

Coups de cœur 2025

Recherche fondamentale

Congrès annuel de la SQHA

15 janvier 2026

Denis deBlois (avec de l'aide)

Faculté de pharmacie, UdeM

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

Le mandat

- Sélection de cinq articles donnant un aperçu *impressionniste* de la recherche fondamentale en hypertension et maladies associées en 2025.
- Recherche visant la compréhension des mécanismes pathologiques, des biomarqueurs de risque et des opportunités thérapeutiques.

Les critères

➤ **Mission SQHA :**

- ✓ Contribution explicite aux mécanismes, au diagnostic, à la prévention ou au traitement de l'HTA et maladies associées.

➤ **Originalité scientifique et contribution aux connaissances fondamentales :**

- ✓ Degré d'innovation du concept, de la cible, du modèle ou de la méthodologique.
- ✓ Avancée claire dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTA.

➤ **Solidité méthodologique :**

- ✓ Qualité du design expérimental ou clinique, taille des échantillons, contrôles, statistiques, reproductibilité.

➤ **Potentiel translationnel :**

- ✓ Capacité à influencer la pratique clinique, le développement de médicaments ou de biomarqueurs.

Comité de lecture



**Mariane
Bertagnolli**

École de physiothérapie et
d'ergothérapie
U McGill



Denis deBlois
Faculté de pharmacie
UdeM



Daniel Gagnon
École de kinésiologie et
des sciences de l'activité
physique
UdeM



Hélène Girouard
Département de
pharmacologie et
physiologie
UdeM

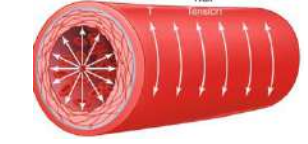


Eric Thorin
Institut de cardiologie
de Montréal

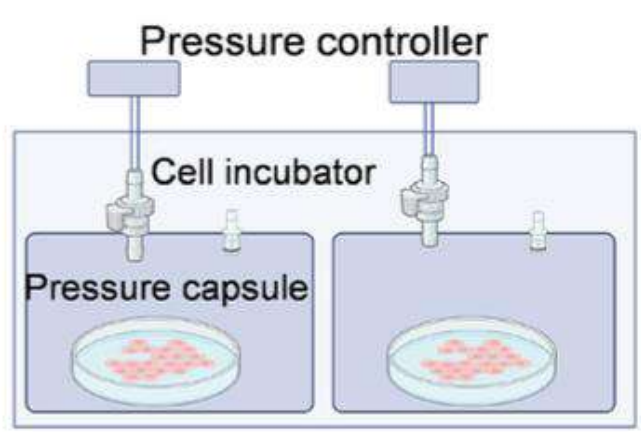
ORIGINAL RESEARCH

GPR146 Facilitates Blood Pressure Elevation and Vascular Remodeling via PIEZO1

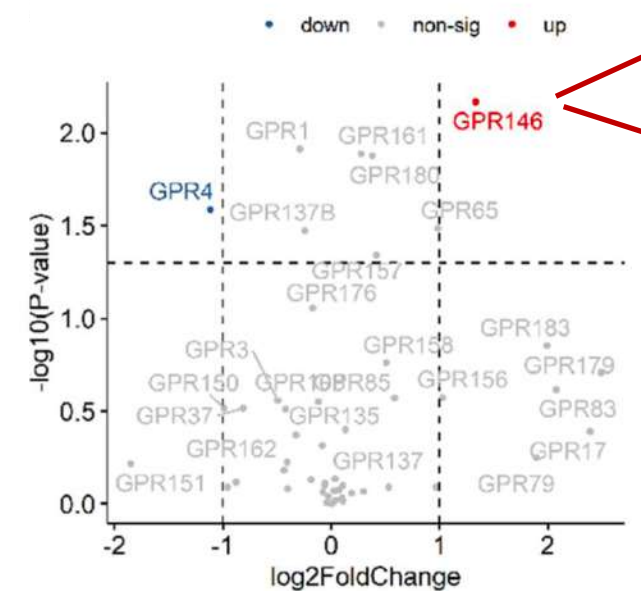
- **On sait :** Une pression hydrostatique élevée :
 - caractéristique mécanique fondamentale de l’hypertension
 - associée à l’hypertrophie vasculaire
- **Question :** Quels sont les capteurs moléculaires capables de traduire cette contrainte en signal pathologique ?



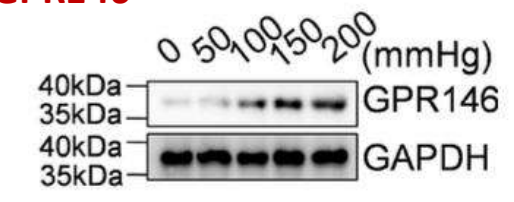
SMC aortiques humaines



RNA-Seq pour GPCRs

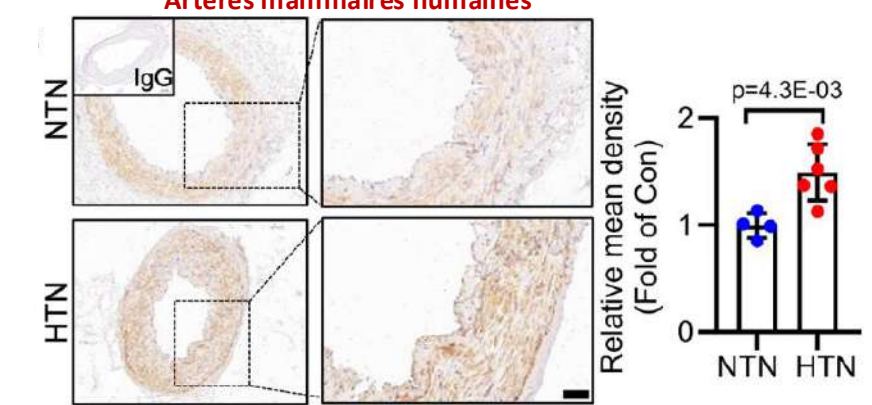


ARNm GPR146



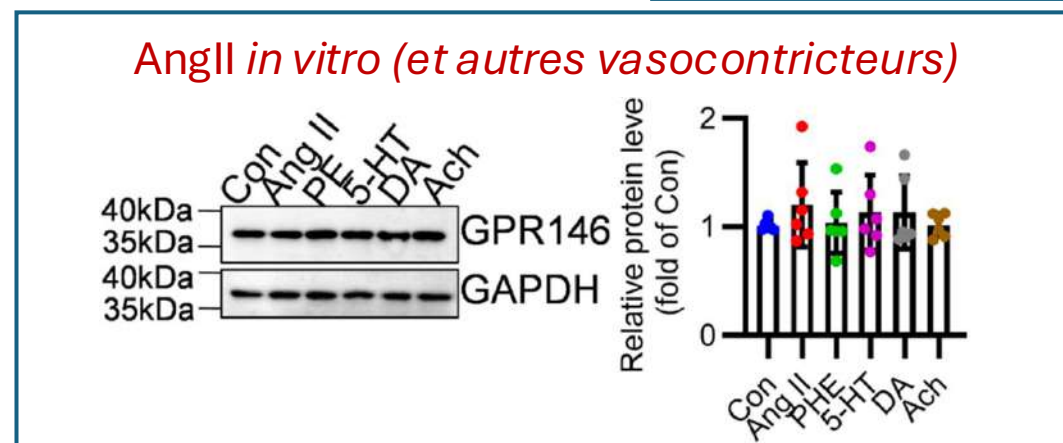
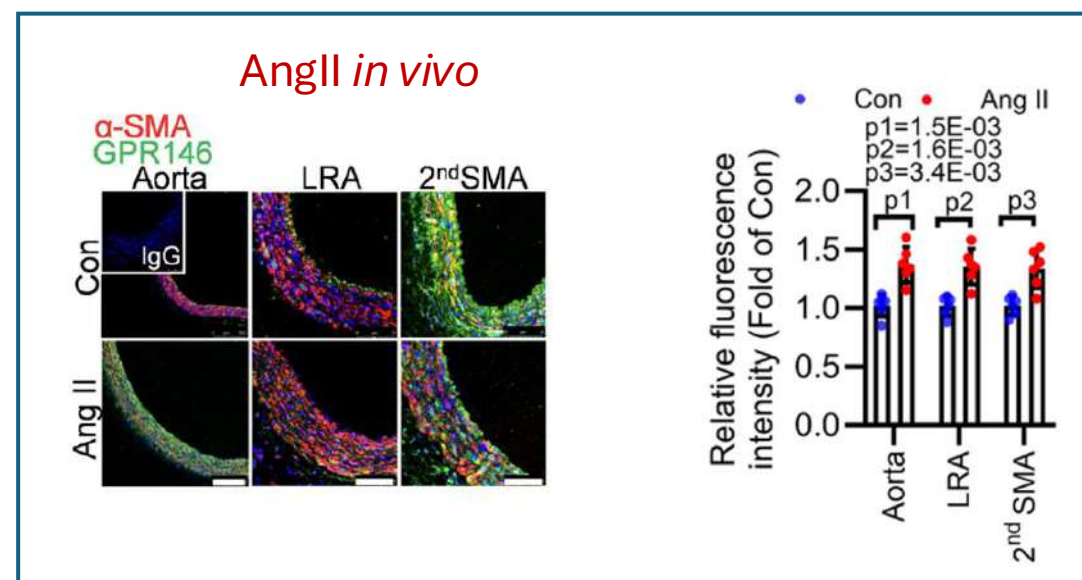
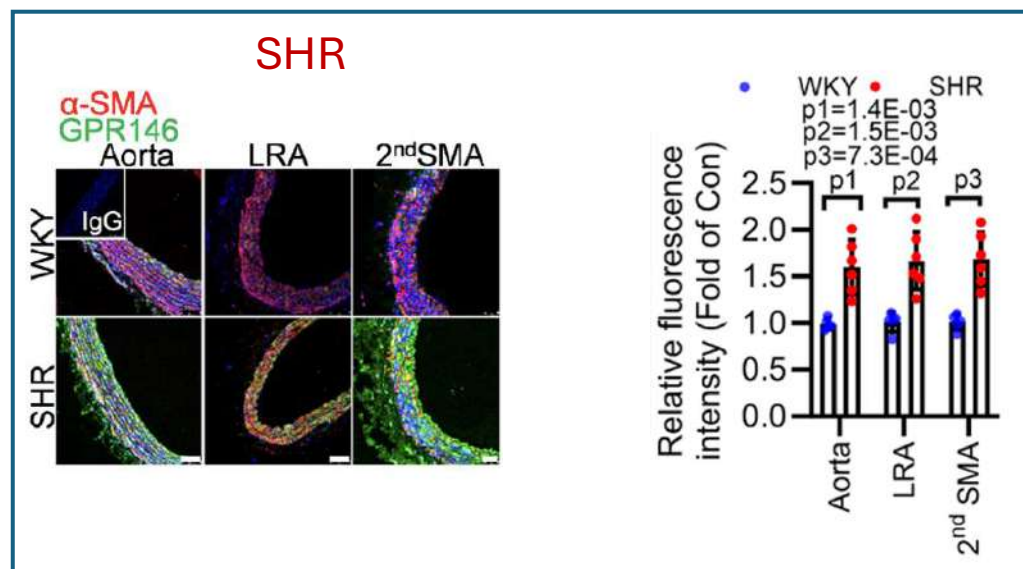
Protéine GPR146

Artères mammaires humaines



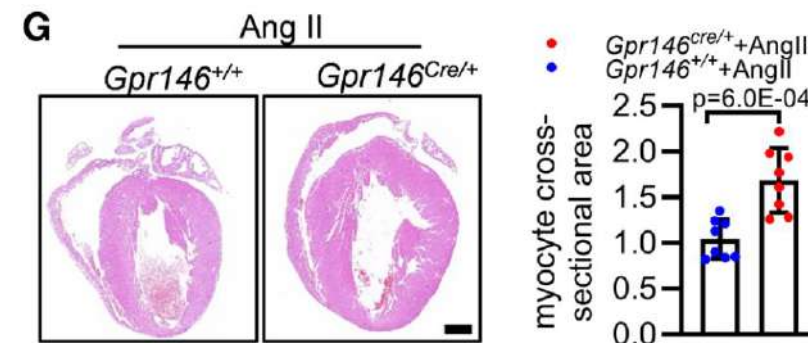
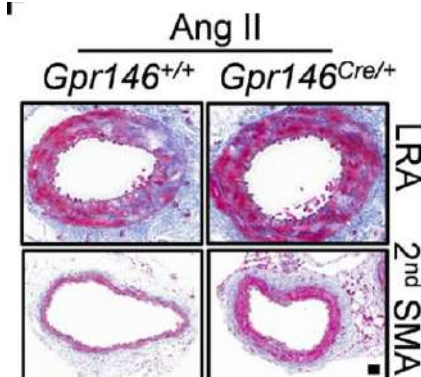
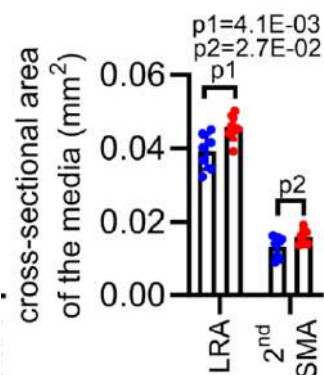
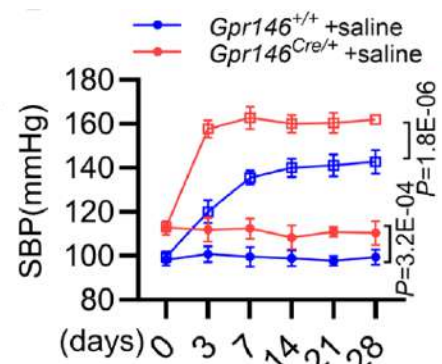
GPR146 Facilitates Blood Pressure Elevation and Vascular Remodeling via PIEZO1

- Validation** dans des modèles animaux : GPR146 élevé chez SHR ou après infusion AngII *in vivo* (mais pas *in vitro*).

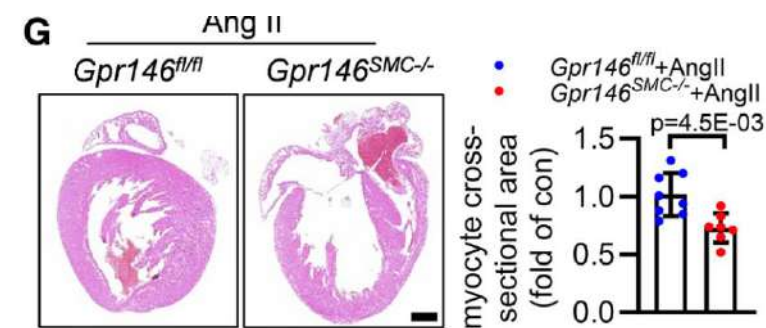
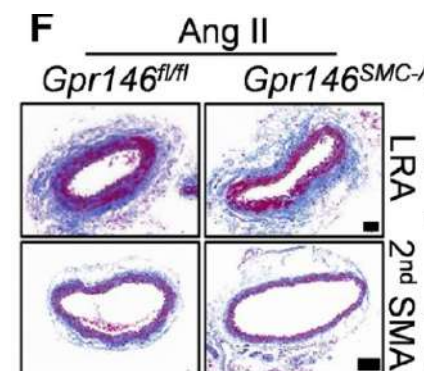
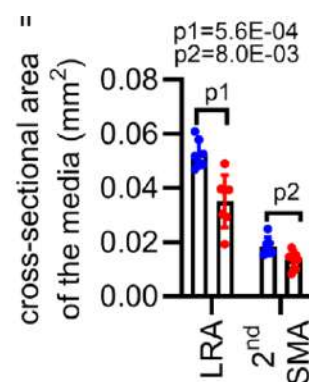
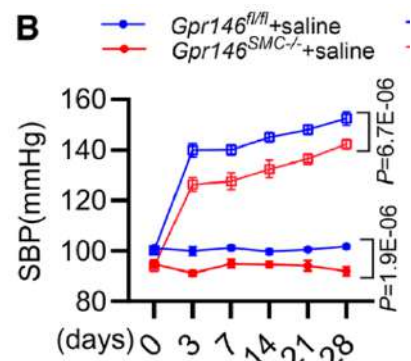


GPR146 Facilitates Blood Pressure Elevation and Vascular Remodeling via PIEZO1

- Avec transgène GPR146 : induction de hypertension, hypertrophie vasculaire, hypertrophie ventriculaire gauche (et fibrose)

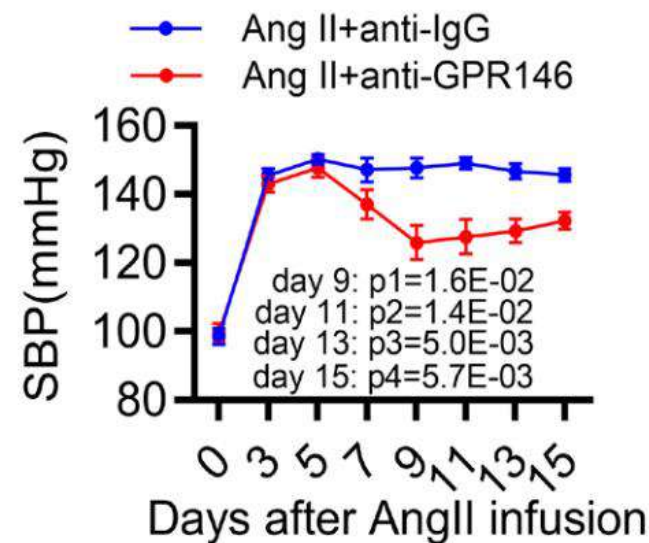
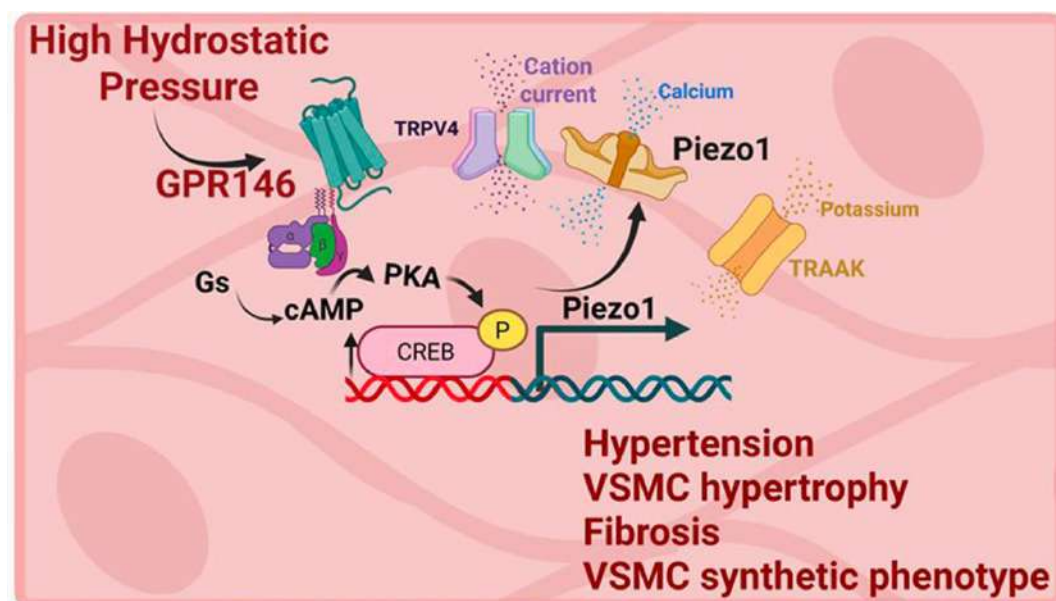


- Avec délétion GPR146 : réduction des effets de l'AngII (baisse de hypertension, hypertrophie vasculaire et cardiaque, fibrose)



GPR146 Facilitates Blood Pressure Elevation and Vascular Remodeling via PIEZO1

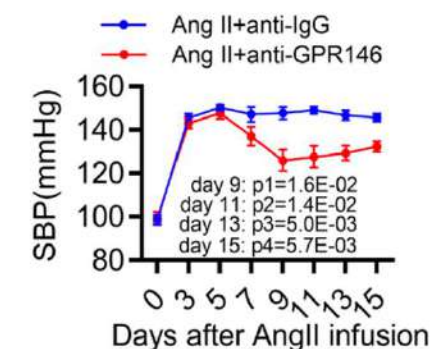
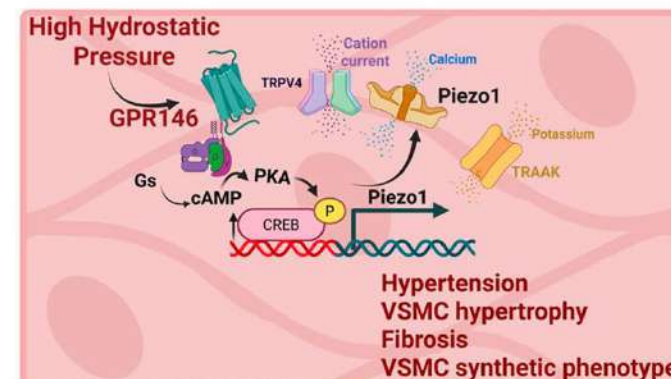
- GPR146 active l'axe cAMP–CREB qui induit un changement phénotypique des VSMC vers des états synthétique et pro-inflammatoire
- CREB augmente directement l'expression de PIEZO1, un canal mécanosensible clé
- La délétion de PIEZO1 dans les VSMC abolit les effets hypertensifs et hypertrophiques de GPR146
- Un anticorps neutralisant GPR146 atténue l'hypertension et le remodelage induits par l'angiotensine II





GPR146 Facilitates Blood Pressure Elevation and Vascular Remodeling via PIEZO1

Zhenzhen Chen¹, Haizeng Zhang¹, Wendong Li¹, Qianhui Ling¹, Wenwen Cong, Yue Deng¹, Ke Chen¹, Shuangyue Li, Changting Cui¹, Wenjie Wang¹, Bin Geng¹, Jun Cai¹



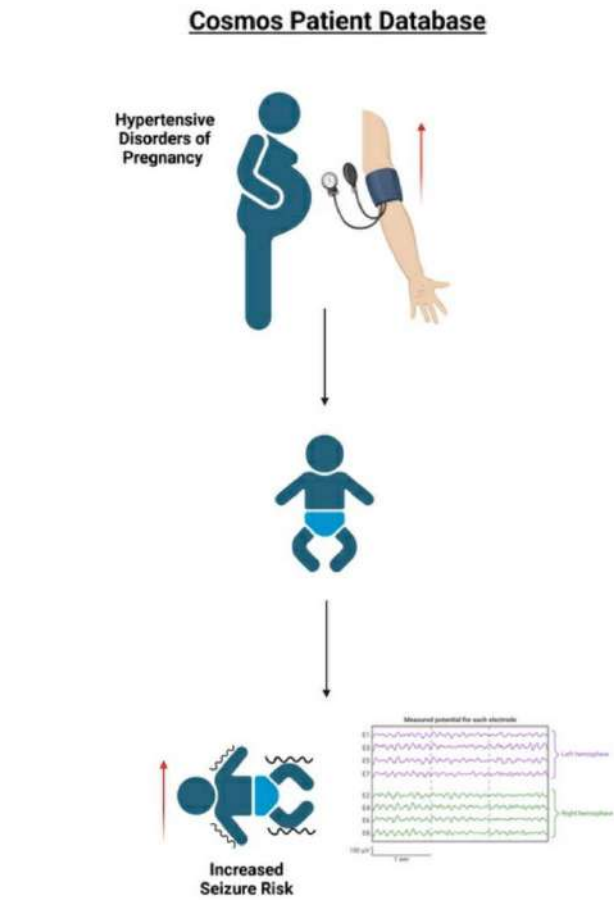
Impact :

- Nouveau paradigme de mécanotransduction avec boucle d'amplification en hypertension: un GPCR sensible à la pression induit l'expression d'un canal mécanosensible.
- GPR146 : une cible thérapeutique innovante, potentiellement modulable par anticorps, pour freiner à la fois l'élévation tensionnelle et le remodelage vasculaire.

Gestational hypertension increases risk of seizures in children and mice

J Clin Invest. 2025;135(12)

- **On sait :** La sévérité de la prééclampsie corrèle avec les conséquences neurologiques chez l’enfant.
- **Question :** L’exposition *in utero* à une hypertension, même sans prééclampsie sévère, programme-t-elle un risque neurologique durable chez l’enfant ?



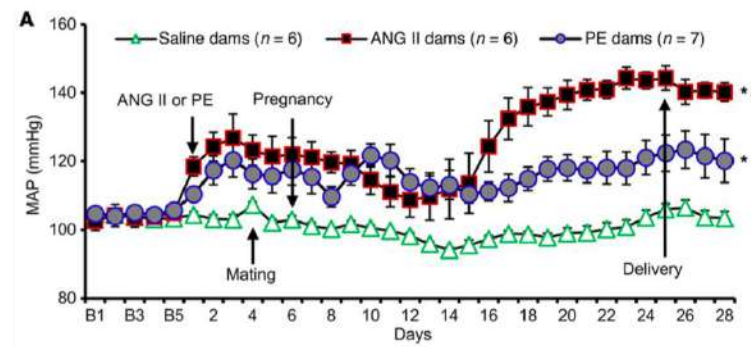
L’analyse des données de quatre cohortes humaines indépendantes totalisant plusieurs centaines de millions de dossiers (Epic Cosmos, Iowa, Stanford, Taiwan) indique que **l’hypertension gestationnelle est un facteur de risque de crises convulsives** chez l’enfant, indépendant de l’obésité, diabète et autres covariables

Cet effet est **plus marqué chez les garçons**.

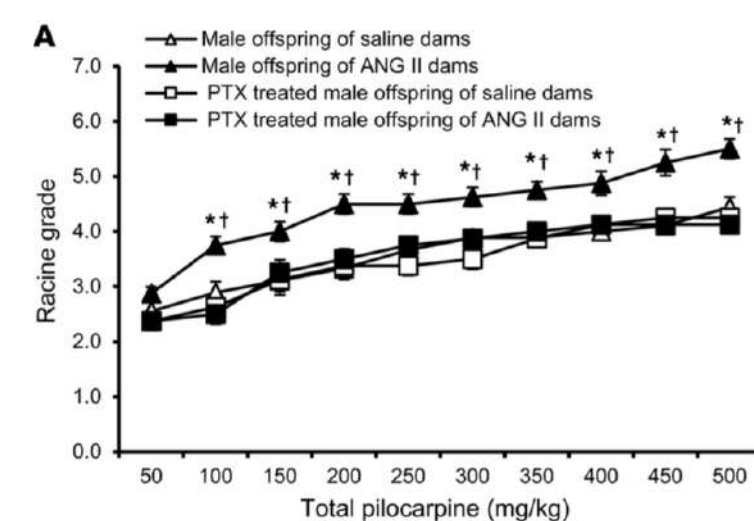
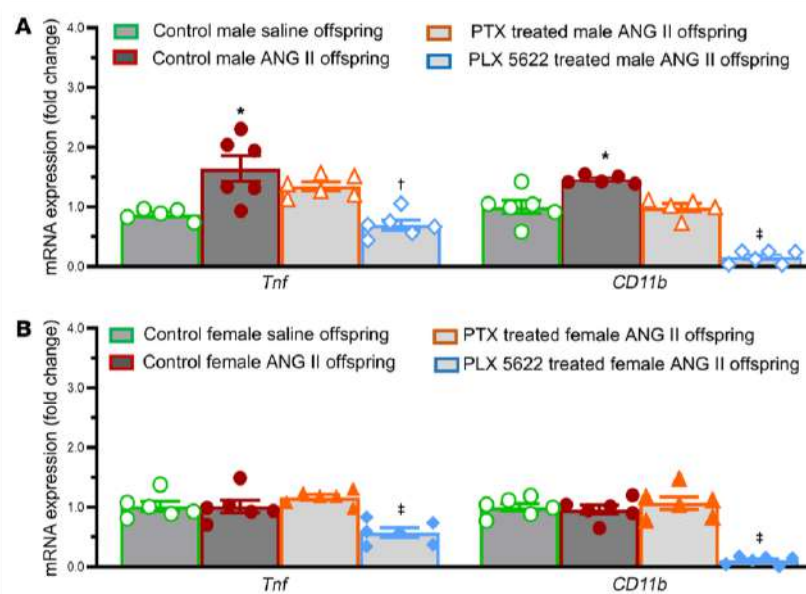
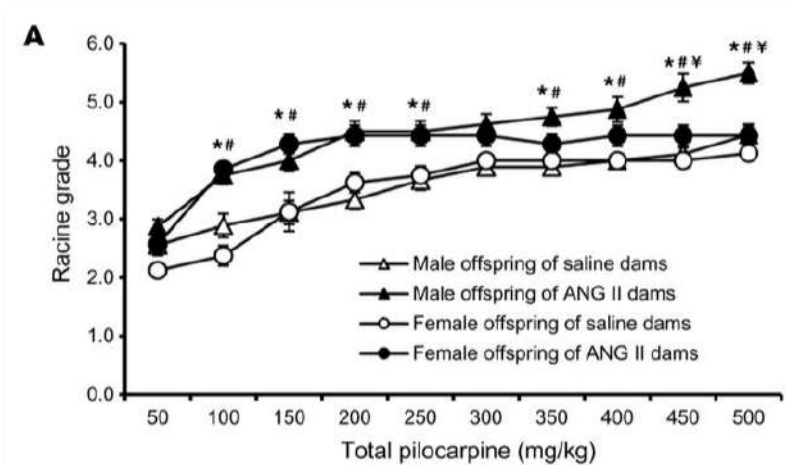
Table 1. Cosmos population characteristics and ORs show that maternal hypertension during pregnancy is a risk factor for seizure in children

	Average maternal age at delivery	Seizures in child, n (%)	No seizures in child, n (%)	Total	Crude OR (95% CI)	P value
Hypertension during pregnancy	30 yr	50,288 (3.68%)	1,314,966 (96.32%)	1,365,254	1.22 (1.21–1.23)	P < 0.001
Males		27,860 ^A	677,207	705,067		^A vs. females
Females		22,428	637,759	660,187		P < 0.001
No hypertension during pregnancy	29 yr	179,069 (3.04%)	5,712,755 (96.96%)	5,891,824	0.82 (0.81–0.83)	P < 0.001
Males		98,488 ^A	2,924,931	3,023,419		^A vs. females
Females		80,581	2,787,824	2,868,405		P < 0.001

^ABy Chi-square text.

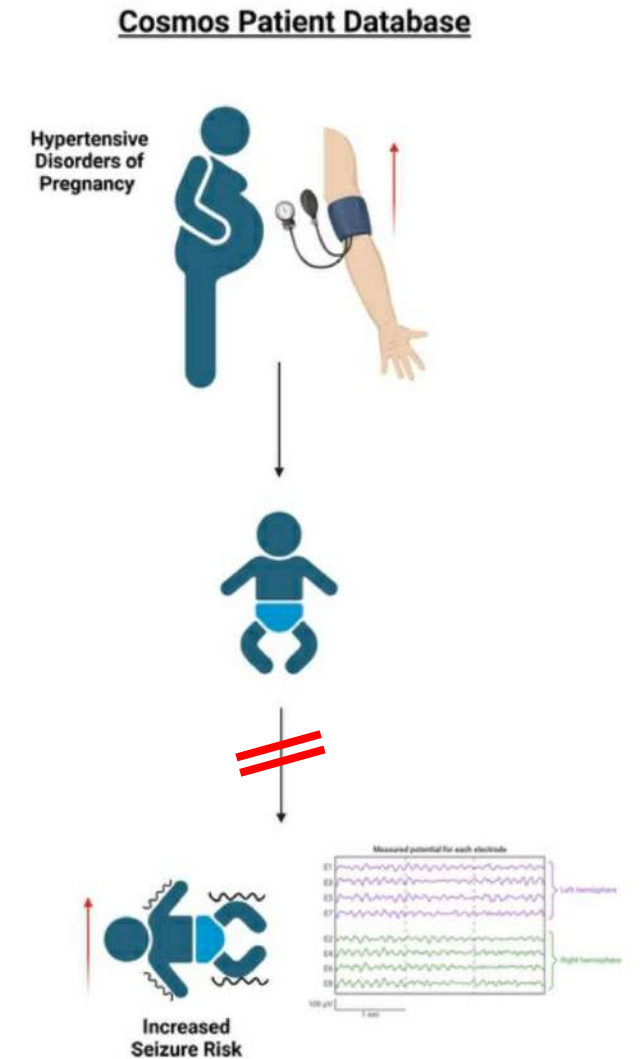


- Association reproduite dans deux modèles murins d'hypertension gestationnelle (AngII, phényléphrine) :
 - hypersensibilité aux crises convulsives (et augmentation de la mortalité) plus prononcée chez les descendants mâles
 - neuroinflammation hippocampique avec production de TNF et activation microgliale (macrophages)
 - état de vulnérabilité pathologique traité avec anti-inflammatoires (pentoxifylline ou PLX5622)



Impact :

- Hypertension gestationnelle comme **facteur de risque neurodéveloppemental** au-delà du cardiovasculaire.
- **Fenêtre de prévention précoce ?** Contrôle de l'inflammation maternelle ou néonatale pour réduire les risques neurologiques programmés avant la naissance.

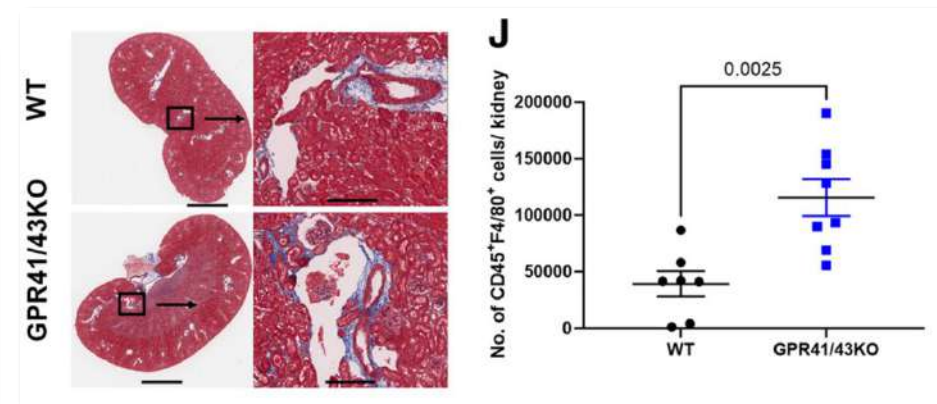
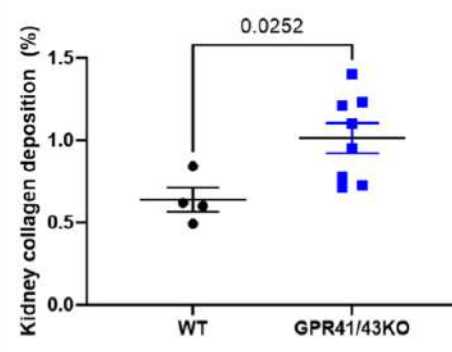
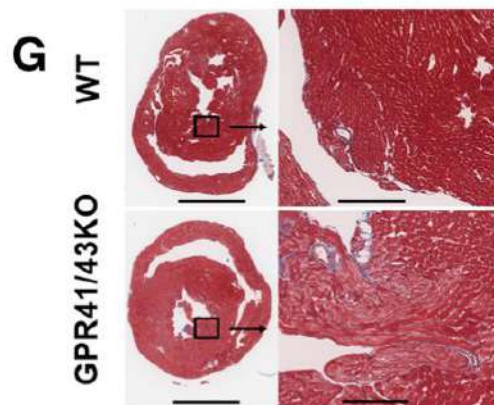
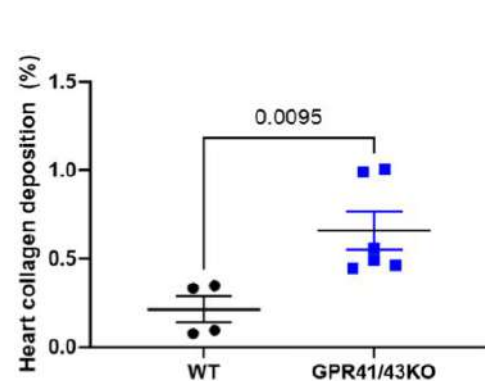
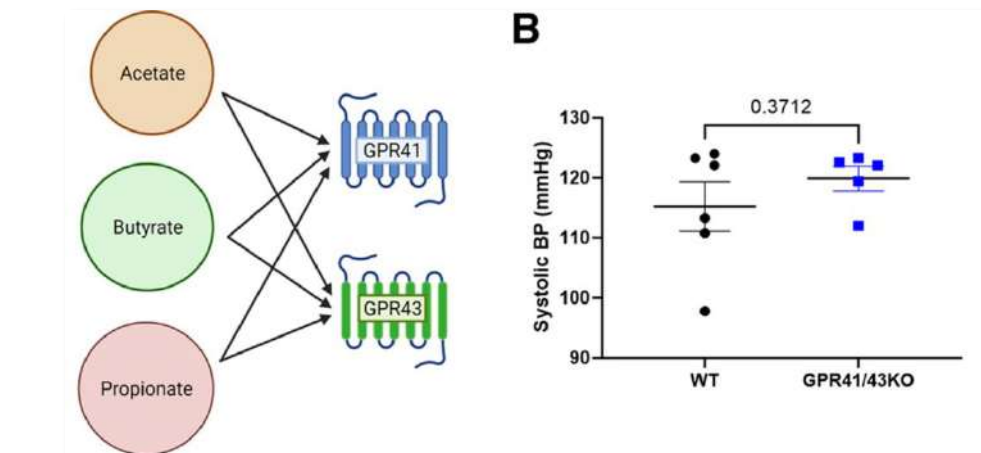




Gut Microbiota Metabolites Sensed by Host GPR41/43 Protect Against Hypertension

Circulation Research. 2025;136:e20–e33

- La fermentation des fibres alimentaires par le microbiote génère des acides gras à chaîne courte agonistes de GPCR spécifiques (GPR41, GPR43).
- Les souris avec **délétion de GPR41 et GPR43** ne sont PAS hypertendues mais montrent une **fibrose cardiaque et rénale accrue** (avec infiltration de macrophages CD45).

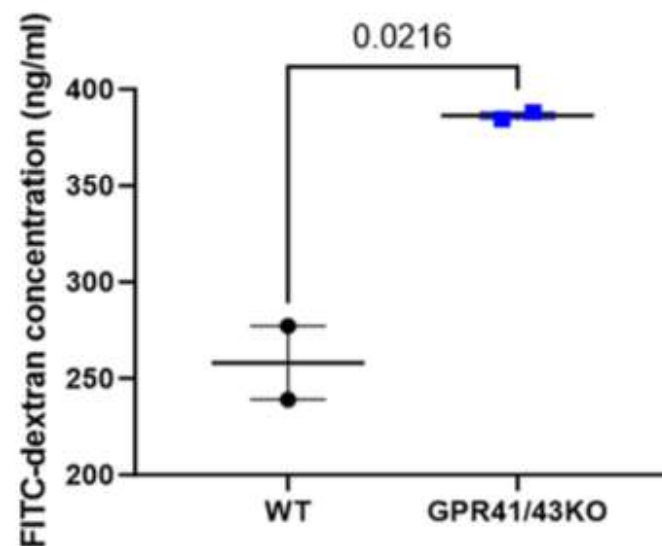




Gut Microbiota Metabolites Sensed by Host GPR41/43 Protect Against Hypertension

Circulation Research. 2025;136:e20–e33

- Les souris avec **délétion de GPR41 et GPR43** montrent une **perméabilité intestinale accrue**, un facteur de risque pro-inflammatoire par transfert de l'endotoxine bactérienne de l'intestin vers le plasma et activation des récepteurs TLR4 sur les cellules immunitaires.

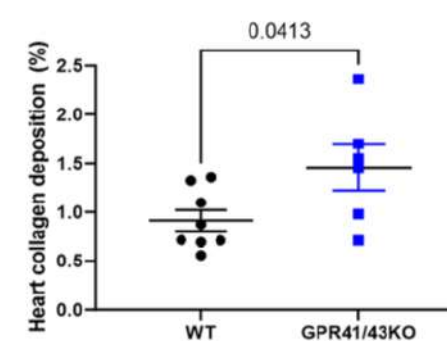
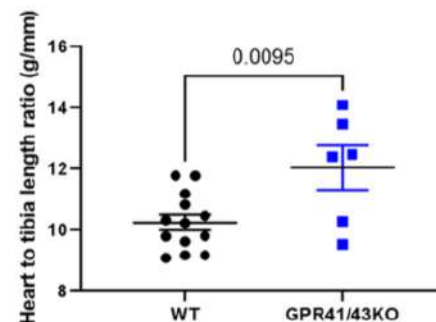
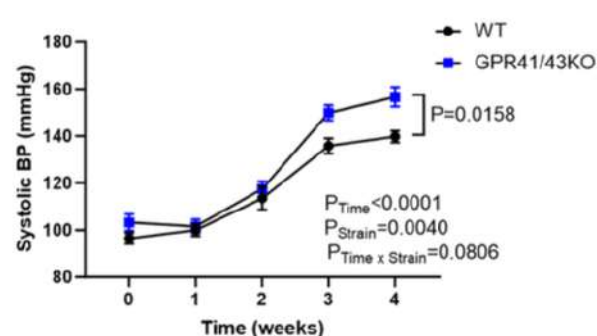




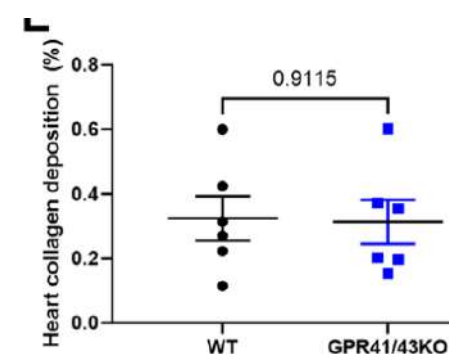
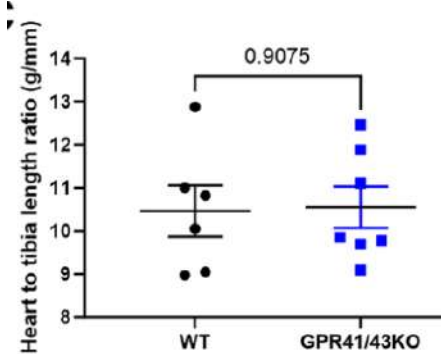
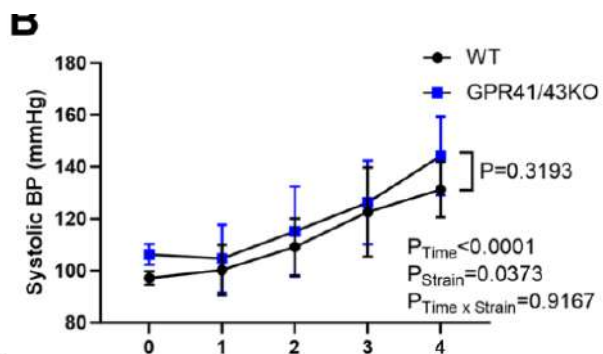
Gut Microbiota Metabolites Sensed by Host GPR41/43 Protect Against Hypertension

Circulation Research. 2025;136:e20–e33

- Les souris avec **délétion de GPR41 et GPR43** infusées à l'AngII sont **PLUS** hypertendues, avec une **fibrose cardiaque accrue**.



- Ces effets sont **abolis** par un **antagoniste des récepteurs TLR4** (reconnaissance l'endotoxine bactérienne).

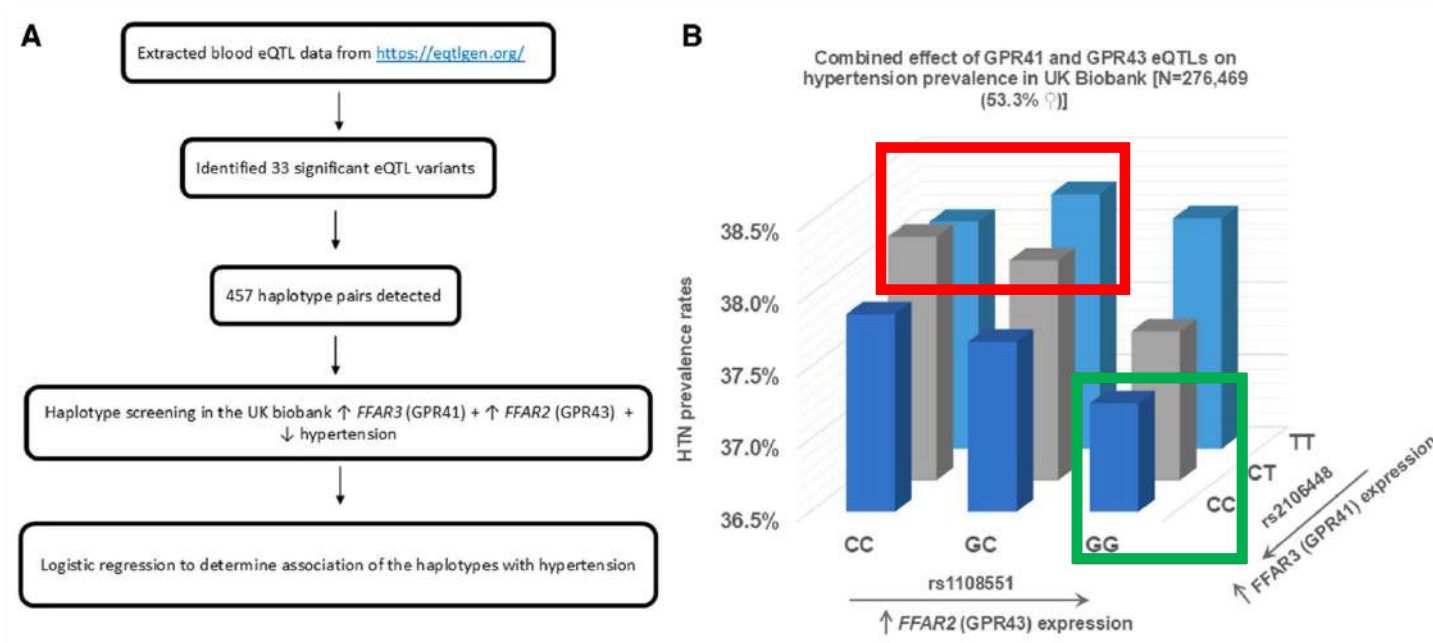




Gut Microbiota Metabolites Sensed by Host GPR41/43 Protect Against Hypertension

Circulation Research. 2025;136:e20–e33

- **Chez la souris**, la perte de signalisation **GPR41/43 dans le compartiment immunitaire (moelle osseuse)** suffit à transférer le phénotype de vulnérabilité observé chez les souris avec délétion de GPR41/43.
- **Chez l'humain** (UK Biobank), des variants génétiques associés à une **faible expression de GPR41/43** sont **liés à une prévalence accrue d'hypertension**.



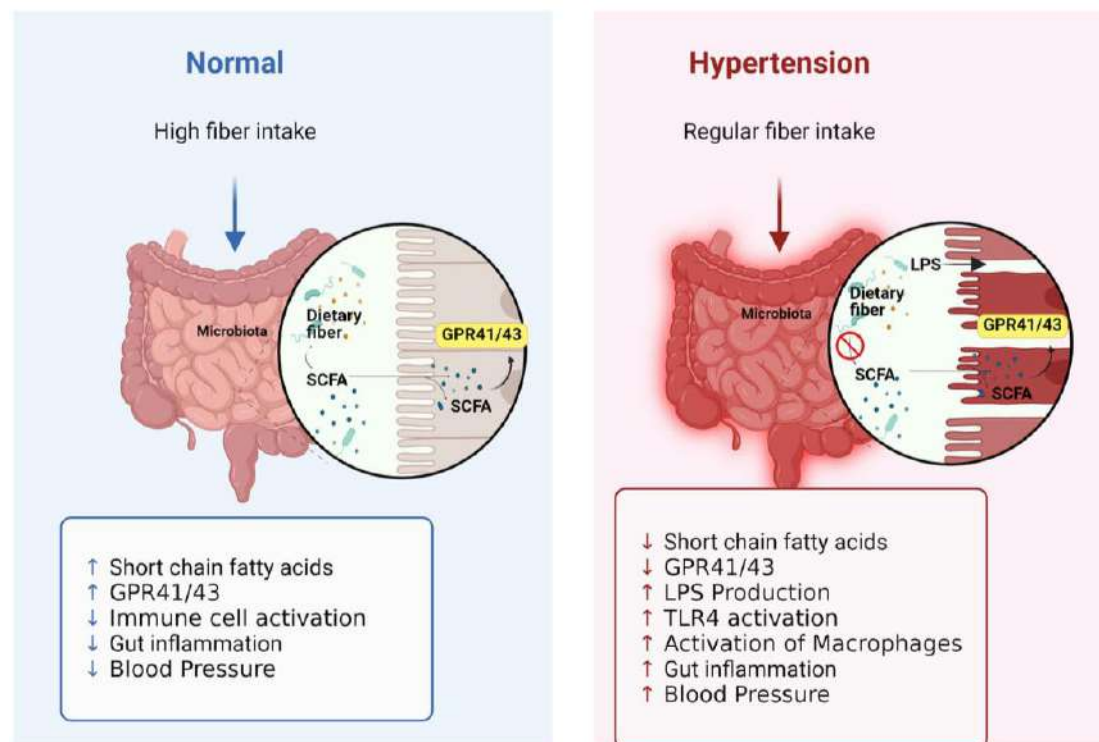


Gut Microbiota Metabolites Sensed by Host GPR41/43 Protect Against Hypertension

Circulation Research. 2025;136:e20–e33

Impact :

- GPR41/43 comme **cibles thérapeutiques potentielles** pour mimer les effets d'une diète riche en fibres.
- **Premières preuves causales** (chez l'animal) que les récepteurs de l'hôte sont indispensables aux effets bénéfiques des fibres, déplaçant le focus du "quoi manger" vers le « **qui peut répondre** ».

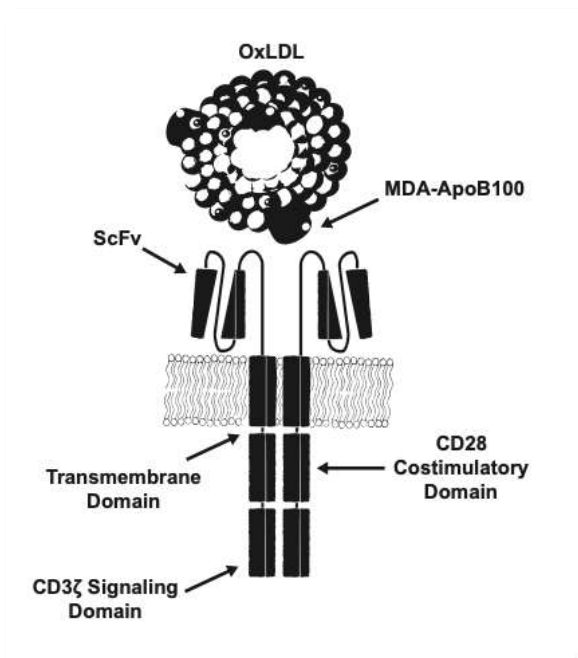


OxLDL-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Regulatory Cells Reduce Atherosclerotic Plaque Development

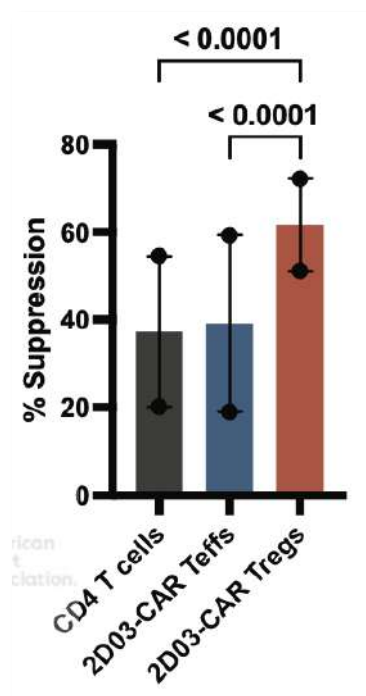
Circulation doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.073987

- **On sait :** Le contrôle du LDL ne supprime pas le risque inflammatoire résiduel lié à l'oxLDL dans l'athérosclérose.
- **Question :** peut-on reprogrammer le système immunitaire pour restaurer une tolérance locale dans la plaque d'athérosclérose ?

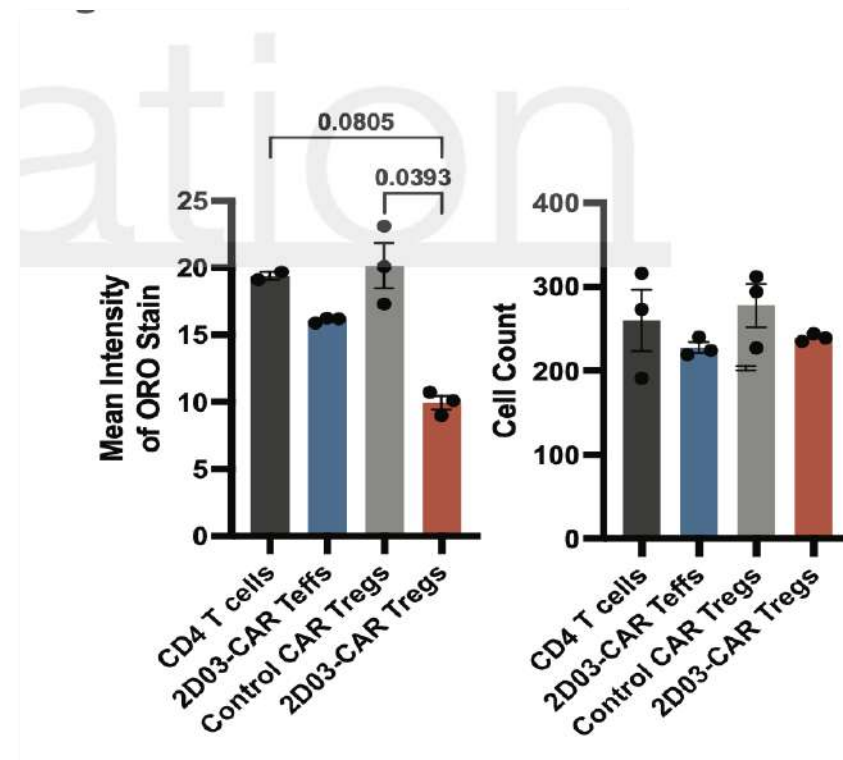
2D03-CAR T: un CAR Treg avec domaine anti-OxLDL



2D03-CAR-T prévient la prolifération des lymphocytes induite par OxLDL



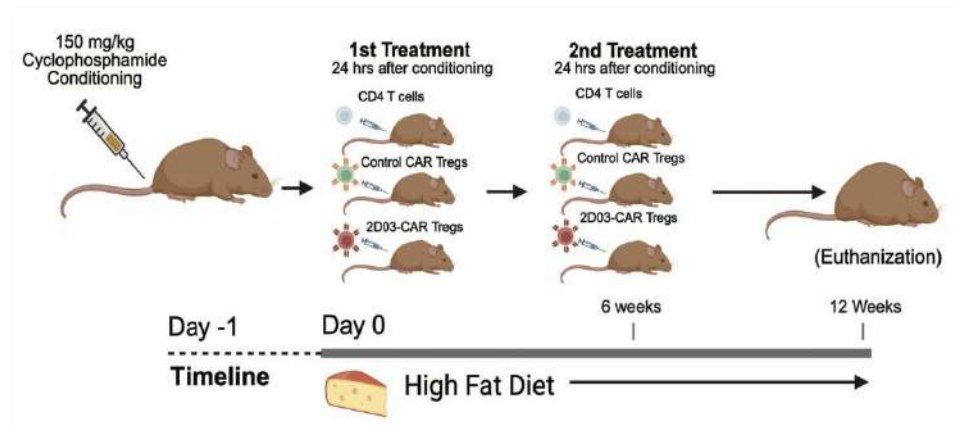
2D03-CAR-T prévient la formation des cellules spumeuses induite par OxLDL (cans causer la mort cellulaire)



RESEARCH ARTICLE | Originally Published 21 November 2025

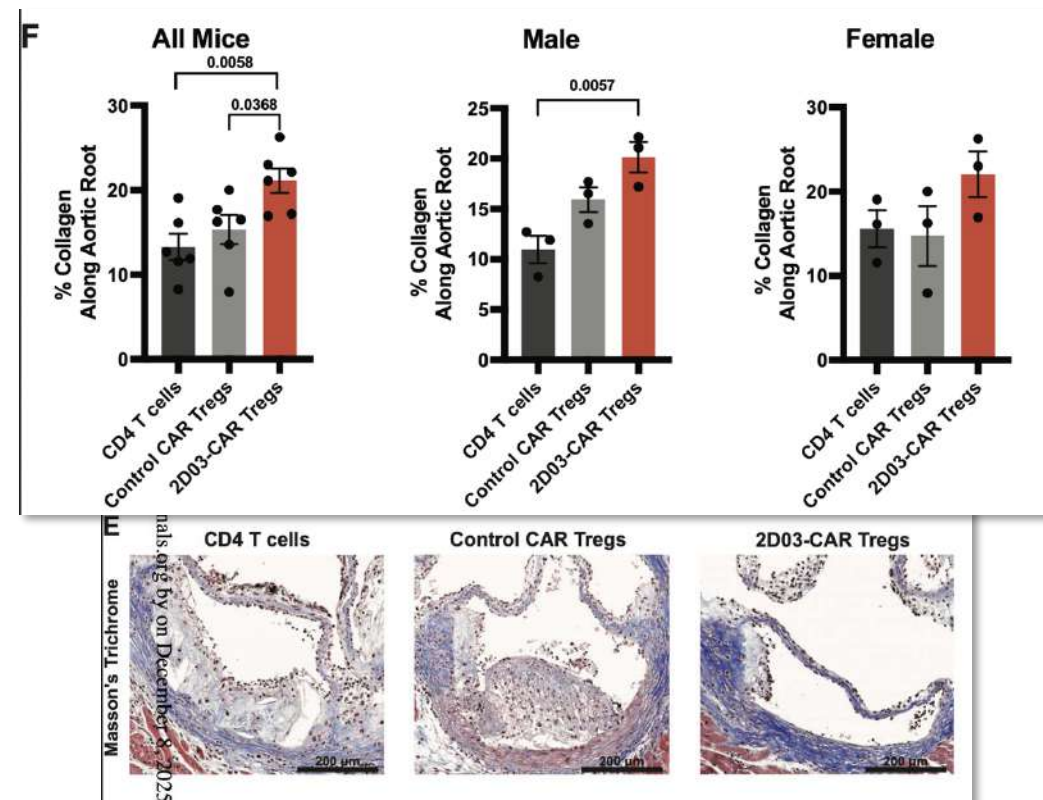
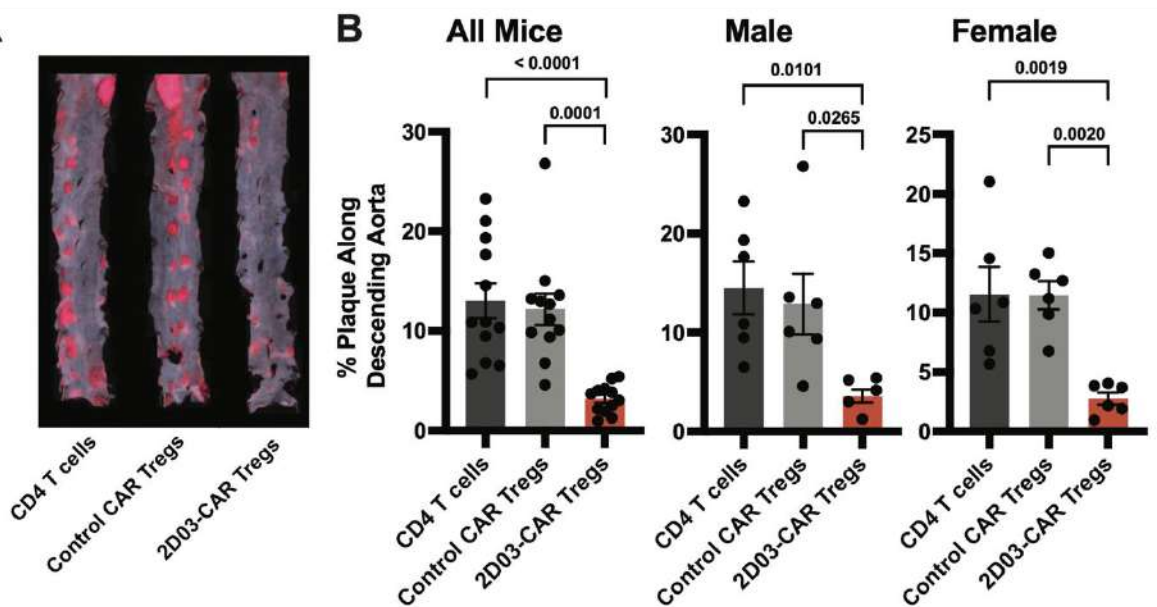
OxLDL-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Regulatory Cells Reduce Atherosclerotic Plaque Development

Circulation doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.073987



Prévention des dépôts de cholestérol *in vivo*

Stabilisation de la plaque via TGF-beta et dépôt de collagène *in vivo*

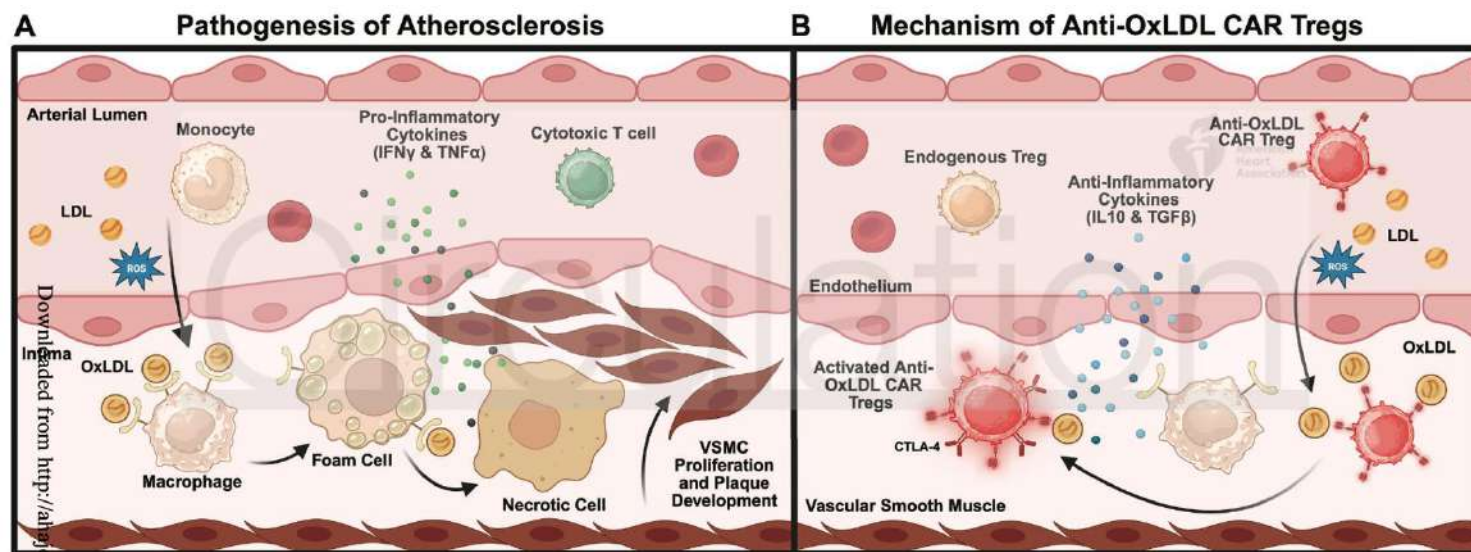


OxLDL-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Regulatory Cells Reduce Atherosclerotic Plaque Development

Circulation doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.073987

Impact :

- Première démonstration convaincante d'une **immunothérapie cellulaire ciblant une maladie cardiovasculaire chronique**.
- Ouvre la voie à une médecine de précision visant le risque inflammatoire résiduel, complémentaire – et non concurrente – aux stratégies de réduction du LDL.



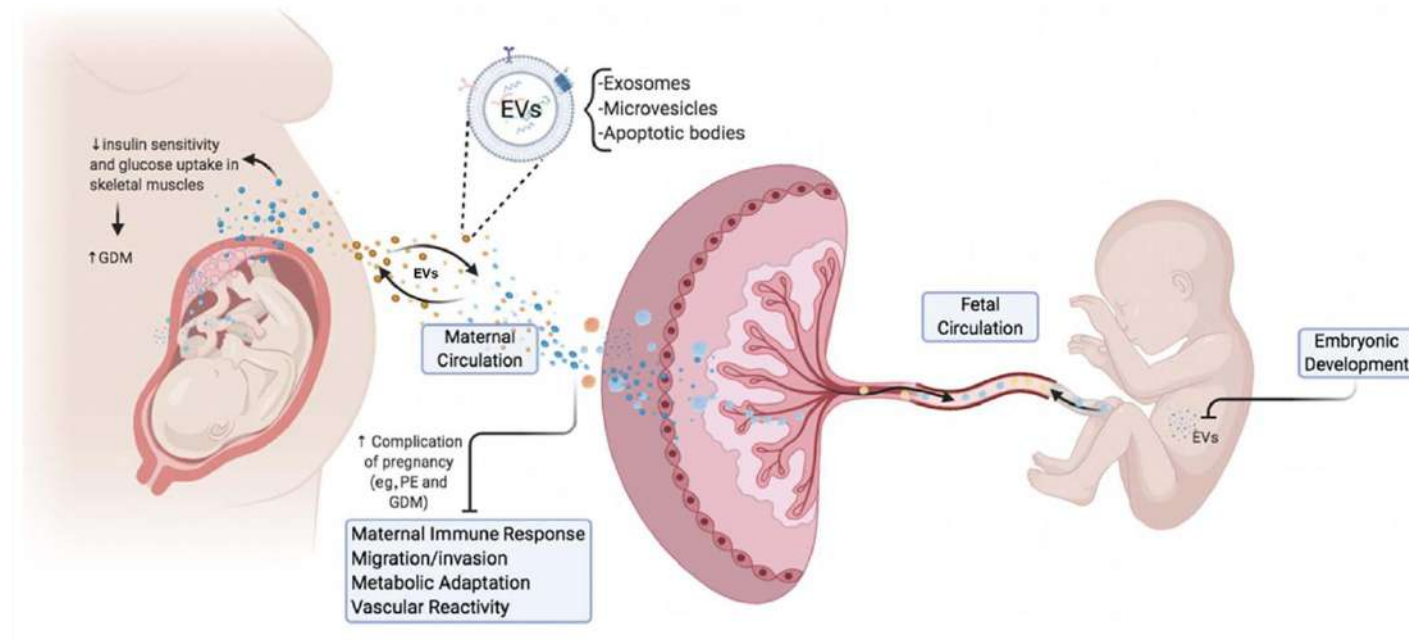


Excess Neprilysin in Placental EVs Impairs CNP-NPRB-Mediated Vasodilation to Trigger Preeclamptic Hypertension

Circulation Research. 2025;136:1526–1541

- **On sait :** La prééclampsie est d'origine placentaire, mais le facteur reliant la dysfonction placentaire à l'hypertension maternelle reste mal identifié.
- **Question :** Les vésicules extracellulaires placentaires, via leur cargo, peuvent-elles déclencher directement l'hypertension de la prééclampsie ?

Le placenta humain produit des vésicules extracellulaires (VE) tout au long de la gestation. Une fois libérées, les VE placentaires sont transportées par les vaisseaux utérins vers la circulation maternelle et participent à la tolérance immunitaire fœto-maternelle.

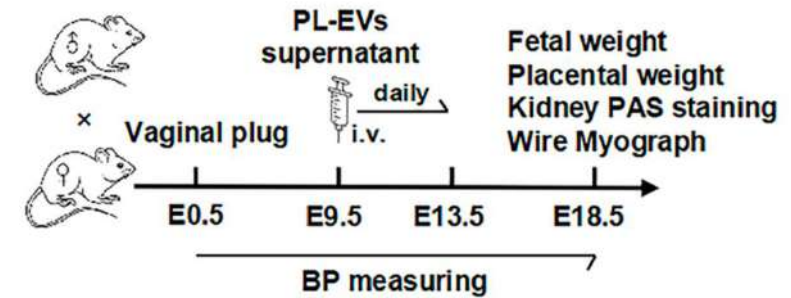




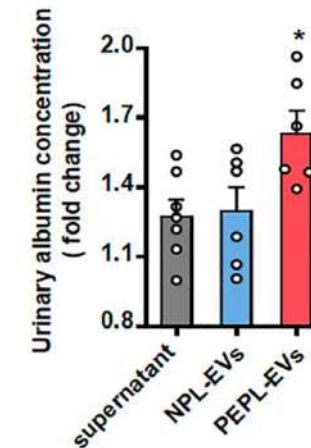
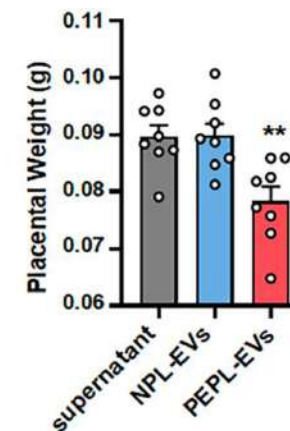
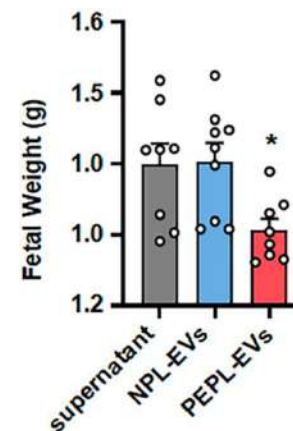
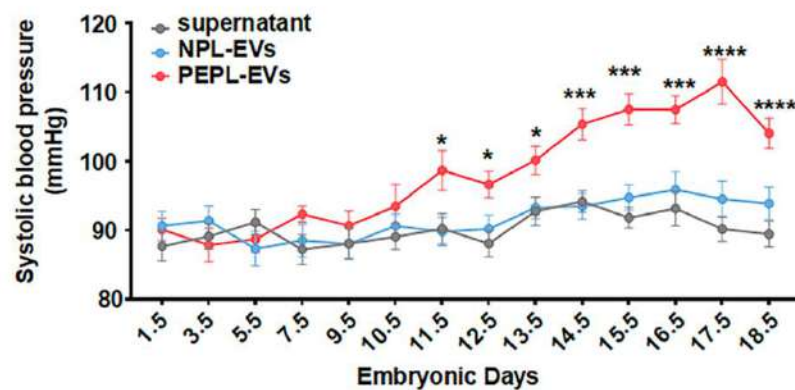
Excess Neprilysin in Placental EVs Impairs CNP-NPRB-Mediated Vasodilation to Trigger Preeclamptic Hypertension

Circulation Research. 2025;136:1526–1541

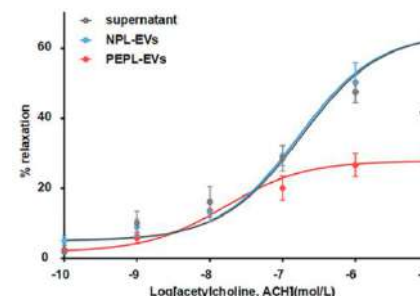
Des **PL-EVs humaines** obtenues de grossesses à terme et **injectées à des souris enceintes**



Les PL-EVs humaines **induisent un modèle de prééclampsie** chez la souris



Les PL-EVs humaines **inhibent la vasorelaxation** endothélium dépendante dans des vaisseaux isolés

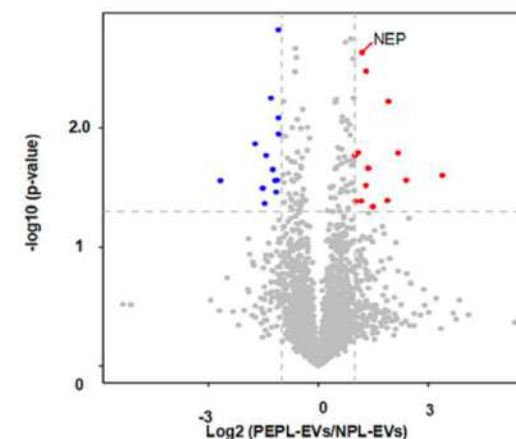




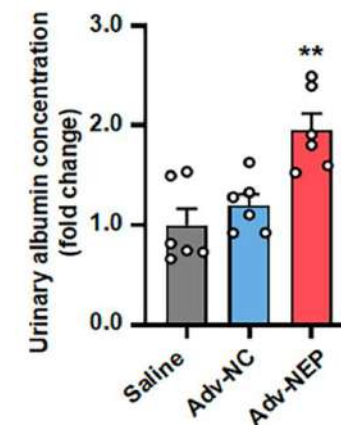
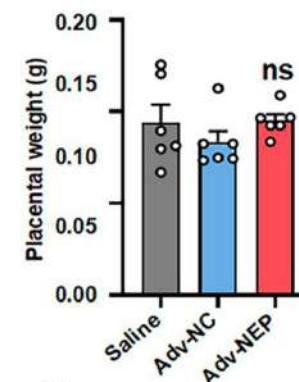
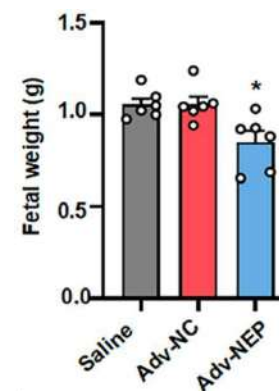
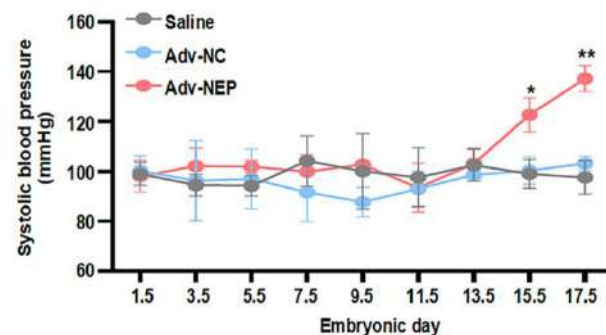
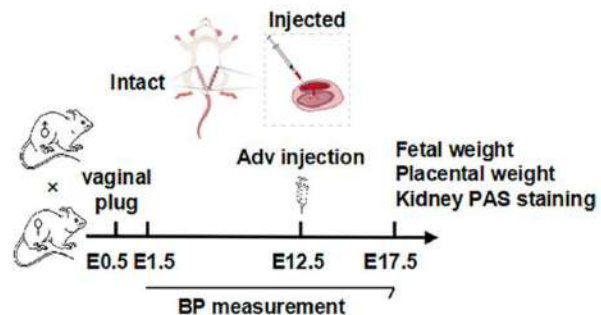
Excess Neprilysin in Placental EVs Impairs CNP-NPRB-Mediated Vasodilation to Trigger Preeclamptic Hypertension

Circulation Research. 2025;136:1526–1541

Une analyse protéomique des **PL-EVs humaines** identifie la **surexpression marquée de la néprilysine** dans la prééclampsie



L'injection du gène de la **neprilysin** induit un modèle de **prééclampsie** chez la souris



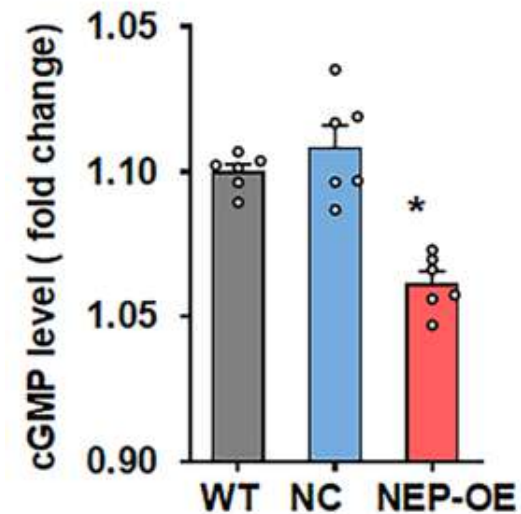
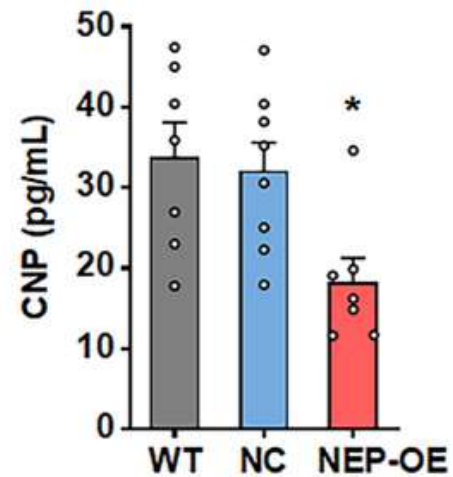
Ce modèle de prééclampsie induite est prévenu par l'administration d'un inhibiteur de l'internalisation (héparine) de la néprilysine dans les PL-EVs



Excess Neprilysin in Placental EVs Impairs CNP-NPRB-Mediated Vasodilation to Trigger Preeclamptic Hypertension

Circulation Research. 2025;136:1526–1541

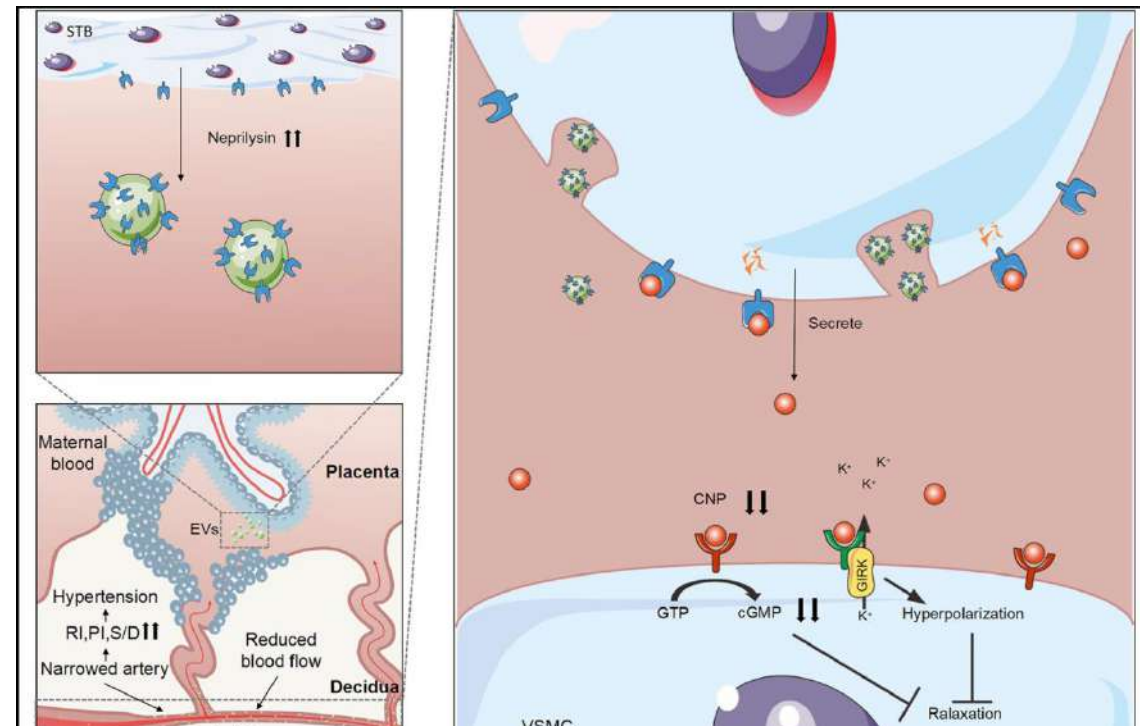
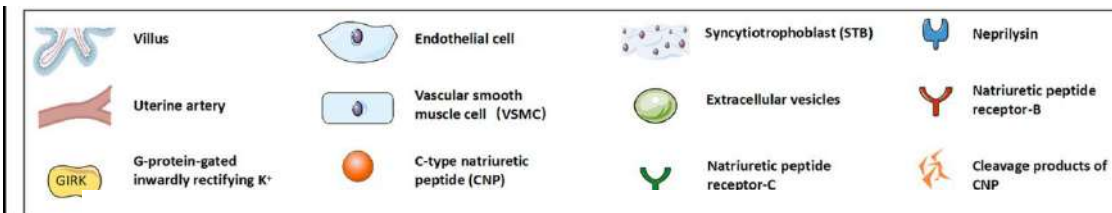
Les **PL-EVs humaines de grossesses avec prééclampsie** augmentent la dégradation du vasodilatateur
CNP (facteur natriurétique de type C) et diminuent les niveaux de cGMP vasculaires





Excess Neprilysin in Placental EVs Impairs CNP-NPRB-Mediated Vasodilation to Trigger Preeclamptic Hypertension

Circulation Research. 2025;136:1526–1541



Impact :

- Plus qu'un simple biomarqueur, la neprilysine serait un acteur pathogène central, reliant directement la dysfonction placentaire à l'hypertension maternelle.
- Potentiel translationnel à court terme ? Repositionnement *possible* des inhibiteurs de la NEP (ex. sacubitril/valsartan), tout en insistant sur les enjeux critiques de sécurité pendant la grossesse.



Bonne année 2026

Santé, bonheur, apprentissages profonds et
découvertes fascinantes !

Et tout en modération !