

Résumés / Sciences fondamentales

RÉGULATION DE L'ACE ET DE L'ACE2 FŒTO-PLACENTAIRES DANS LES GROSSESSES EXPOSÉES AU COVID-19 COMPARÉES AUX GROSSESSES HYPERTENSIVES ET SAINES

Aji N ^{1,2,5}, Frégeau G ², Cruz NAN ^{2,5}, St-Gelais L², Vachon I², Gagnon S², Casarini DE⁵, Bertagnolli M^{1,2,4,5}

1 Division de médecine expérimentale, Université McGill, Montréal, Canada

2 Centre de recherche du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Canada

3 Département de néphrologie, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal do Estado de São Paulo, São Paulo, Brésil

4 École de physiothérapie et d'ergothérapie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill, Montréal, Canada

5 Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, Université McGill, Montréal, Canada

Introduction

Les grossesses affectées par le COVID-19 présentent un risque accru de naissance prématurée et de restriction de la croissance fœtale. Le virus, via le récepteur ACE2, pourrait entraîner un déséquilibre ACE2/ACE en faveur de l'ACE, similaire à ce qui est observé dans les grossesses hypertensives (HT) et associé à de mauvaises issues comme la prééclampsie. Cette étude examine si ce déséquilibre est présent dans les placentas et le sang ombilical des grossesses COVID-19 et HT, comparées aux grossesses saines, et son lien avec des altérations vasculaires.

Méthode

Une étude de cohorte rétrospective a recruté 77 grossesses (25 COVID-19, 16 HT, 36 Ctrl) à l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal. L'infarctus placentaire a été évalué dans des sections histologiques, la fibrose du cordon ombilical par coloration au trichrome de Masson, et le contenu en ACE2 du placenta par immunohistochimie. L'activité de l'ACE et de l'ACE2 a été mesurée par un essai fluorimétrique dans le plasma du cordon ombilical. Les données sont présentées sous forme de moyennes avec IC 95 %. La régression linéaire a été utilisée pour les corrélations, et les tests de Kruskal-Wallis et Mann-Whitney pour les comparaisons entre groupes.

Résultats

L'âge maternel, l'âge gestationnel et la proportion de fœtus mâles/femelles étaient similaires entre les groupes. Le groupe Ctrl avait des taux plus faibles de césarienne, d'obésité et de diabète gestationnel comparé aux grossesses COVID-19 et HT. Bien que le contenu en ACE2 dans les placentas soit réduit dans les grossesses HT, le groupe COVID-19 avait un contenu significativement plus élevé comparé aux grossesses HT et Ctrl (23,4 IC=20,4-26,4 vs. 15,5 IC=9,7-21,3 et 17,6 IC=15,1-20,1, respectivement, $p<0,01$). Le rapport d'activité ACE2/ACE dans le sang du cordon était significativement réduit dans les groupes COVID-19 et HT par rapport au groupe Ctrl (3,1 IC=2,4-3,6, 2,5 IC=1,7-3,1, et 4,1 IC=3,5-4,8, $p<0,01$), indiquant un déséquilibre en faveur de l'activité ACE dans les groupes HT et COVID-19. Le rapport ACE2/ACE était négativement corrélé avec la fibrose du cordon ombilical (pente=-3,1 IC= -6,1 à -0,1, $p=0,04$) et était significativement plus faible dans les placentas présentant un infarctus tissulaire (2,5 IC=1,2-3,8 vs. 4,6 IC=3,8-5,3, $p<0,01$).

Conclusion

Les grossesses hypertensives présentent une réduction de l'ACE2 et un déséquilibre ACE2/ACE dans le sang du cordon. Les grossesses COVID-19 montrent un déséquilibre similaire, mais avec un contenu en ACE2 plus élevé dans le placenta. Ce déséquilibre est lié à des altérations des vaisseaux fœto-placentaires, suggérant un lien avec les complications de la grossesse.

EFFETS DE L'HYPEROXIE TRANSITOIRE NÉONATALE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES VAISSEAUX CORONAIRES CHEZ LE RAT OIC.

Girault-Sotias P-E¹, Dartora DR¹, De Sousa Do Outeiro C¹, Brun O³, Deprez A¹, Cloutier A¹, Lessage F³, Luu TM¹, Jankov RP², Nuyt AM¹

1. CHU Sainte-Justine, Centre de recherche Azrieli et Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada
2. Département de pédiatrie, Institut de recherche CHEO, Ottawa, ON, Canada
3. Département de génie électrique, Polytechnique Montréal, Montréal, QC, Canada

Introduction

La prématurité (PT) est associée à un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Nous avons démontré que les rats nouveau-nés exposés à une concentration élevée d'oxygène (O₂), reproduisant les conditions liées à la PT, développent une dysfonction cardiaque à long terme (*Oxygen-Induced Cardiomyopathy*, OIC). Chez les individus nés prématurément, des études ont révélé à l'âge adulte une augmentation de la rigidité artérielle et une fibrose aortique, mais il reste encore à déterminer si d'autres modifications vasculaires se retrouvent au niveau du ventricule gauche (VG). Notre objectif est de caractériser la morphologie du réseau vasculaire et les programmes moléculaires associés à la vascularisation du VG dans la condition OIC.

Méthode

Des rats mâles ont été exposés à 80 % O₂ (OIC) ou à l'air ambiant (CTRL) entre jour (J) 3 et J10. Les VG ont été analysés à J10, 4 et 16 semaines (sem). La structure vasculaire (longueur et densité) a été mesurée par microscopie lightsheet. L'expression des facteurs de croissance vasculaire a été quantifiée (RT-qPCR et WB). Les différences ont été analysées par test t de Student (P<0,05 ; N=6/condition).

Résultats

À J10, les rats OIC ont montré une augmentation des capillaires (0.88±0.05 vs 0.62±0.02mm²), du VEGFA (76%) et du NRP1 (38%) par rapport aux CTRL. À 4 sem, nous avons observé une diminution de la longueur des artérioles (6.51±0.7 vs 9.77±1.1m/cm³) et le VEGFA (14%), tandis que le volume (218645,80±400,49 vs 190202,19±325,01µm³), la longueur (101,18±0.14 vs 95,54±0.13µm), et le diamètre (51,18±0.03 vs 49,66±0.03µm) des segments coronaires à augmenter chez les OIC. À 16 sem, une augmentation des capillaires (1.37±0.03 vs 0.98±0.07mm²) et une diminution de VEGFA (23%), VEGFR1 (27%) et VEGFR2 (20%) ont été observées.

Conclusion

L'OIC entraîne des changements vasculaires persistants dans le VG jusqu'à l'âge adulte, avec une réduction des artérioles, une augmentation des capillaires et une modulation des facteurs angiogéniques. Ces altérations pourraient expliquer le risque accru de pathologies cardiaques chez les personnes nées prématurées.

L'ACTIVATION MICROGLIALE : CLÉ DE LA PERTURBATION DU COUPLAGE NEUROMUSCULAIRE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Le Gac B¹, Hubert V¹, Trépanier R¹, Falardeau D¹, Barbeau-Grégoire M¹, Vallerand D¹, Le Campion A¹, Gosselin A¹, Bellemare-Pelletier A¹, Braniff O², Tremblay ME² & Girouard H¹

¹Université de Montréal, Montréal, QC ² Division of Medical Sciences, University of Victoria, Victoria, BC

Introduction

L'hypertension artérielle (HA) est l'élévation anormale persistante de la pression artérielle et un facteur de risque majeur de démences. L'HA est accompagnée d'une inflammation chronique dont l'activation de la microglie, les cellules immunitaires résidentes cérébrales. En condition physiologique, la microglie surveille l'environnement et participe au couplage neurovasculaire (CNV), le lien entre l'activité neuronale et la perfusion sanguine, essentiel au bon fonctionnement cérébral. Cependant, l'impact de l'activation microgliale sur le CNV reste inconnu, bien que celui-ci soit altéré dans le contexte de l'HA.

Nous postulons que l'HA induit une altération du CNV par l'activation de la microglie.

Méthode

L'HA est induite chez des souris par l'administration continue d'angiotensine II (600 ng/kg/min) sur 14 jours. L'activation microgliale est contrôlée par un traitement à la minocycline (20 mg/kg/jour). Le CNV est évalué par mesure du flux sanguin cérébral chez la souris éveillée dans le cortex somato-sensoriel au moyen d'un laser Doppler lors de stimulation des vibrisses. Afin d'évaluer les modifications microgliales, leur morphologie et leur ultrastructure seront évaluées par immunomarquage et microscopie électronique. Le transcriptome microglial est analysé par séquençage *bulk RNAseq* et l'expression des protéines d'intérêt est examinée par immunomarquage.

Résultats

Nos résultats montrent que le CNV est altéré dans notre modèle d'HA avec des changements morphologiques microgliaux sans modifications ultrastructurales. La réponse neurovasculaire est récupérée par le contrôle de l'activation microgliale ($p < 0,05$), suggérant un lien entre état microglial et perturbation du CNV. L'analyse transcriptomique est en cours, et l'expression des gènes d'intérêt sera évaluée pour établir si l'altération du CNV provient aussi de changements transcriptomique et protéique.

Conclusion

Notre projet fait la lumière sur l'axe microglie/CNV dans le contexte de l'HA. La modulation de l'activation microgliale permet de restaurer le CNV, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques et l'identification de cibles moléculaires à l'origine de cette dysfonction. Ces découvertes pourraient offrir de nouvelles approches pour protéger le cerveau de l'HA, et réduire l'incidence des démences.

RIGIDITÉ DES ARTÈRES CÉRÉBRALES VIA LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS : ÉTUDE NUMÉRIQUE

OBEID Hasan^{1,2}, BIKIA Vasiliki^{3,4}, ADDOUR Saliha¹, STERGIOPULOS Nikos³, and AGHARAZII Mohsen^{1,2}

¹CHU de Québec Research Center- L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec City, Québec, Canada. ²Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec City, Québec, Canada. ³Byers Center for Biodesign, Stanford University, Stanford, CA, USA. ⁴Laboratory of Hemodynamics and Cardiovascular Technology, Swiss Federal Institute of Technology, Lausanne, Switzerland.

Résumé

La vitesse de l'onde de pouls (VOP) est largement reconnue comme la "référence absolue" pour évaluer la rigidité artérielle (RA) dans les artères centrales et périphériques. Cependant, son application aux artères cérébrales reste peu étudiée en raison de défis techniques.

Cette étude visait à évaluer la rigidité des artères cérébrales en utilisant un modèle numérique unidimensionnel (1D) pour mesurer la VOP et la comparer à celle d'autres segments artériels. Nous avons calculé la VOP carotido-cérébrale moyenne comme indicateur de la rigidité des artères cérébrales à l'aide d'un modèle numérique 1D. La VOP a été déterminée en divisant la distance entre l'artère carotide commune et l'artère cérébrale moyenne (MCA) par le temps de transit de l'onde de pouls entre ces points.

À titre de comparaison, la VOP a également été mesurée sur d'autres segments, notamment les segments carotido-brachiale, carotido-radiale et carotido-fémorale.

La VOP carotido-cérébrale était de 7,5 m/s, supérieure à la VOP carotido-brachiale (6,5 m/s), carotido-radiale (7,0 m/s) et carotido-fémorale (6,0 m/s). Ce gradient distinct de rigidité indique que les artères cérébrales sont plus rigides que les artères systémiques. L'approche basée sur le modèle a fourni des mesures cohérentes et fiables, offrant de nouvelles perspectives sur les propriétés mécaniques uniques des artères cérébrales.

La VOP carotido-cérébrale, calculée à l'aide d'un modèle numérique 1D, semble être une méthode prometteuse pour évaluer la rigidité des artères cérébrales. Les résultats mettent en évidence les différences de gradients de rigidité entre les artères cérébrales et systémiques, ouvrant la voie à des recherches supplémentaires sur la santé cérébrovasculaire et ses implications systémiques.

Mots-clés : rigidité cérébrale, vitesse de l'onde de pouls, modélisation 1D, arbre artériel.

HYDROCHLOROTHIAZIDE ET TROUBLES VASCULAIRES EN INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Perreault-Caumartin F¹, Ung RV¹, Picard S¹, Hurens E¹, Riga R¹, Agharazii M¹, Mac-Way F¹

¹Centre de recherche du CHU de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, Axe Endo-Néphrologie, Département de Médecine, Université Laval, Québec, Canada

Introduction

L'hydrochlorothiazide (HCTZ) est un diurétique fréquemment utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. Nous avons montré que ce diurétique semble, de façon inattendue, augmenter la calcification vasculaire chez le rat en insuffisance rénale chronique avec trouble minéral et osseux (IRC-TMO). Le mécanisme pourrait impliquer le stress oxydatif. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'administration d'un antioxydant, le SKQ1, sur la calcification vasculaire induite par l'HCTZ chez le rat en IRC.

Méthode

Un total de 75 rats sont répartis en 5 groupes (n = 15/groupe) : 1) IRC; 2) IRC-TMO; 3) IRC-TMO + HCTZ; 4) IRC-TMO + SKQ1; 5) IRC-TMO + HCTZ + SKQ1. L'IRC est induite par une néphrectomie 5/6. Une diète riche en phosphore et calcium ainsi qu'une supplémentation en vitamine D sont données pour induire le TMO. Tous les rats sont sacrifiés après 5 semaines de traitement. L'onde de pouls carotide-fémorale est mesurée avant les sacrifices pour évaluer la rigidité artérielle. L'aorte thoracique est utilisée pour mesurer la calcification vasculaire et l'expression de certains gènes liés au stress oxydatif.

Résultats

Le traitement à l'HCTZ augmente la calcification aortique. De façon surprenante, cette augmentation est encore plus importante pour le groupe ayant reçu une combinaison d'HCTZ et de SKQ1. Une observation similaire se fait pour les paramètres de pression artérielle systolique, de pression pulsée et de vitesse d'onde de pouls. Les paramètres urinaires de calcium et de phosphore sont améliorés par l'HCTZ, mais perturbés par l'ajout de SKQ1. Enfin, le sodium urinaire est diminué autant par l'HCTZ et le SKQ1 seuls que par la combinaison des deux. L'extraction d'ARN dans l'aorte thoracique est en cours pour mieux comprendre l'effet de SKQ1 sur le stress oxydatif et la calcification vasculaire.

Conclusion

Contrairement à notre hypothèse de départ, l'ajout d'un inhibiteur du stress oxydatif chez le rat en IRC traité avec HCTZ semble augmenter les anomalies vasculaires et perturber les paramètres biochimiques urinaires.