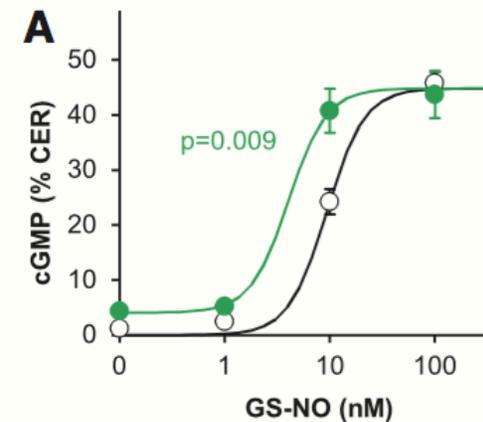
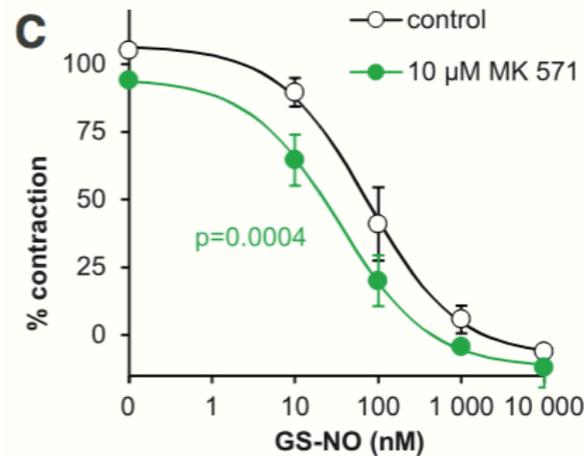
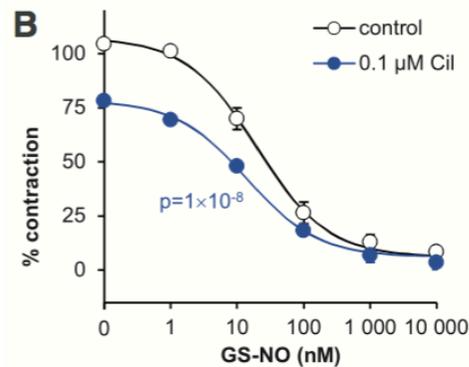
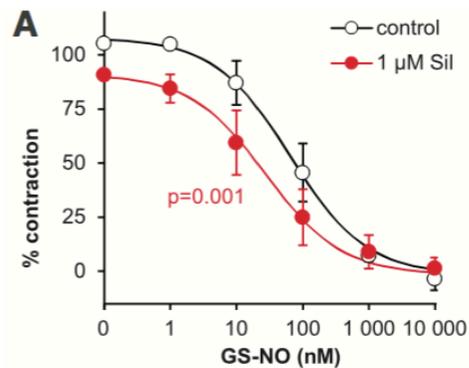


Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

Cyclic GMP in Vascular Relaxation Export Is of Similar Importance as Degradation

Christian Krawutschke, Doris Koesling, Michael Russwurm
(*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:2011-2019.)

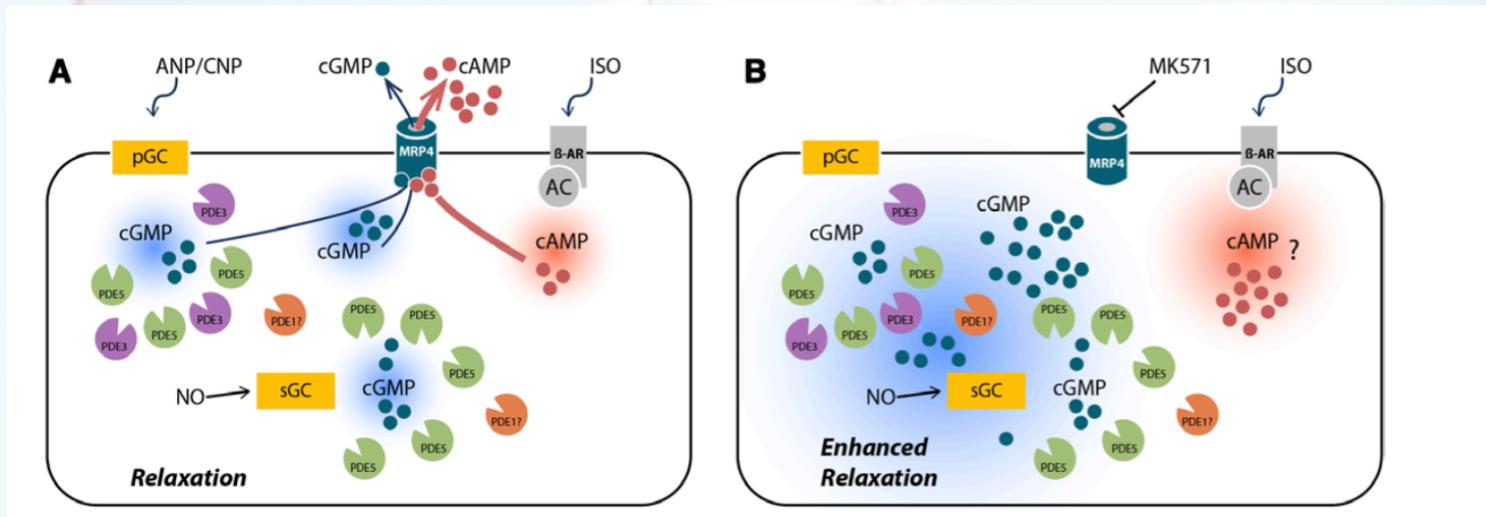




Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

- MRP4: site d'interaction entre les voies cGMP et cAMP ?





Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

IMPACT

- MRP4 : une nouvelle cible pour la vasorelaxation ?

Editorial

Relax

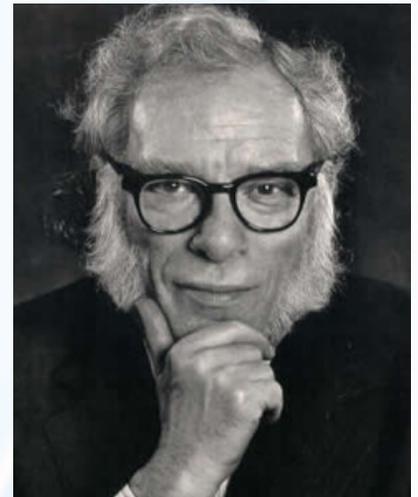
It's Not All About Degradation

Alessandra Stangherlin, Anna Zoccarato

Expect the unexpected

« The most exciting phrase to hear in science,
the one that heralds the most discoveries, is not
« Eureka! »
but rather
« Uh? That's funny... »

Isaac Asimov





Bonne année 2016

Du succès dans vos études!