

Coups de cœur 2019



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 l'étude vous a le plus impressionné en 2019 et pourquoi?



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM



BJP British Journal
of Pharmacology



RESEARCH PAPER

“Losartan-induced gut microbial changes has an antihypertensive effect”

Iñaki Robles-Vera, Marta Toral, Néstor de la Visitación, Manuel Sánchez, Manuel Gómez-Guzmán, Raquel Muñoz, Francesca Algieri, Teresa Veza, Rosario Jiménez, Julio Gálvez, Miguel Romero, Juan Miguel Redondo, Juan Duarte  ... [See fewer authors](#) 

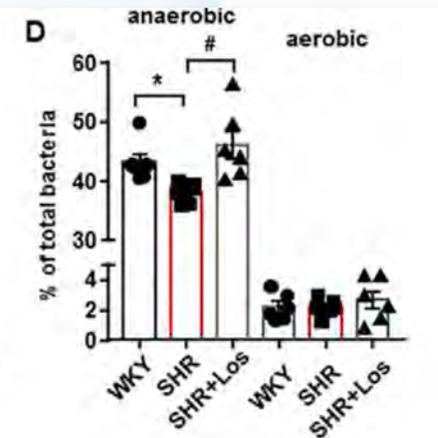
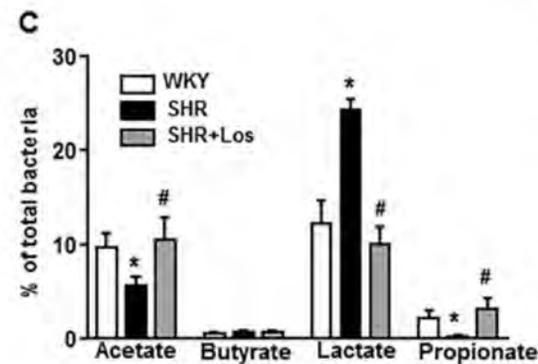
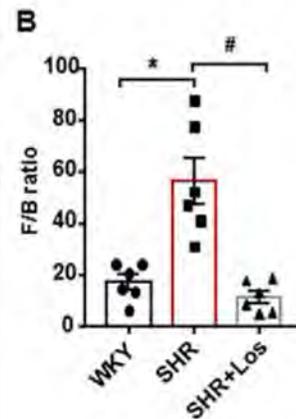
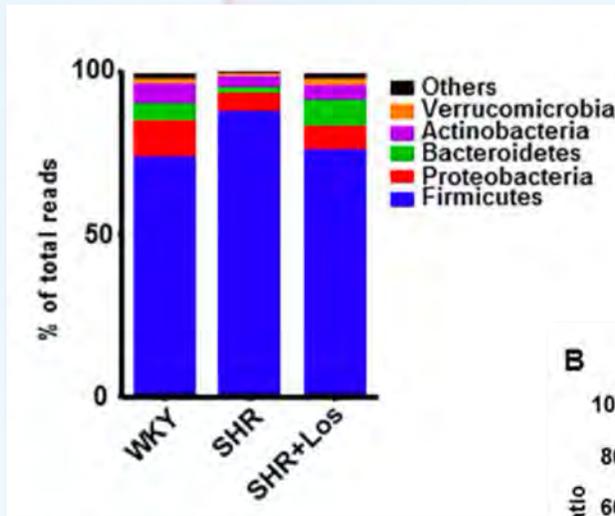
De plus en plus d'études indiquent que la santé de la flore intestinale peut avoir un effet sur la pression artérielle.



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- Le rat spontanément hypertendu (SHR) montre:
 - un profil anormal des espèces de bactéries néfastes (firmicutes) vs bénéfiques (bactéroïdètes)
 - Une production accrue de lactate (néfaste) vs acétate et propionate (bénéfiques)
- Ces effets sont renversés par le losartan (bloqueur récepteur AT₁ de l'angiotensine II).

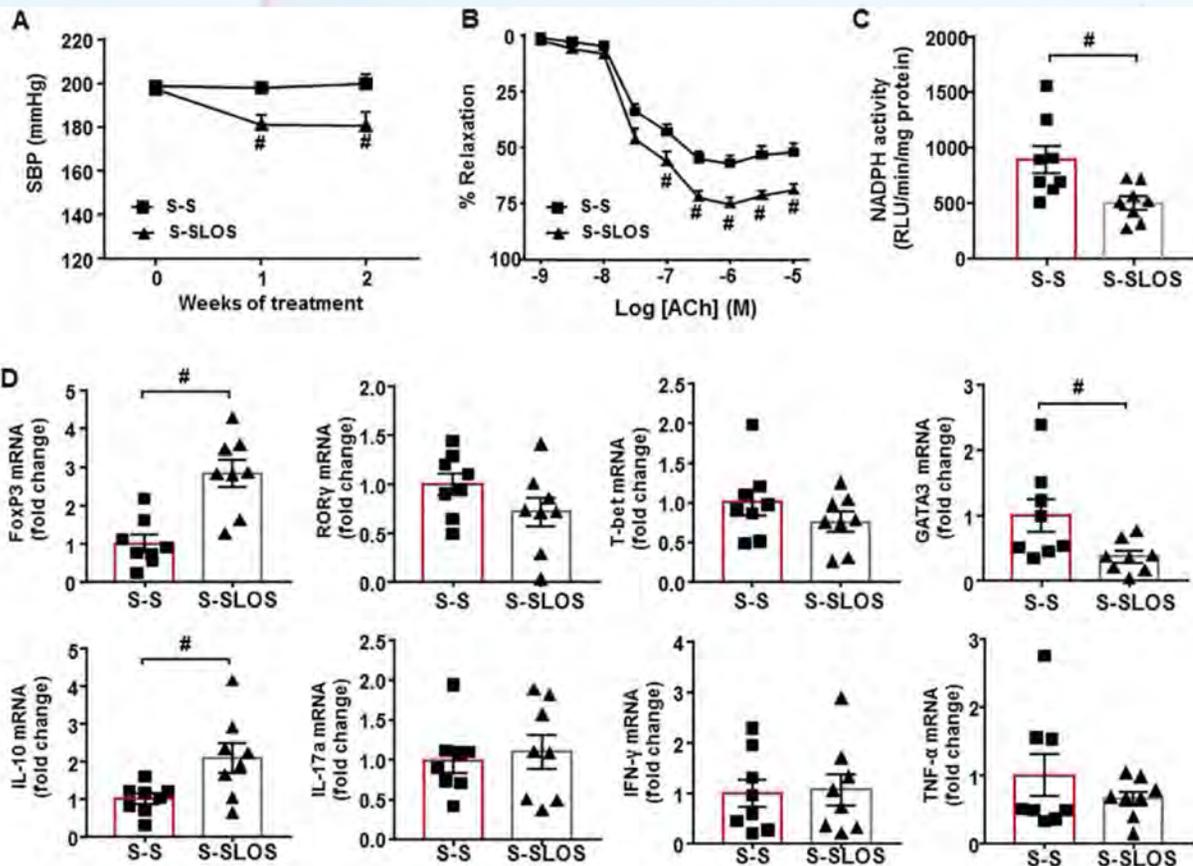




Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- Le gavage fécal en provenance de SHR traités au losartan:
 - Réduit la pression artérielle et le stress oxydant
 - Améliore les réponses relaxantes dépendantes de l'endothélium
 - Améliore l'intégrité de la paroi intestinale
 - Réduit l'inflammation



Les effets du losartan sur le microbiote sont indépendants de son effet antihypertenseur, mais plutôt via un effet sur l'intégrité intestinale.



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

IMPACT

Il s'agit d'une étude qui nous rapproche de plus en plus de l'identification des bactéries qui peuvent avoir un effet sur la pression artérielle.

Mais ce genre d'étude ne changera pas le guide alimentaire canadien.





Patrice Brassard

Dept kinésiologie, U Laval

JAHA
Journal of the American Heart Association

Arterial Stiffness Due to Carotid Calcification Disrupts Cerebral Blood Flow Regulation and Leads to Cognitive Deficits

Gervais Muhire, MSc; * M. Florencia Iulita, PhD; * Diane Vallerand, BSc; Jessica Youwakim, BSc; Maud Gratuze, PhD; Franck R. Petry, PhD; Emmanuel Planel, PhD; Guylaine Ferland, PhD; Hélène Girouard, PhD

(J Am Heart Assoc. 2019;8:e011630. 1

ON sait que la rigidité artérielle est associ e au déclin cognitif et à la démence mais les mécanismes sous-jacents demeurent mal connus.

Hypothèse: une dysfonction de la microvasculature cérébrale précède le déclin cognitif associé à la rigidité artérielle (carotide).

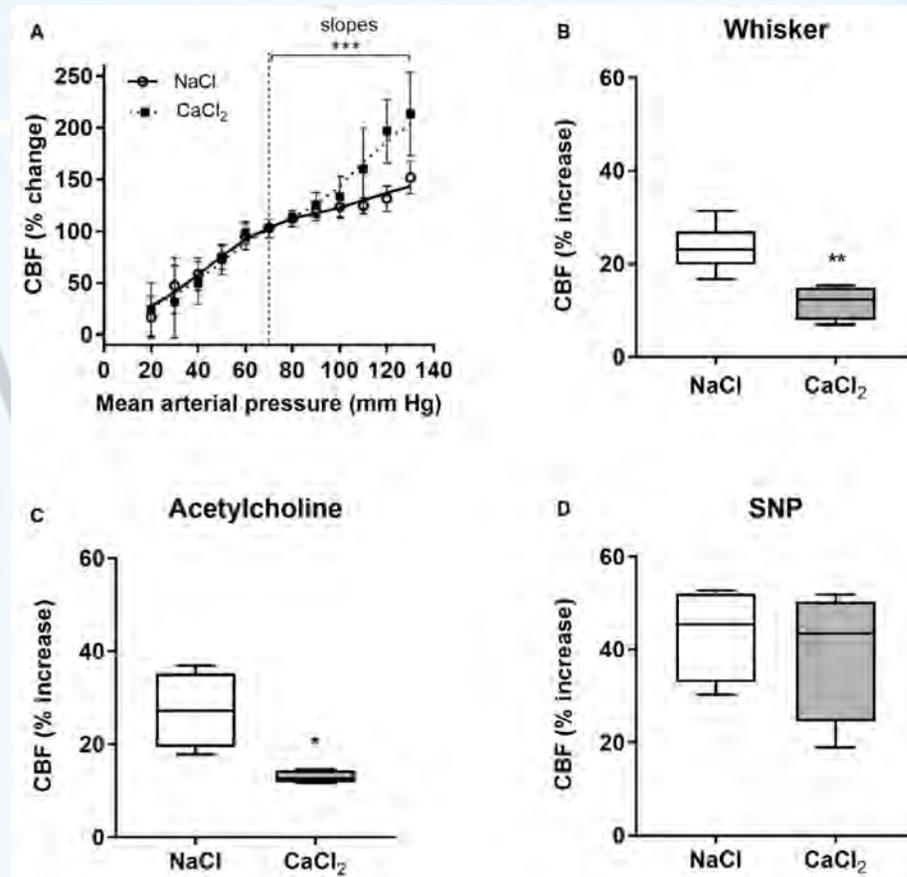
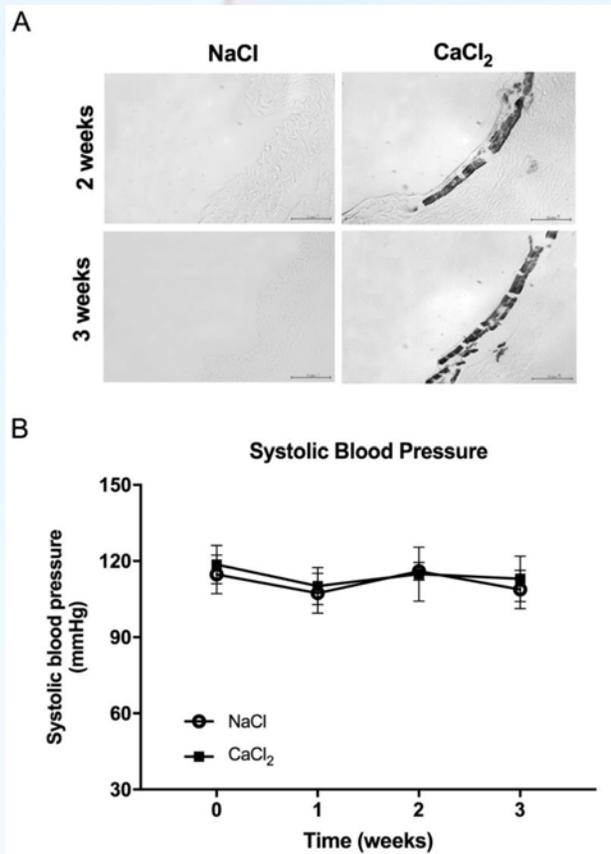


Patrice Brassard

Dept kinésiologie, U Laval

La calcification carotidienne (dès deux semaines) :

- N'amène pas de changement de pression artérielle systémique
- Atténue la capacité d'autorégulation de la circulation cérébrale
- Atténue la capacité vasorelaxante dépendante du NO endothélial



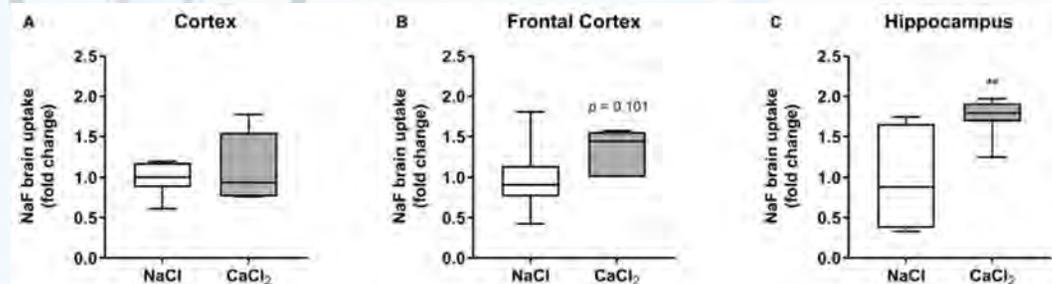
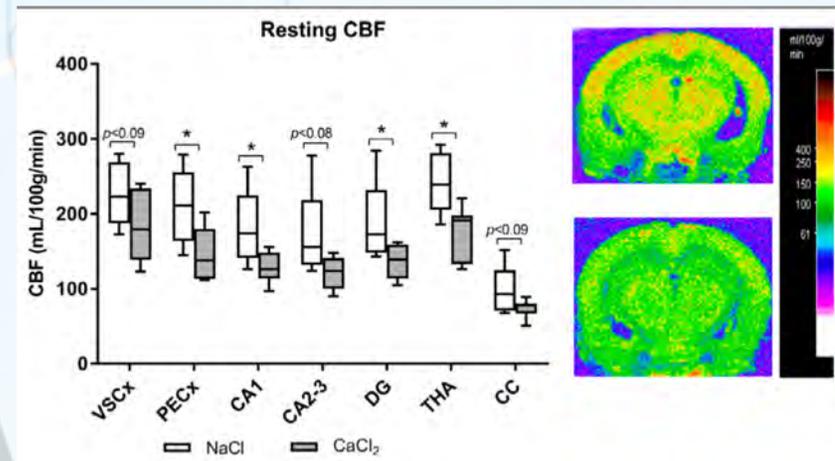
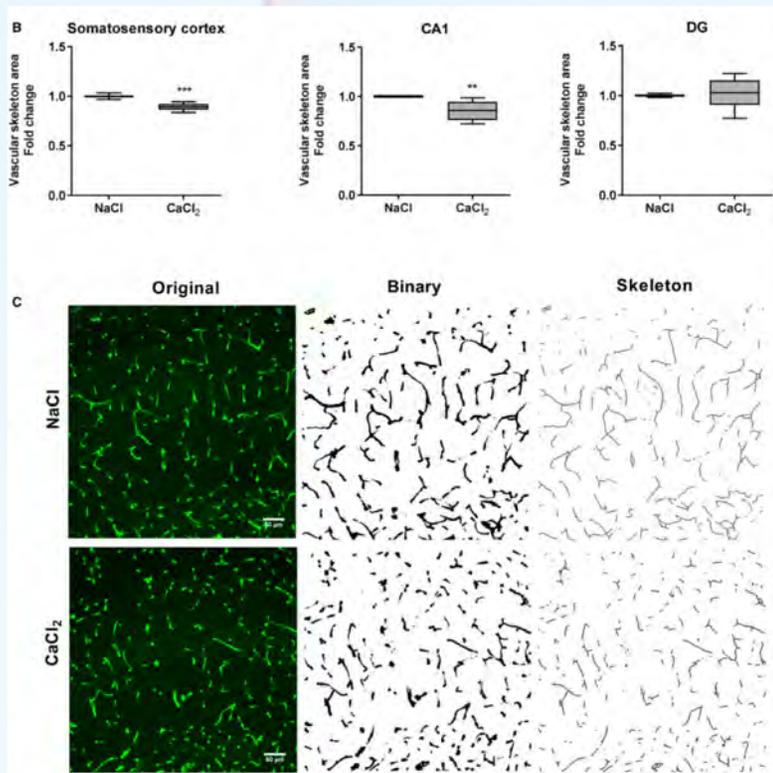


Patrice Brassard

Dept kinésiologie, U Laval

La calcification carotidienne cause une dysfonction microvasculaire cérébrale:

- Diminution de la densité des capillaires cérébraux
- Diminution du flot cérébral au repos
- Augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

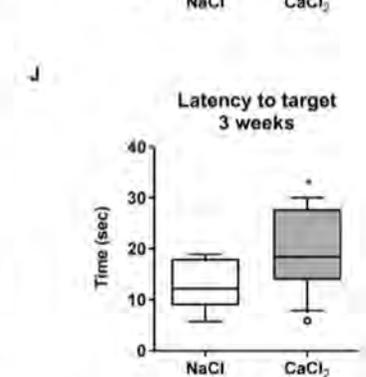
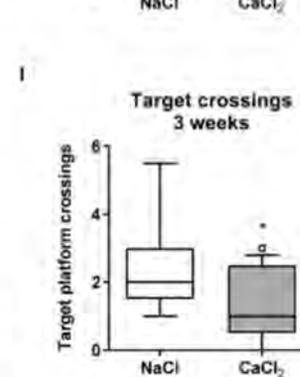
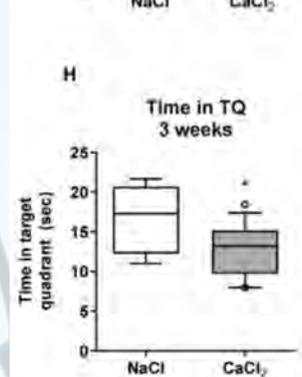
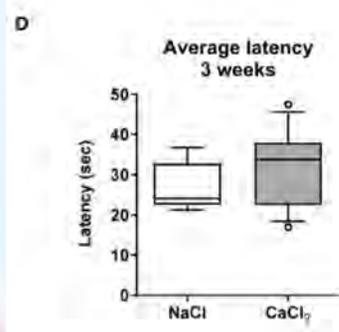
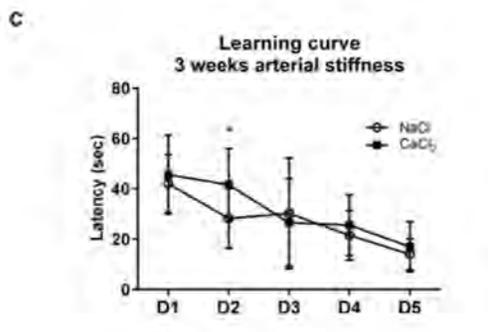
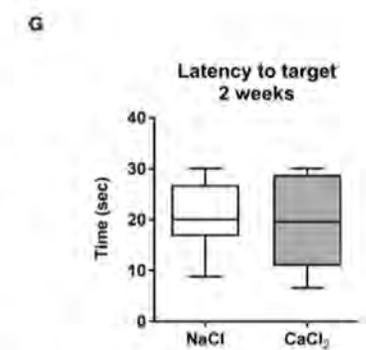
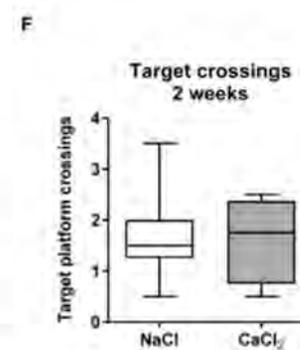
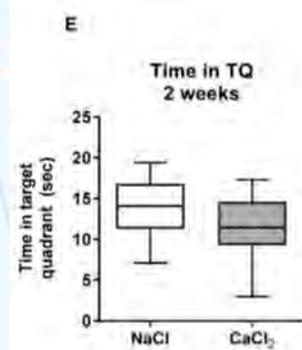
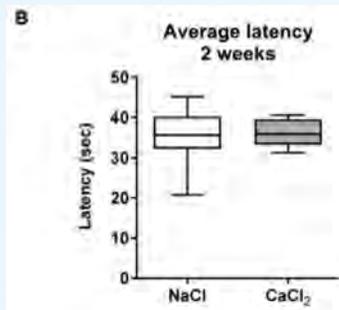
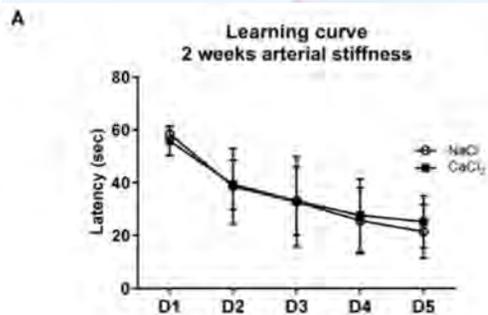




Patrice Brassard

Dept kinésiologie, U Laval

Le déclin cognitif survient à 3 semaines, soit *après* le développement de la dysfonction microvasculaire causée par la calcification carotidienne.



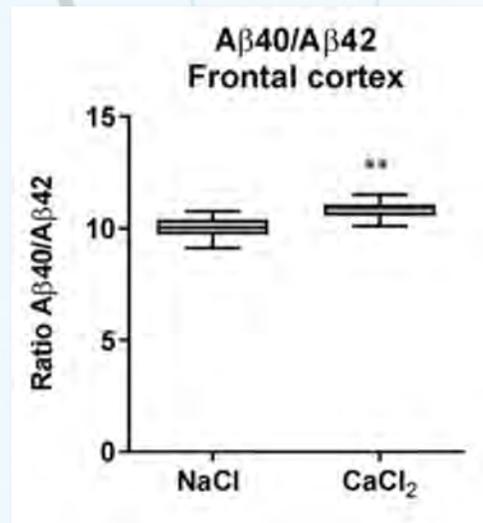


Patrice Brassard

Dept kinésiologie, U Laval

IMPACT

La rigidité artérielle : une cible pertinente pour protéger le cerveau et *prévenir* les dysfonctionnements cognitifs.





Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

Circulation Research

ORIGINAL RESEARCH

Acid-Sensing Ion Channels

Novel Mediators of Cerebral Vascular Responses

Frank M. Faraci, Rebecca J. Taugher, Cynthia Lynch, Rong Fan, Subhash Gupta, John A. Wemmie

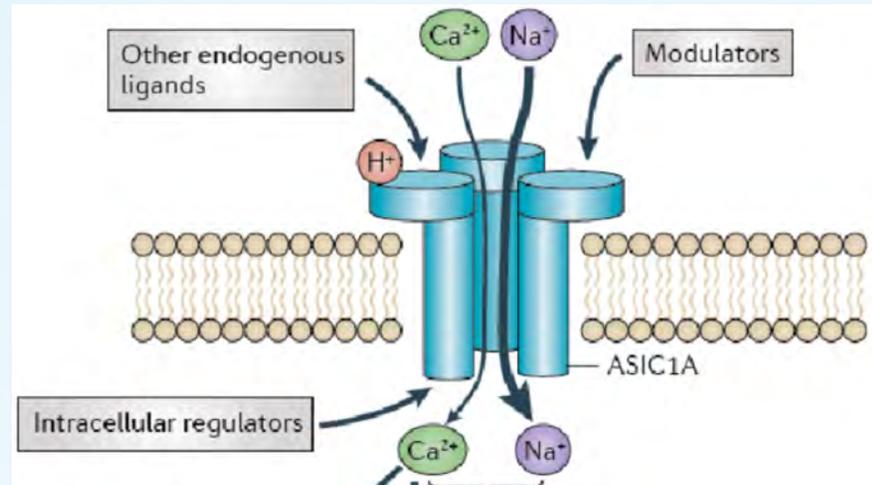
- Hypercapnie : excès de CO₂ dans le sang.
- On sait depuis longtemps que l'hypercapnie est un vasodilatateur très puissant dans la circulation cérébrale.
- Cet effet est diminué dans plusieurs pathologies et vieillissement: prédicteur de déficits cognitifs.
- Bien qu'on sache que l'acidose initie la vasodilatation, le mécanisme demeure obscur.





Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM



Acid-sensing ion channel-1A (ASIC1A)

Canal à cation contrôlé par les protons (activé par l'acidité extracellulaire)

Le ASIC1A est exprimé dans les neurones où il contribue aux réponses neuronales à l'hypercapnie.

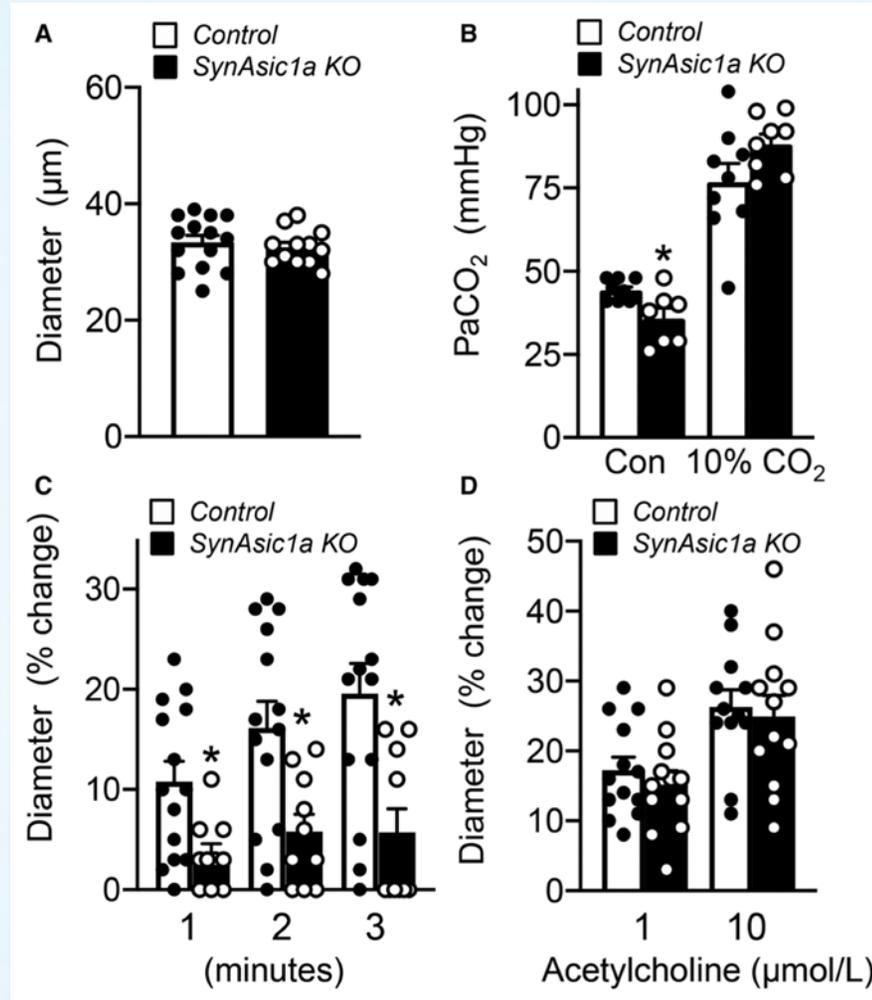
Hypothèse: ASIC1A contribue aussi aux réponses *microvasculaires*   l'hypercapnie.





Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM



La délétion du gène *ASIC1A* dans les neurones entraine une perte de la vasodilatation induite par l'hypercapnie mais sans affecter la relaxation dépendante du NO endothélial.

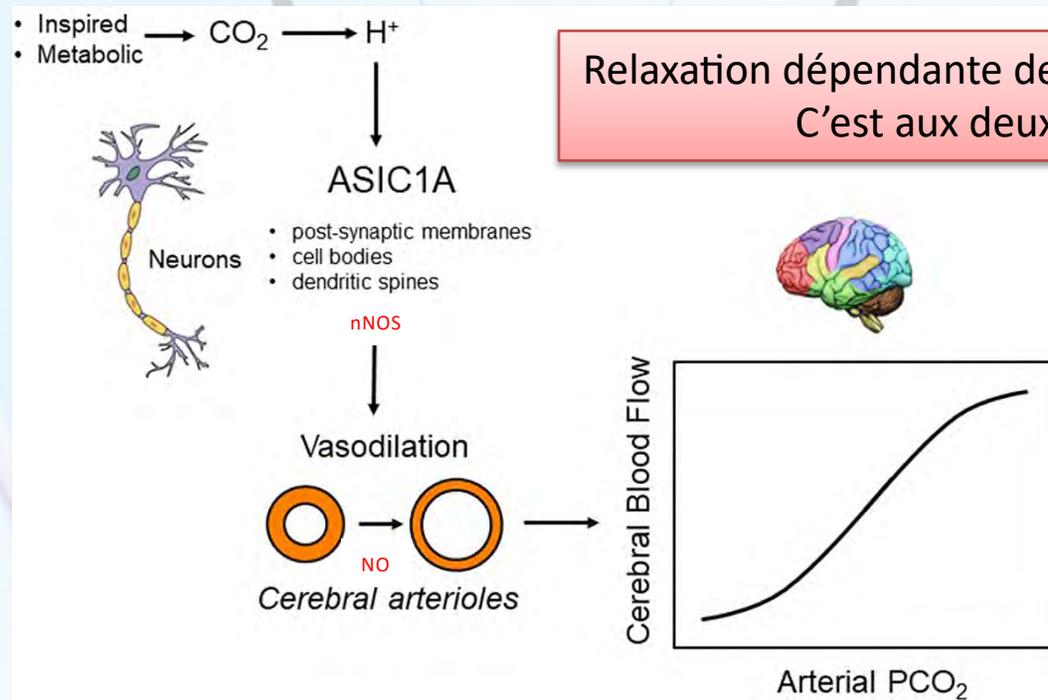


Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

IMPACT

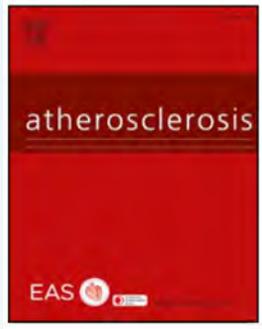
- Meilleure compréhension des m echanismes de régulation du d ebit sanguin c erebral.
- Pistes pour le traitement des pathologies c erebrovasculaires?





Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweït



Changes in vascular calcification and bone mineral density in calcium supplement users from the Canadian Multi-center Osteoporosis Study (CaMOS)

Maggie Hulbert^a, Mandy E. Turner^b, Wilma M. Hopman^{c,d}, Tassos Anastassiades^{a,b}, Michael A. Adams^b, Rachel M. Holden^{a,b,*}

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.003>

Received 27 August 2019; Received in revised form 17 October 2019; Accepted 6 December 2019
0021-9150/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

On a tous l'impression que la supplémentation en calcium est bonne pour les os et qu'il n'y a pas d'effets secondaires.

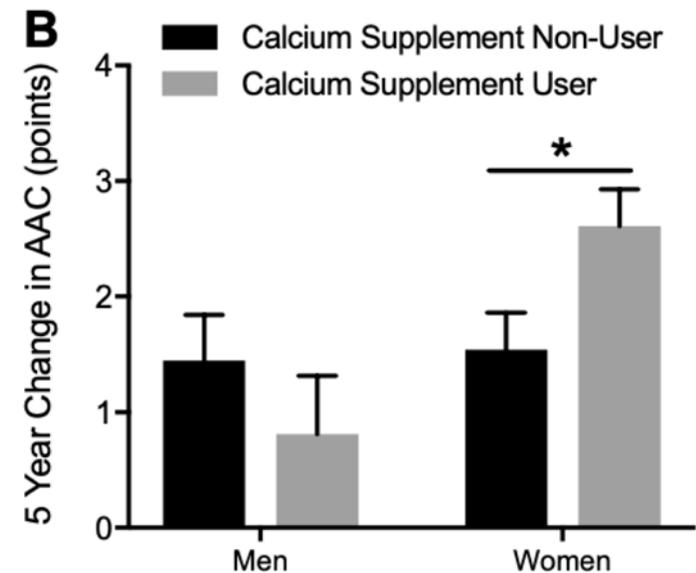
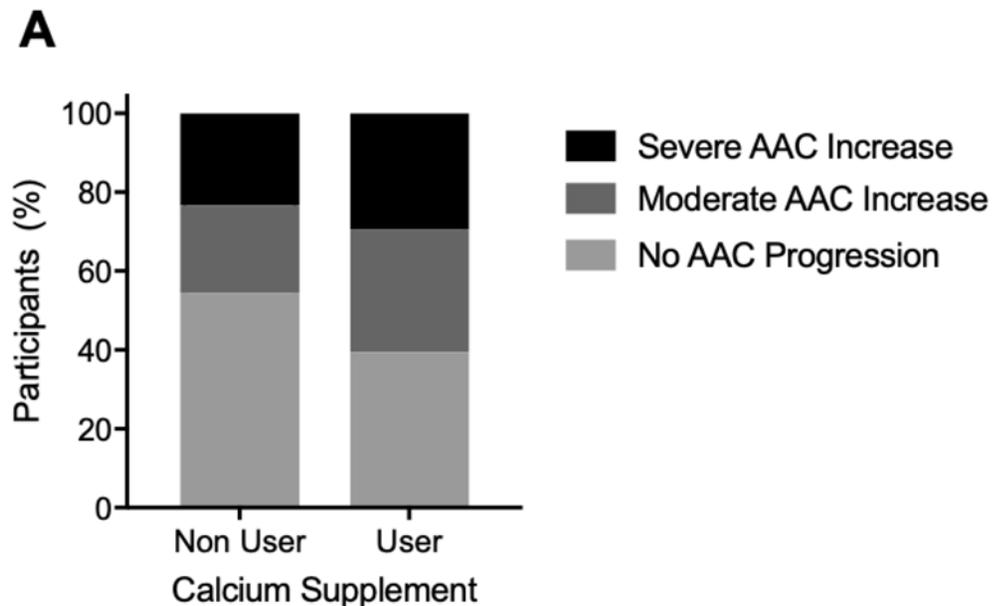
Et pourtant...



Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweit

Cette étude canadienne démontre qu'en fait la supplémentation en calcium augmente la calcification de l'aorte abdominale (AAC), surtout chez les femmes.



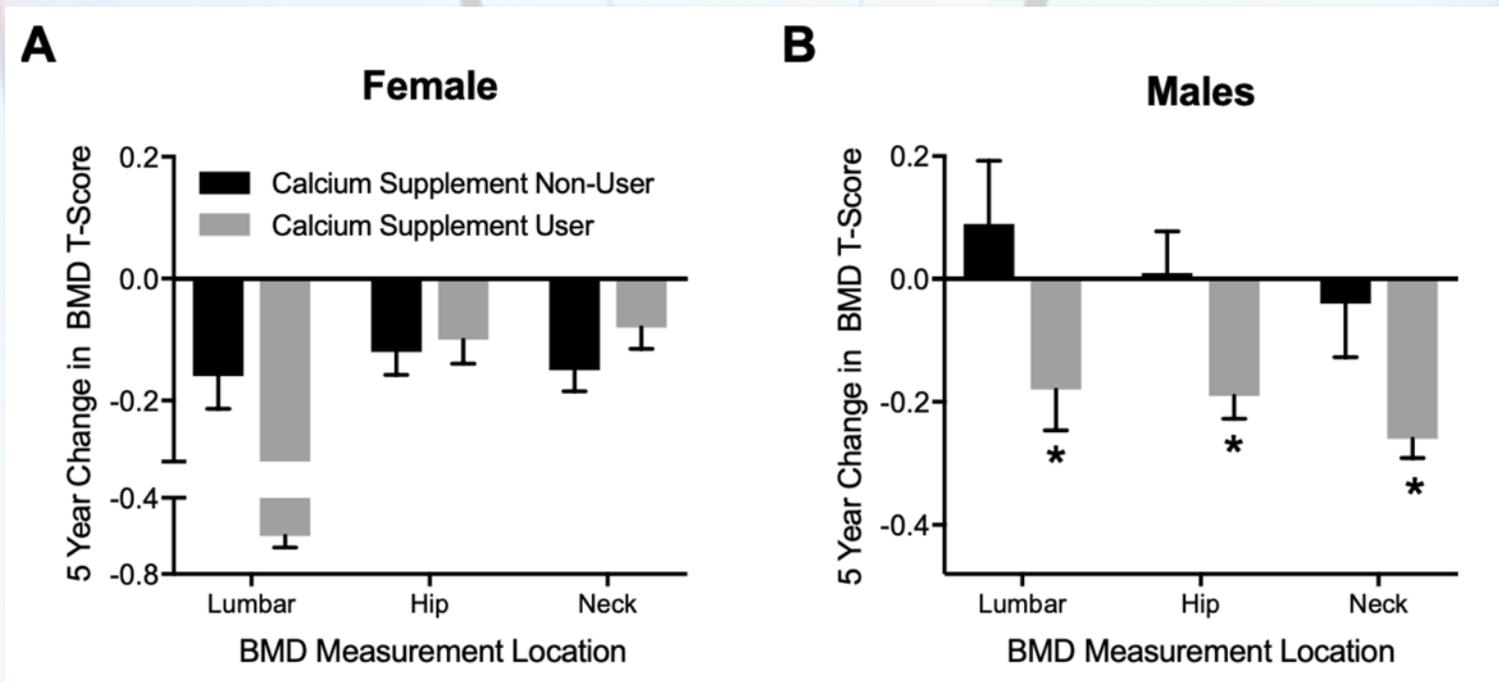


Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweit

En plus, les bénéfices pour les os ne sont pas au rendez-vous...
(et dans ce cas, c'est pire pour les hommes)

La densité minérale osseuse (BMD) est inférieure avec les suppléments de calcium





Pierre Moreau

Faculté pharmacie, Université du Koweit

IMPACT

La supplémentation en calcium serait un facteur de risque de la progression de la calcification vasculaire, au même titre que l'âge, l'hypertension et le tabagisme (et le diabète). Très provocateur!

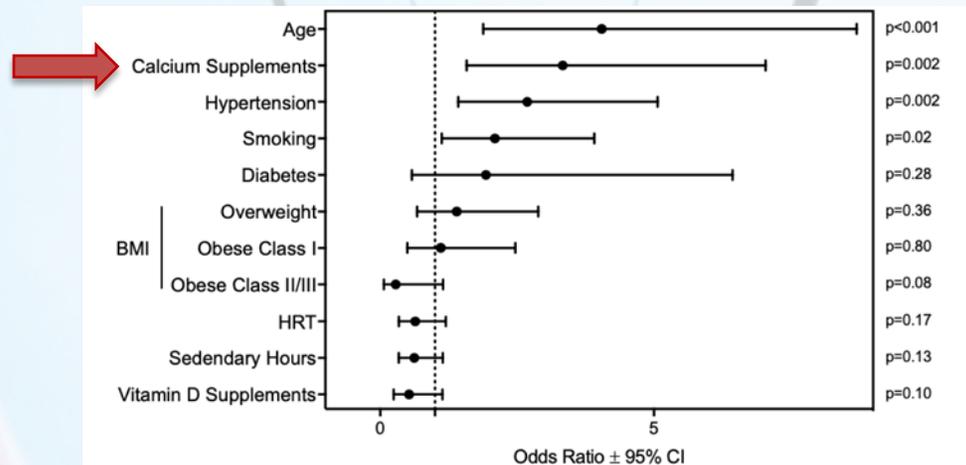


Fig. 2. Multivariable model of aortic calcification progression in females. Logistic regression model with clinically relevant predictors of AAC progression over 5 years in women. Sedentary hours split at 14.



Johanne Tremblay

Faculté médecine, Université de Montréal



ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-11576-0> OPEN

Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria

Alexander Teumer  et al. #

Un rapport albumine / créatinine urinaire (UACR) augmenté est associé à un risque plus élevé de maladie rénale et d'événements cardiovasculaires.

Mais les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement compris.

Analyse GWAS de 564,257 individus.

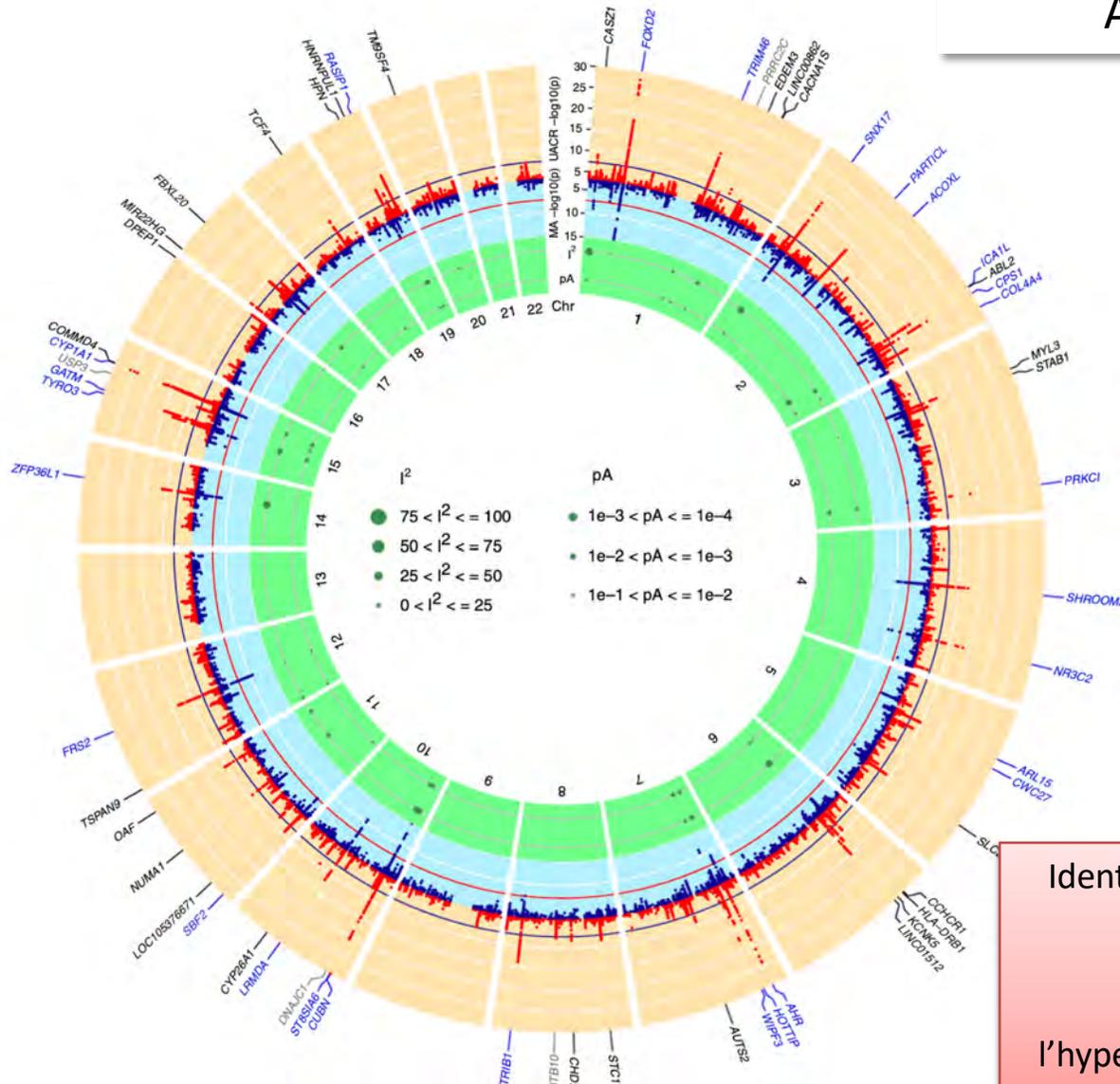
#(et al. > 100 co-auteurs)



Johanne Tremblay

Faculté médecine, Université de Montréal

Analyse GWAS



Identification de 68 loci génétiques associés aux taux d'albumine urinaire.

Ces gènes sont connectés à la goutte, l'hyperlipidémie, l'hypertension et la protéinurie.

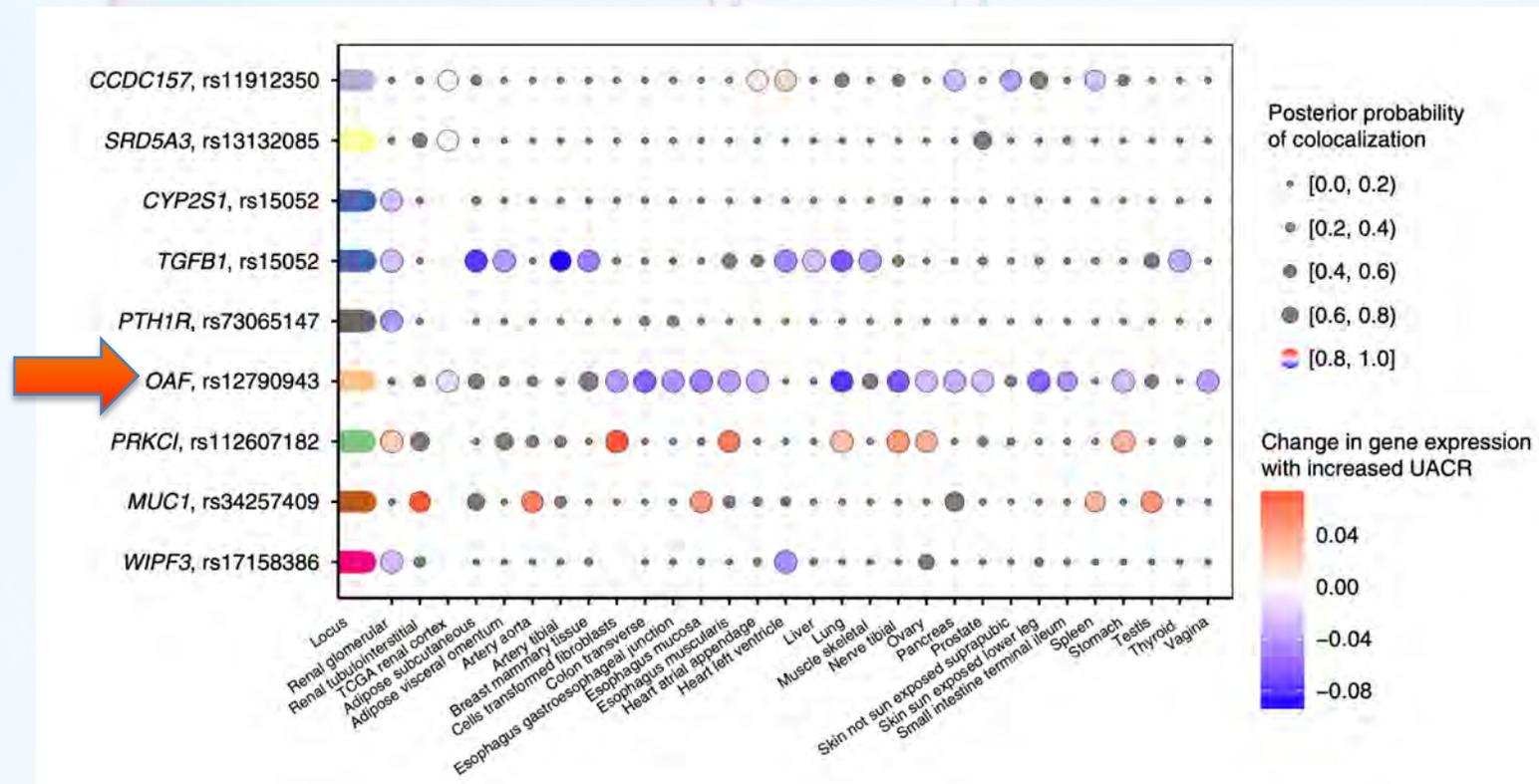


Johanne Tremblay

Faculté médecine, Université de Montréal

Analyses de génétique fonctionnelle

Analyses de génétique fonctionnelle : mise en évidence d'une nouvelle voie qui lie l'albuminurie avec les concentrations plasmatiques de la protéine OAF.
L'albuminurie serait causée par une diminution de la ré-absorption protéique tubulaire en réponse à une expression diminuée de la protéine OAF.





Johanne Tremblay

Faculté médecine, Université de Montréal

IMPACT

La découverte de ces loci permettra de générer une liste de gènes et de voies de signalisation impliqués dans la fonction rénale et des cibles visant la réduction de l'albuminurie.



Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

JAMA
Network | **Open**



Original Investigation | Cardiology

Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight

Karina Marshall-Goebel, PhD; Steven S. Laurie, PhD; Irina V. Alferova, MD, PhD; Philippe Arbeille, MD, PhD; Serena M. Auñón-Chancellor, MD; Douglas J. Ebert, PhD; Stuart M. C. Lee, PhD; Brandon R. Macias, PhD; David S. Martin, MS; James M. Pattarini, MD; Robert Ploutz-Snyder, PhD; L. Christine Ribeiro, JD; William J. Tarver, MD; Scott A. Dulchavsky, MD; Alan R. Hargens, PhD; Michael B. Stenger, PhD



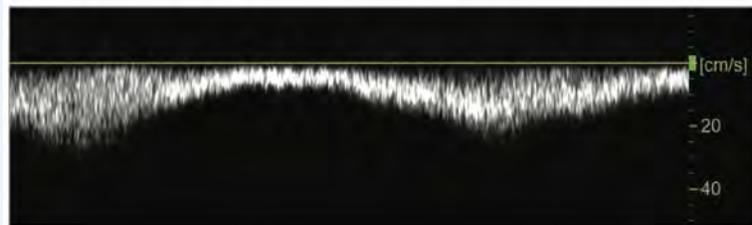
Mesure de l'incidence et de la gravité de la stase circulatoire chez des astronautes de la Station Orbitale Internationale.



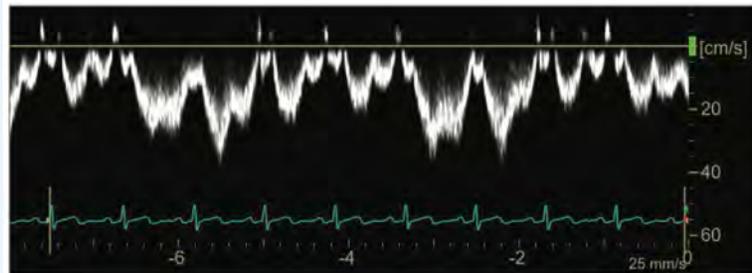
Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

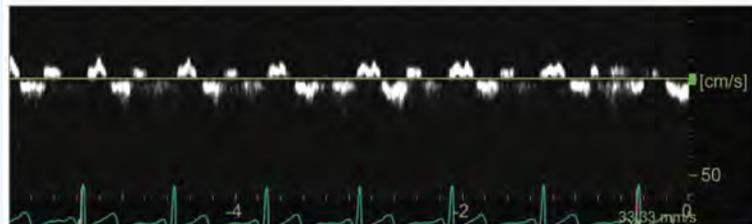
Figure 1. Internal Jugular Vein Blood Flow Velocity Waveform Grading Scale



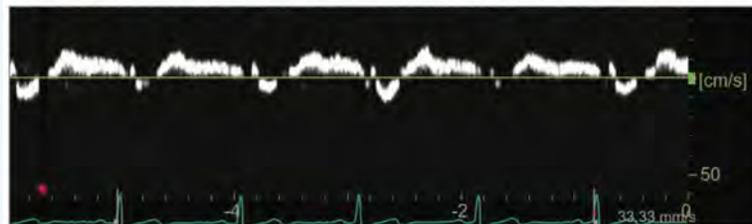
Grade 1:
Forward flow that never returns to zero; respiratory variability and cardiac pulsations may be visible



Grade 2:
Forward flow that may return to zero; respiratory variability and cardiac pulsations are visible; periods of no flow are possible



Grade 3:
Stagnant flow characterized by equal forward and retrograde flow or no flow



Grade 4:
Retrograde flow predominates; brief periods of forward flow are possible



David St-Jacques



Pedro D'Orléans-Juste

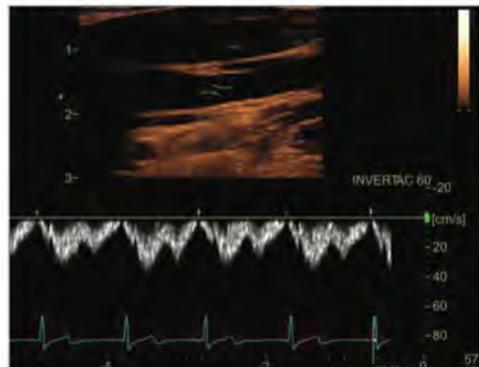
Dept pharmacologie, U Sherbrooke

- L'apesanteur prolongée a un impact important sur l'incidence et la gravité de la stase circulatoire chez des astronautes de la Station Orbitale Internationale.

A Internal jugular vein blood flow waveform grades

Crew Member	Grade									
	Preflight			In-flight				Postflight		
	Seated	Supine	HDT	Day 50	Day 50 With LBNP	Day 150	Day 150 With LBNP	Seated	Supine	HDT
1	1	1	2	2	3	4	1	1	3	3
2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	2
3 ^a	1	2	2	3	3	3	3	1	2	2
4	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2
5	1	2	1	3	2	2	2	1	2	2
6	1	2	2	3	3	3	NA	1	2	2
7 ^a	1	2	2	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	1	2	2	4	3	4	4	2	2	2
9	1	2	2	3	1	2	1	1	2	2
10	1	2	2	2	1	2	1	1	2	2
11	1	2	2	1	NA	2	NA	1	2	2

B Ultrasound image showing IJV Doppler ultrasound blood flow velocity waveform grade 2



C Ultrasound image showing an IJV thrombus with no Doppler flow signal



Lower Body Negative Pressure (LBNP) suit



Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

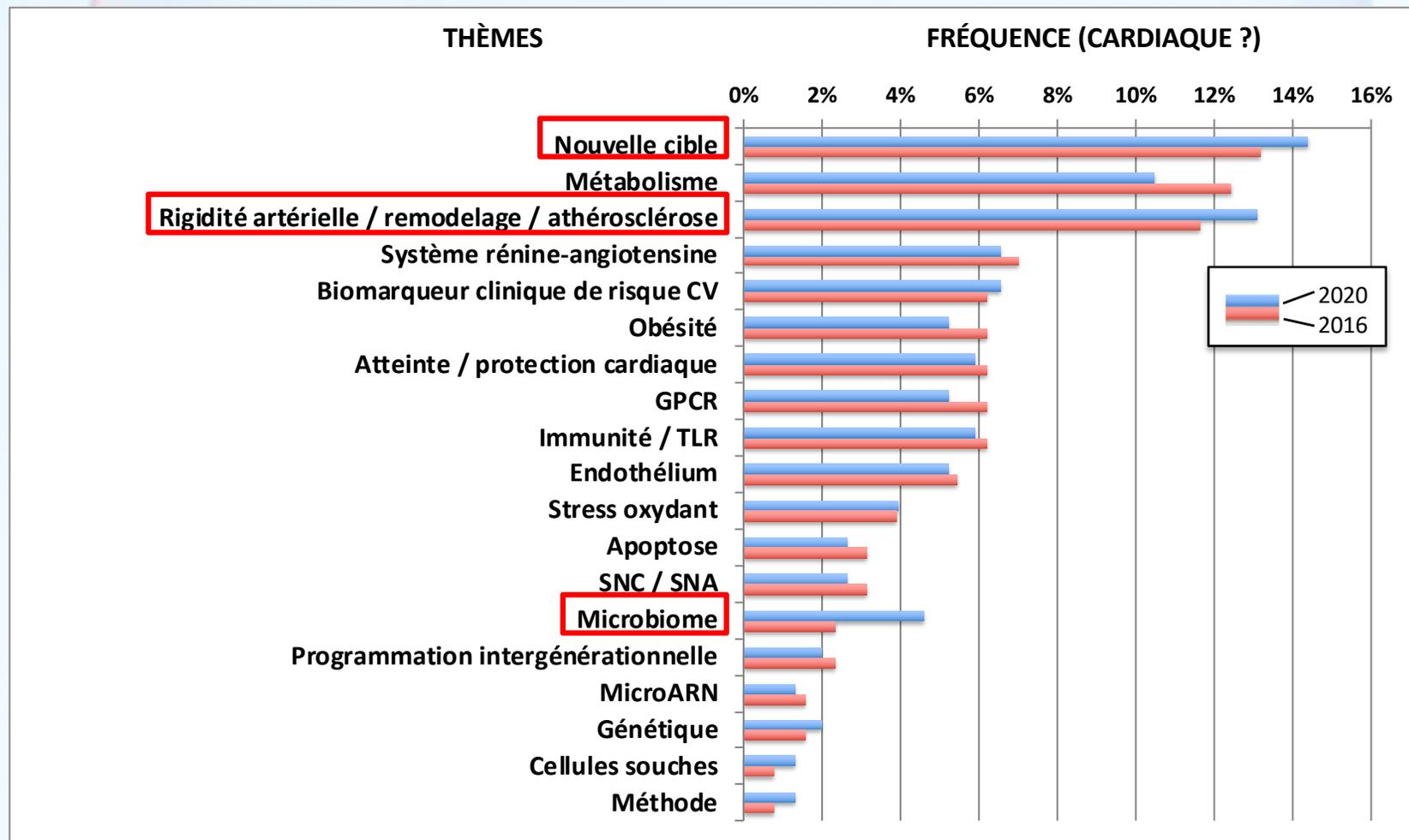
IMPACT

Un nouveau risque cardiovasculaire: la thrombose veineuse chez l'astronaute.



Les tendances

- 18 récipiendaires du Prix Nouveau chercheur de la SQHA
- 14 ans de coups de cœur
- 94 coups de cœurs



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

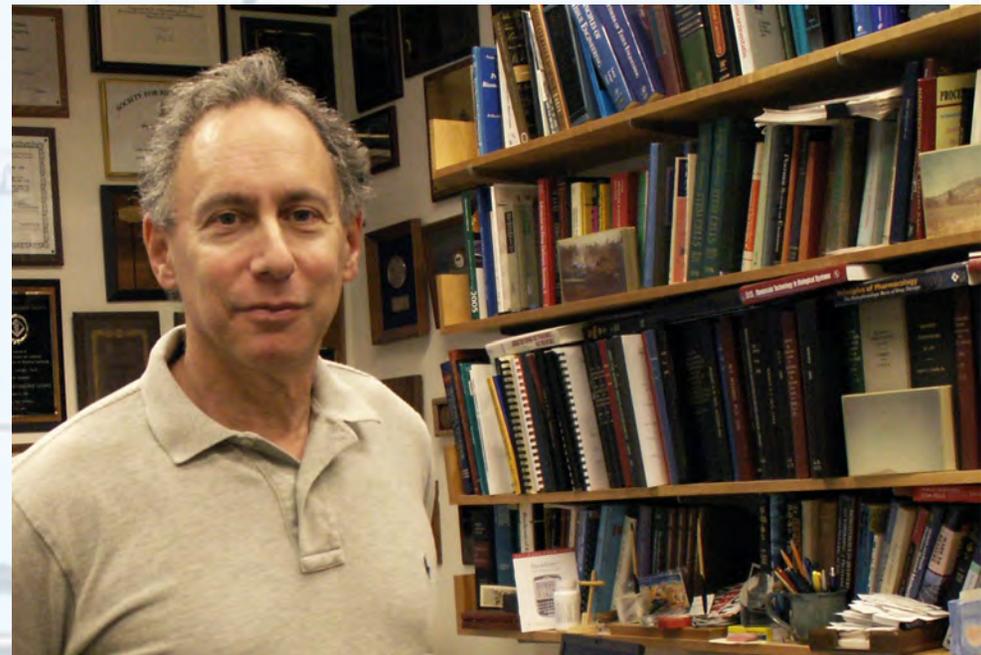
Savoir poser les bonnes questions, celles que personne n'a encore formulées, c'est mieux.

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 2020

Santé, plaisirs, découvertes
et passions!

Et bonnes questions!