

Recherche *en santé*

Revue publiée par le
FONDS DE
LA RECHERCHE
EN SANTÉ DU QUÉBEC

NUMÉRO 22 • FÉVRIER 2000

DOSSIER



**LE RÉSEAU SIDA
ET MALADIES
INFECTIEUSES**

Éditorial

**APPEL AUX LEADERS
SCIENTIFIQUES DU QUÉBEC**

**Transfert technologique
LE DR SMART SE LANCE
EN AFFAIRES**

Québec



Fonds de la
recherche en santé
du Québec

FRSQ

Fonds
de la recherche
en santé
du Québec



NUMÉRO 22

couverture:
photo microscopique
du VIH.

ÉDITORIAL

Appel aux leaders scientifiques du Québec

3

TRANSFERT TECHNOLOGIQUE

Le Dr Smart se lance en affaires
Annonce

5

NOUVELLES DU FRSQ

11

NOUVELLES

Distinctions
Nomination

12

CENTRES DE RECHERCHE

Plans de développement des centres
de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine
et de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

14

CHERCHEURS-BOURSIERS

Portrait des nouveaux chercheurs-boursiers
JUNIOR 1 1999-2000 (volet 2)

20

ÉTUDE

Le financement de la recherche dans le
domaine du sida et des maladies infectieuses

43

ÉVÉNEMENT

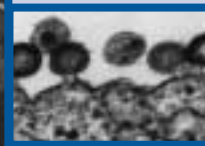
La 41e réunion annuelle du CRCQ
Claude Laberge, prix Michel Sarrazin
André Veillette, prix du Jeune Chercheur

47

DOSSIER

LE RÉSEAU SIDA ET MALADIES INFECTIEUSES

Au tout début des années 80, une personne atteinte du sida avait une espérance de vie d'environ deux ans. Aujourd'hui, un arsenal thérapeutique vient en aide aux personnes infectées par le VIH, si bien que la très grande majorité d'entre elles peut compter vivre beaucoup plus longtemps et en meilleure santé. Si la situation s'est améliorée à ce point, c'est grâce aux travaux de recherche fondamentale, clinique et épidémiologique menés à travers le monde. Le Réseau SIDA et maladies infectieuses, réseau thématique québécois soutenu par le FRSQ, regroupe une centaine de chercheurs qui étudient, en multidisciplinarité, les aspects fondamentaux, cliniques, épidémiologiques, éthiques et psychosociaux liés à l'infection par le VIH et au sida. Les chercheurs se consacrent à l'étude de la résistance aux antirétroviraux, à la reconstitution immunitaire, aux vaccins et à l'hépatite C. Ce dossier dresse un portrait du Réseau et décrit les projets de recherche en cours.



page 27

ORGANISME-MANDATAIRE DU MINISTÈRE DE LA RECHERCHE, DE LA SCIENCE ET DE LA TECHNOLOGIE, LE FONDS DE LA RECHERCHE EN SANTÉ DU QUÉBEC (FRSQ) A POUR FONCTION DE PROMOUVOIR ET D'AIDER FINANCIÈREMENT LA RECHERCHE, LA FORMATION ET LE PERFECTIONNEMENT DE CHERCHEURS DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ ■ PUBLICATION OFFICIELLE DU FONDS, RECHERCHE EN SANTÉ EST PUBLIÉE TROIS FOIS PAR ANNÉE ET EST DISTRIBUÉE GRATUITEMENT AUX MEMBRES DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE ET AUX AUTRES PROFESSIONNELS ET INTERVENANTS DE LA SANTÉ ■ DÉPÔT LÉGAL — 3^e TRIMESTRE 1988, BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC, BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA, ISSN 1195-0900 ■ ENVOI DE PUBLICATION — CONTRAT DE VENTE NO 0467405 ■ NOTE : LE GÉNÉRIQUE MASCULIN DÉSIGNE AUSSI BIEN LES FEMMES QUE LES HOMMES ET N'EST UTILISÉ QUE DANS LE SEUL BUT D'ALLÉGER LE TEXTE. ■ LES ARTICLES DE RECHERCHE EN SANTÉ PEUVENT ÊTRE REPRODUITS SANS AUTORISATION À CONDITION D'EN MENTIONNER L'ORIGINE. L'INFORMATION FOURNIE DANS CE JOURNAL NE SE SUBSTITUE PAS AUX PROSPECTUS DU FRSQ.

CONSEIL D'ADMINISTRATION PRÉSIDENT: M. MICHEL A. BUREAU, VICE-PRÉSIDENTE: MME SYLVIE MARCOUX, DIRECTEUR GÉNÉRAL: M. PIERRE BOYLE, AUTRES MEMBRES: M. PIERRE CHARTRAND, MME CHERI DEAL, MME NICOLE GALLO-PAYET, MME MARIELLE GASCON-BARRÉ, M. JACQUESGAUTHIER, MME LUCIE GERMAIN, MME KATHLEEN GLASS, M. RÉJEAN HÉBERT, M. JONATHAN L. MEAKINS, M. RÉMI QUIRION, M. JULIEN VEILLEUX. **COORDINATION** MICHELLE DUBUC **RÉDACTION** PIERRE BOYLE, MICHEL A. BUREAU, JOSÉE CHAREST, MICHELLE DUBUC. **PRODUCTION** GRAPHISME: LE GROUPE FLEXIDÉE LTÉE; IMPRESSION: IMPRIMERIE QUAD INC. ■ FAIRE PARVENIR TOUTE CORRESPONDANCE À L'ADRESSE SUIVANTE: SERVICE DES COMMUNICATIONS, RECHERCHE EN SANTÉ, 550, RUE SHERBROOKE OUEST, BUREAU 1950, MONTRÉAL (QUÉBEC), H3A 1B9, TÉLÉPHONE (514) 873-2114, TÉLÉCOPIEUR (514) 873-8768, COURRIER ÉLECTRONIQUE: COMMUNICATIONS@frsq.gouv.qc.ca, SITE WEB: www.frsq.gouv.qc.ca



APPEL AUX LEADERS SCIENTIFIQUES DU QUÉBEC

par **Pierre Boyle**, Ph.D., directeur général du FRSQ

La recherche en santé au Québec se développe et a besoin de voir ses leaders se manifester, que ce soit pour diriger certains des Instituts de recherche en santé du Canada ou pour siéger au conseil d'administration central ou au comité aviseur de chaque institut ou encore pour prendre la tête de certains nouveaux réseaux de recherche FRSQ susceptibles d'être créés prochainement.

D'une part, le réseautage des forces vives du Québec dans le domaine de la recherche sur diverses thématiques d'intérêt pour la santé est appelé à connaître un essor qui devra être appuyé et guidé par un leadership visionnaire souple, mobilisateur, et catalyseur pour la recherche. En effet, la majorité des quelque 13 réseaux thématiques de recherche du FRSQ sont appelés à brève échéance à s'élargir et à s'enrichir de la participation de chercheurs œuvrant dans des disciplines autres que biomédicales, susceptibles d'apporter une réelle contribution à la recherche sur une thématique donnée. Ces efforts d'enrichissement et d'élargissement seront appuyés par les ressources financières requises, mais

constitueront également de nouveaux défis pour les personnes qui assument présentement le leadership de ces réseaux. De plus, au moins trois nouveaux réseaux thématiques sont appelés à voir le jour au cours des prochains mois, notamment dans les secteurs des sciences du cerveau, de la santé de la mère, de l'enfant et de la famille et de la santé des populations. L'expérience passée suggère que le succès de ces réseaux est fortement tributaire de la qualité des personnes qui en assument le leadership. Il sera donc capital que dans chacun des secteurs ciblés, des scientifiques d'expérience et jouissant d'une crédibilité à toute épreuve soient en mesure d'assumer les responsabilités de leadership, tout en étant assurés d'un soutien tangible de la part du FRSQ.

D'autre part, la création toute prochaine des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) occasionnera des changements majeurs dans le paysage de la recherche en santé au pays. D'aucuns reconnaissent que les responsabilités et le portefeuille de recherche assumés par chacun des instituts thématiques qui constitueront autant de divisions de l'IRSC, sont appelés à croître au

cours des prochaines années. Tous comprendront donc l'importance que revêtira la sélection des personnes appelées à diriger chacun de ces instituts. Non seulement la direction de chaque institut sera-t-elle appelée à jouer un rôle croissant dans l'allocation des bourses et subventions, mais aussi assumera-t-elle la responsabilité du développement stratégique de la recherche dans son secteur d'intérêts, de l'identification des priorités de recherche, et du partage des ressources affectées à la recherche orientée et à la recherche libre, respectivement. Quelle sera la place des leaders québécois sur ce nouvel échiquier canadien ?

La réponse risque de dépendre en partie de la représentation des Québécois aux postes de commande de l'IRSC et de chacun de ses instituts. D'une part, il y a lieu d'espérer que les chercheurs québécois qui seront sollicités pour participer au conseil d'administration de l'IRSC, accepteront de le faire sans ambages. De plus, compte tenu du leadership collectif que le Québec exerce en matière de recherche en santé au Canada, il serait normal que des candidatures provenant du Québec retiennent l'attention de ceux qui ont pour mandat de choisir le ou la futur(e) président ou présidente de l'IRSC.

Par ailleurs, l'excellence affichée par les chercheurs québécois dans plusieurs domaines d'intérêts pour les instituts canadiens n'est plus à démontrer. Pensons simplement au fort avantage concurrentiel du Québec dans des domaines tels que les sciences du cerveau et la santé mentale, la génétique et la génomique, le cancer et le développement cellulaire, la santé de la mère et de l'enfant, la santé cardio-respiratoire et la santé des populations. Dans tous ces domaines, et dans certains autres, la collectivité québécoise bénéficie non seulement de chercheurs chevronnés dont la réputation n'est plus à faire, mais aussi d'un certain nombre de leaders qui combinent à la fois une carrière scientifique exceptionnelle à des qualités de visionnaires, de rassembleurs et de bâtisseurs. Or, combien de ces personnes accepteront d'être considérées pour assurer la responsabilité de la direction d'un institut dans un domaine où le leadership québécois est reconnu comme étant naturel?

Il faudra appuyer et soutenir nos leaders. Ils n'auront pas la vie facile, et manqueront de temps pour toutes leurs tâches et responsabilités. Le conseil d'administration provisoire

de l'Institut de recherche en santé du Canada a déjà fait savoir qu'il ferait tout en son possible pour que l'aménagement des tâches du directeur ou directrice de chaque institut puisse permettre à chacun d'entre eux de poursuivre sa carrière scientifique tout en assumant, à temps partiel, les responsabilités inhérentes à la direction de l'Institut. Malgré le fait qu'il soit plausible de croire que nos meilleurs leaders scientifiques cumulent déjà des responsabilités diverses, il est essentiel que ces personnes puissent bénéficier de conditions particulières qui assurent la pérennité de leurs activités de recherche pendant leur mandat. Or, les organismes québécois tels que le FRSQ et Valorisation-Recherche Québec ont déjà convenu de mettre en place des mesures de soutien privilégiées pour les chercheurs québécois qui, ayant postulé pour l'un ou l'autre des postes de direction des instituts canadiens, seraient retenus par le comité de sélection mandaté pour ce faire.

Enfin, la direction de chaque institut sera appuyée par un comité aviseur auquel les chercheurs québécois sont priés de participer puisqu'il est vraisemblable que ce soit à cette table que les arbitrages à l'intérieur

de chacun des instituts seront débattus. Là encore, nos meilleurs cerveaux devront participer à l'effort de développement de la recherche dans leurs domaines, à défaut de quoi ces arbitrages se dérouleront sans le bénéfice de l'expertise scientifique voulue.

En conclusion, le rehaussement important du financement de la recherche en santé tant au Québec qu'au Canada au cours des prochaines années, de même que la transformation que subira l'organisation de la recherche constituent des occasions extraordinaires pour les chercheurs visionnaires qui voudront façonner ce développement rapide dont les retombées sont susceptibles de se faire sentir pour plusieurs années. Il importe donc d'oser prendre le risque d'assumer un leadership. Les chercheurs émérites qui ont déjà manifesté leurs qualités de leadership seront donc courtisés pour participer activement à ces instances. Espérons qu'ils manifesteront l'ouverture d'esprit et le leadership que plusieurs leur reconnaissent déjà, tout en étant conscients qu'ils pourront bénéficier du soutien nécessaire pour appuyer dignement leurs efforts de recherche. ■



Vous êtes invités à EXPRIMER VOS COMMENTAIRES sur les sujets abordés dans ce numéro ou sur tout autre sujet d'intérêt lié à la recherche en santé. Vos commentaires pourront être publiés dans cette revue à l'intérieur de la rubrique **Tribune libre**. Adressez-nous vos commentaires par courrier électronique à l'adresse suivante:

communications@frsq.gouv.qc.ca
ou par courrier aux bureaux du FRSQ.

Voici une nouvelle chronique ayant pour thème le transfert technologique. Elle vise à faire état des enjeux que présentent, pour notre communauté scientifique, les questions relatives au transfert technologique dans le domaine de la santé au Québec. Cette chronique témoigne de la volonté du FRSQ d'encourager l'application et l'exploitation de nos découvertes par nos chercheurs, et de débattre des moyens les plus appropriés pour y arriver. Nous vous invitons à nous faire part des commentaires et suggestions que vous inspirera cette chronique.

par **Michel A. Bureau**, M.D., président du FRSQ

LE DR SMART¹ SE LANCE EN AFFAIRES²

AVANT-PROPOS Le Québec regorge d'entrepreneurs scientifiques dans les centres de recherche des établissements universitaires du Québec. Plusieurs d'entre eux sont déjà en affaires et de nombreux autres s'y préparent. Tous les réseaux hospitaliers universitaires ont leurs docteurs Smart. Ils représentent une richesse pour le Québec, une garantie du succès du transfert des connaissances générées par la recherche universitaire, une banque de bonnes occasions d'affaires pour nos capitaux de risque, un retour à l'économie sur l'investissement public en recherche et une marque tangible du succès des universités.

Que le Dr Smart se lance en affaires pour régler un problème de nature biologique ou médicale pour lequel il a la solution de génie, ne diffère que très peu de l'histoire de M. Joseph Armand Bombardier (JAB), qui créa la multinationale célèbre en voulant résoudre le problème de transport des gens de son village isolés par la neige pendant l'hiver³. Il a conçu le Snowmobile, puis, plus tard, il a transformé son produit en Skidoo, qui assura le succès de l'entreprise. JAB et le Dr Smart démontrent le même génie et le même entrepreneurship mais un point les distingue. Alors que le génie de JAB pouvait éclore dans son garage, celui du Dr Smart dépend de l'imposant plateau technique et intellectuel qu'offre l'hôpital universitaire. Ainsi, JAB a bâti son entreprise grâce à des mises de fonds privés répétées d'investisseurs actionnaires avec droit au partage des bénéfices; le Dr Smart, quant à lui, développe son projet à l'aide des fonds publics: les infrastructures publiques et masses salariales de recherche. Il devrait normalement donner en retour une certaine équité de l'entreprise pour chaque contribution de l'institution. Sinon, il en résultera une grande confusion au moment du partage des bénéfices.

Nos centres hospitaliers universitaires abritent plusieurs entreprises, certaines récentes, d'autres anciennes. Les entrepreneurs qui les ont créées ont pris des risques personnels variables parfois faibles, parfois importants, au cours d'une période où le partage des contributions et des risques des fonds publics et privés était plutôt confus. Il serait imprudent de juger les initiatives du passé et les entrepreneurs de l'époque avec les connaissances d'aujourd'hui. Mieux vaut analyser la situation actuelle et les scénarios de développement des entreprises dans les infrastructures des établissements de santé, convenir de liens raisonnables entre les fonds publics et privés et établir des normes claires à respecter. Ensuite, il faudra bien régulariser les situations aberrantes issues d'un passé déréglementé.

Le texte ci-après décrit de façon succincte et simplifiée la cascade des événements et des enjeux jalonnant le parcours de l'universitaire qui se lance en affaires. L'auteur décrit deux scénarios qu'il commente. Le scénario 1 est celui adopté par ceux qui ont créé de *petites*⁴ entreprises soutenues par des fonds plutôt personnels: il a ses qualités et ses défauts. Le scénario 2 est celui qui

semble s'imposer⁵. C'est le scénario qu'ont toujours privilégié les sociétés de capitaux de risque, avec un succès certain. Bientôt, les sociétés de valorisation de la recherche universitaire y apporteront leur dynamisme. Cette formule est pleine de promesses même si elle n'a pas encore fait ses preuves. Il n'est pas superflu de rappeler que dans une telle aventure, tous les universitaires vivent un dédoublement schizophrène de fonctions, d'universitaire, d'abord, et d'homme d'affaires, ensuite. Nous nommerons le même Dr Smart respectivement *Dr Suniv*, *Dr Sinc* pour ces deux fonctions.

1 Scientifique et/ou Médecin, Autorité de Recherche et de Transfert.

2 Conférence présentée en partie au Club de recherches clinique du Québec à Montebello, le 15 octobre 1999.

3 Un enfant était mort en hiver faute de moyen de transport capable de franchir les routes enneigées.

4 Entreprises d'essais cliniques, de logiciels, ou entreprises de contrats de recherche ou même celles de biotechnologie qui n'ont pas besoin des fonds de capital de risque.

5 Scénario inspiré du rapport Fortier, de Valorisation-Recherche Québec et de la mise en place des Corporations de valorisation dans les universités.

SCÉNARIO 1 le chercheur est le maître d'œuvre et le promoteur

Le Dr Smart fait de la recherche universitaire de très haut calibre dans un CHU, IU ou CAU⁶. Le caractère universitaire d'une recherche tient non seulement à la qualité de la recherche mais plus particulièrement à l'environnement dans lequel elle a lieu: milieu d'enseignement, liberté académique, recherche initiée par le chercheur, institution sans but lucratif, financement public, accent sur la recherche fondamentale.

Contrairement au chercheur en milieu industriel, le chercheur dans un hôpital universitaire (POINT 1) ne paie rien de sa poche, le public paie tout. Le CRM, le FRSQ et les fondations de son université ou de son hôpital lui fournissent (habituellement sur base de compétition) les fonds d'opération dont il a besoin. Pour un très bon chercheur, l'investissement public en 10 ans varie de 1,5 à 2 M\$, sans compter le salaire du chercheur.

Ce chercheur talentueux travaille sans relâche. Dans ses laboratoires du CHU, de l'IU ou du CAU, le Dr Smart a cumulé du savoir: des connaissances fondamentales, des pistes thérapeutiques, des outils diagnostiques et même souvent des banques de tissus animaux et humains, des listes de patients, des données de laboratoire, toutes alimentées par les fonds publics et par les citoyens eux-mêmes. Ceci a une grande valeur intellectuelle et présente parfois un important potentiel de commercialisation. Mais à qui appartient ce patrimoine de recherche? Qui en profitera en cas d'exploitation commerciale? Le sens commun nous suggère que le fruit de la recherche est la propriété à la fois du public (50%) et du Dr Smart (50%). Cette disposition devrait stimuler les deux parties à soutenir la recherche et à en exploiter les fruits.

Dans le scénario 1, le Dr Smart, qui n'a pas d'exclusivité de service avec son université⁸, décide de commercialiser *lui-même* son savoir (POINT 2). Il avait pris soin de ne pas encore divulguer ni à la communauté scientifique (congrès) ni à son environnement universitaire immédiat la part commercialisable de son projet. Il parle du projet sous entente de confidentialité avec un partenaire financier (POINT 3) et ils conviennent ensemble que le risque en vaut la peine; ils décident de créer une compagnie (Cie) (POINT 4) capable de compléter la R&D nécessaire pour mettre à profit le concept élaboré par la recherche de base du Dr Smart univ. La Cie du Dr Smart inc. confiera 100% de sa recherche «à contrat» aux chercheurs des centres de recherche publics pour éviter d'investir dans les infrastructures très coûteuses de recherche. En plus, elle donnera les contrats de recherche de préférence au Dr Smart univ (POINT 6), lui-même étant le mieux placé pour développer les pistes commercialisables identifiées par sa propre recherche. La Cie emprunte de l'argent pour financer son projet. Cela présente plusieurs avantages pour le Dr Smart inc.: 1) la part des coûts d'infrastructure de recherche se limitera aux 20% des frais des contrats conformément à la directive du

COMMENTAIRES

Le Dr Smart argumente que la plus grande part de profit lui revient. S'il est vrai que les fonds publics paient tout⁷, c'est lui qui remporte les concours de recherche et c'est lui qui apporte à l'institution presque tous ces fonds publics que l'université/hôpital lui verse, même son salaire. En justice, il fait double tâche, il a le double de talents pour le même salaire. Seul 1% des universitaires réussit ce qu'il fait. Pour lui, l'université se paie de ses succès: elle bénéficie des retombées considérables de son succès en attirant les meilleurs étudiants, puis les crédits étudiants, le prestige de l'innovation, le prestige des fondations et les fonds qui en découlent.

Pour l'institution, le prestige institutionnel a attiré et financé le Dr Smart, elle l'a hébergé dans son immeuble, elle lui a fourni l'environnement inventif stimulant des confrères et étudiants, les laboratoires et les équipements, etc. Sans compter le lien d'emploi légal qui donne à l'employeur la propriété intellectuelle du travail de l'employé. L'institution doit retrouver le bénéfice des investissements publics en recherche.

6 Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Institut Universitaire (IU), Centre Affilié Universitaire (CAU)

7 Exception faite des contrats

8 Au Québec, seuls les professeurs de l'INRS et ceux de médecine de l'Université de Sherbrooke ont un contrat d'exclusivité de service.

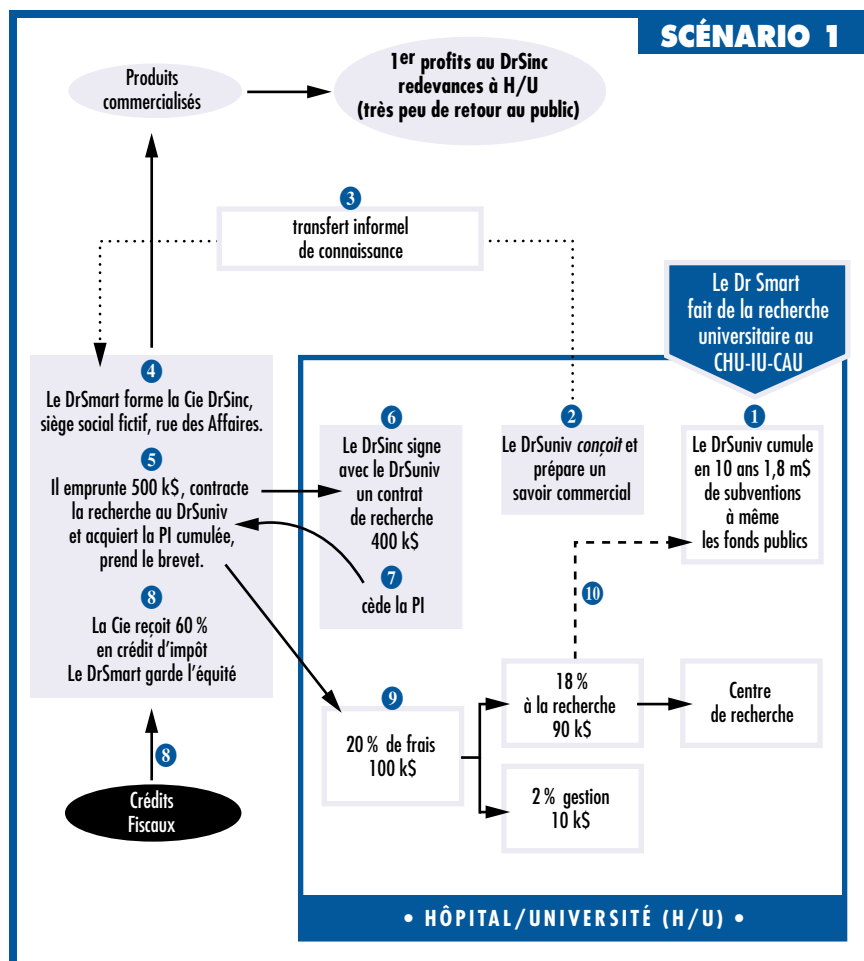
ministre de la Santé⁹; 2) les dépenses du contrat de recherche universitaire sont remboursables¹⁰ en crédits fiscaux à la Cie (POINT 8); 3) les 18% des 20% payés à l'hôpital pour usage de son infrastructure de recherche pourraient¹¹ même revenir en partie au laboratoire du Dr Smart univ, réduisant d'autant la taxe réelle pour usage des infrastructures; 4) comme la recherche est contractuelle, les résultats de recherche et la propriété intellectuelle (PI) qui en découlent seront cédés à la Cie qui paie; 5) la Cie du Dr Smart garde tout l'équité; 6) si la recherche a du succès, c'est la roue sans fin qui alimente le Dr Smart univ (meilleur taux de réussite aux concours du CRM, du FRSQ, etc.) et celui-ci alimente la Cie du Dr Smart inc. Le seul facteur

qui limite la croissance de recherche du Dr Smart, c'est la capacité du centre de recherche de l'hôpital de soutenir sa recherche contractuelle. Les entreprises ainsi créées ne restent pas toutes dans le centre, la majorité d'entre elles quitte le centre pour vivre de leurs propres ailes tout en gardant avec l'hôpital universitaire des liens de recherche essentiels à leur survie.

9 Une directive du ministre de la Santé fixe à 20% les frais indirects des contrats de recherche à verser à l'hôpital, qui garde 2% pour la gestion financière du projet et retourne 18% au centre de recherche.

10 Crédits variables selon les années, environ 60% des coûts de la recherche; jusqu'à 91% pour un contrat universitaire depuis 1999.

11 Dans chaque centre, cette somme est retournée à la recherche, parfois même à ceux qui ont obtenu les contrats.



COMMENTAIRES

Qualité: Ce scénario présente une très grande qualité: il fonctionne et c'est le principal intéressé, le chercheur, qui en est le moteur. Plusieurs PME scientifiques en incubation dans les centres de recherche des hôpitaux naissent chaque année. Plusieurs PME essaient des centres de recherche pour développer leurs propres bases industrielles. Les contrats de recherche réalisés dans les hôpitaux approchent les 100 millions \$ par an et créent de nombreux emplois de haute technologie.

Défauts: Ce scénario, si dynamique soit-il, a montré à l'usage plusieurs défauts qui nécessitent des correctifs. Les POINTS 3 à 10 méritent commentaires.

Au POINT 3: le chercheur informe le milieu des affaires du potentiel de commercialisation de ses recherches. C'est ce que nos collègues américains appellent «la fuite incontrôlable de la propriété intellectuelle (PI)». À ce niveau, les chercheurs peuvent «troquer» de façon informelle leur savoir contre du prestige personnel¹², contre des contrats de recherche, des équipements de recherche, des bourses d'étudiants, des honoraires personnels et même de l'équité de la Cie. Tout cela découle du prestige et de la valeur du savoir et ces échanges ne sont et ne seront jamais contrôlables. Est-ce défendu, si oui par quelle règle ou quel droit?

Si nous voyons au POINT 3 une «fuite de la PI» de la part du Dr Smart, rappelons-nous que la «fuite gratuite de la PI scientifique» est, dans un sens, la manière de vivre de nos meilleurs scientifiques. Tous les chercheurs, par souci de diffuser la science, de la discuter et de la confronter, divulguent leurs connaissances à la communauté

12 Nomination au Conseil de l'entreprise, poste de conseiller à l'entreprise et à l'industrie, etc.

scientifique lors de congrès internationaux. Ils en tirent gloire et prestige personnels en plus de contribuer à l'avancement des connaissances. Mais sans protection, la partie commercialisable de ce savoir issu des fonds publics est divulguée et perdue pour notre économie. C'est aussi une fuite de la PI et pour le public, ce peut être une plus grande perte encore.

Au POINT 4 : que le Dr Smart inc. crée une Cie et risque son propre capital pour bâtir une Cie de R&D, c'est certainement un gage de succès; rien de tel que de défendre son propre investissement.

Aux POINTS 5 et 6 : que le Dr Smart inc. se donne un contrat n'a que l'apparence de conflit; toute Cie peut donner un contrat de recherche à un universitaire et les résultats de la recherche appartiennent au bailleur de fonds. Rien de nouveau ici, hormis que la transaction devrait se faire par un tiers évitant que la main droite ne signe le contrat avec la main gauche. Les sociétés de capital de risque, lorsqu'elles sont impliquées, exigeront toujours la plus grande transparence à ce niveau, et des garanties d'absence de conflits d'intérêts.

Au POINT 7 : la Cie de recherche obtient par contrat la PI du Dr Smart univ. Mais où est le partage des retombées de cette PI avec le public ?

Au POINT 8 : la Cie retrouve les crédits d'impôt sur son investissement comme toute entreprise, ce qui est normal.

Au POINT 9 : chaque contrat de recherche du secteur privé doit payer, en frais généraux, 20 % du coût du contrat pour utiliser les infrastructures de recherche de l'hôpital. Ce taux a été établi à 20 % alors que le coût réel est de 50 % à 60 % du coût du contrat; les

fonds publics assument donc la différence entre le coût réel et les 20 % facturés. Cette disposition a été mise en place afin d'inciter le secteur privé à confier une partie de sa recherche aux chercheurs de l'hôpital. Ici, le fardeau public envers les contrats des grandes compagnies pharmaceutiques et des PME qui ont essaimé des hôpitaux universitaires est faible parce que celles-ci ont leurs propres infrastructures de recherche, à leurs frais, et que seulement un faible pourcentage de leur recherche est fait «à contrat» dans l'hôpital au taux de faveur de 20 %. C'est le contraire pour la Cie du Dr Smart inc., le coût public est élevé parce que Smart inc. réalise toute sa recherche «à contrat» dans les infrastructures de l'hôpital, au coût de 20 %. Le public assume le coût réel non pas sur une partie mais sur toute la recherche de la Cie qui, ainsi, évite de se doter d'infrastructures de recherche. Ceci ressemble à une «INCUBATION D'ENTREPRISE À DEMEURE» déguisée en contrats successifs.

Au POINT 10 : retourner les 18 % de l'argent des frais généraux au Dr Smart univ, c'est réduire les 20 % du coût réel de la contribution du privé à l'usage des infrastructures publiques; c'est incompatible avec l'esprit du retour des fonds (18 %) au centre de recherche mais peu de centres le permettent.

Correctifs: ce scénario dynamique doit assurer «le bon maillage» des fonds publics et privés.

- Obliger la transparence au POINT 3 et bien identifier la PI cédée et sa valeur.
- Ordonner au POINT 4 de céder de l'équité aux fonds publics (et/ou des redevances). La vraie valeur d'une Cie en démarrage, c'est généralement la plus-value de la Cie, pas les redevances qui ne viennent qu'après 10 ans et plus.
- Contrer l'incubation à demeure déguisée en contrats successifs des entreprises dans les centres de recherche publics. Limiter à 3 ans les contrats universitaires au taux de faveur de 20 % pour une Cie qui n'a pas ses propres laboratoires de recherche. Par la suite, charger le coût réel de 40 à 60 % et limiter à 5-7 ans la période d'incubation dans le centre.
- Éviter que le commanditaire qui donne le contrat et paie les 20 % (POINT 9) soit bénéficiaire des 18 % des fonds retournés au centre de recherche (POINT 10).
- Confier à un tiers la négociation¹³ du contrat entre le Dr Smart inc. et le Dr Smart univ.

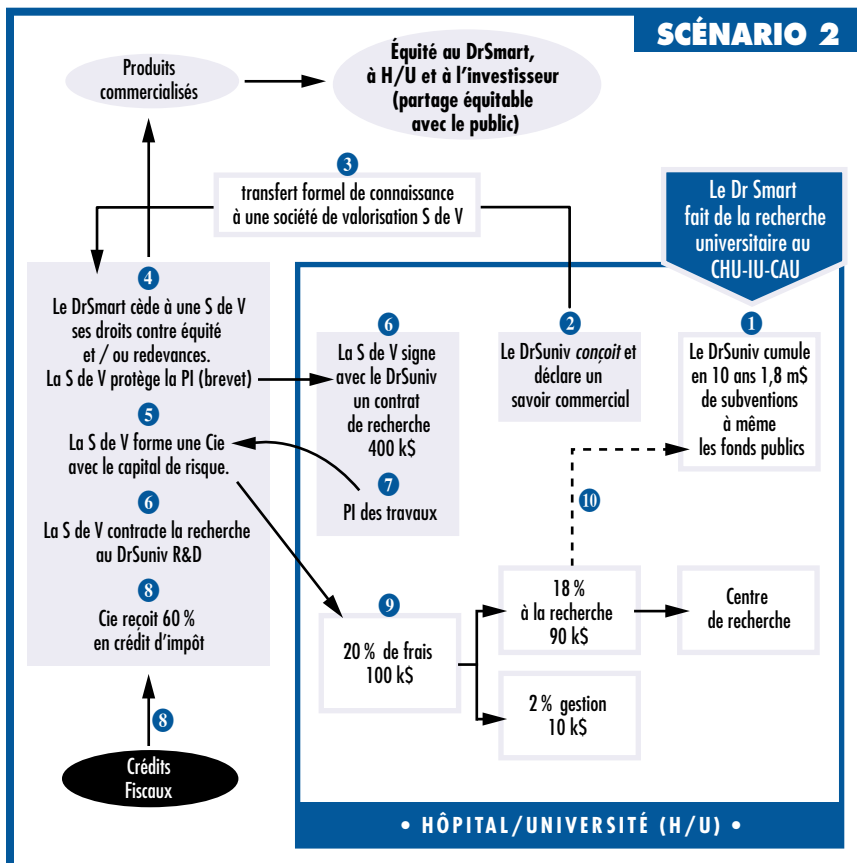
En conclusion du scénario 1, le dynamisme dépend de l'entrepreneur et les incitatifs au chercheur-entrepreneur sont considérables; ils constituent un grand gage de succès. Les objets de litige à l'égard des fonds publics seraient faciles à corriger pour assainir ce scénario d'affaires tout de même très dynamique. ▀

¹³ Le comité ministériel sur la PI dans les établissements de santé a proposé des modalités de protection contre les conflits d'intérêts (voir la rubrique Propriété Intellectuelle au site www.frsq.gouv.qc.ca).

SCÉNARIO 2 la Société de Valorisation est le maître d'œuvre et le promoteur

Le scénario 2 ressemble au précédent mais ici le promoteur est une Société de Valorisation¹⁴ (SdeV) dotée de fonds de valorisation, plutôt que le chercheur lui-même, pourvu du capital de risque. Au POINT 2, le Dr Smart déclare son invention à son université/hôpital d'appartenance et il demande l'aide technique et financière de cette SdeV (POINT 3). Déclarant son intention, le chercheur négocie (POINT 4) une participation aux bénéfices découlant de la mise en valeur de son savoir; sa part serait en principe de 50 % et l'institution récolterait 50%. La SdeV en retour s'engage à valoriser les

découvertes du chercheur, à protéger la propriété intellectuelle par les brevets, à en assumer les frais et à offrir l'expertise nécessaire pour la promotion des produits potentiels. Le cas échéant, la SdeV créera une entreprise de R&D (POINT 5) ou d'exploitation et le Dr Smart univ recevra de la nouvelle société de valorisation, un contrat (POINT 6) pour développer ledit projet, transformer les connaissances en connaissances appliquées et concevoir des produits. Dans cette chaîne de contrats, les frais afférents de 20 % seront normalement payés à l'établissement universitaire de santé (POINT 9).



COMMENTAIRES

Qualité: la principale qualité de ce scénario est la transparence et l'équilibre entre les fonds publics et les fonds privés. Ce scénario 2 semble plus juste envers les fonds publics et évite les conflits d'intérêts du chercheur et de son centre de recherche. Il planifie un meilleur retour des investissements aux fonds publics contre l'investissement de la SdeV dans le projet. Il soulage le chercheur des tracasseries légales et financières liées au démarrage de l'entreprise. Les risques auxquels s'expose le chercheur diminuent considérablement.

Défauts: Cette formule fut utilisée avec succès par les sociétés de capital de risque, et bientôt par les SdeV. Elle ne met pas autant à profit le dynamisme du chercheur-entrepreneur et dans ce sens elle court un risque. Dans certains cas, le scénario 2 pourrait paradoxalement moins bien servir l'intérêt public que le scénario 1. «Le riz pousse le mieux aux pieds de celui qui le sème». Dans d'autres cas, la SdeV, filiale de l'université, fera toute la différence entre un projet valorisable mais laissé pour compte par le chercheur faute de moyens et de connaissances des affaires par celui-ci; la SdeV, avec les moyens financiers et l'expertise, pourra débusquer ces projets universitaires en amont de la commercialisation, les valoriser, puis les confier rapidement aux gens d'affaires incluant le chercheur-entrepreneur.

¹⁴ Les Sociétés de Valorisation sont des filiales à but lucratif des universités ou de consortiums d'universités pour valoriser la recherche universitaire par des investissements stratégiques dans les produits/projets commercialisables. En 1999, le ministre de la Recherche a investi 50 millions \$ pour le démarrage de ces corporations.

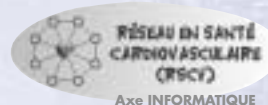
CONCLUSION

Le choix entre le scénario 1 corrigé de ses défauts et le scénario 2 est difficile. Si l'objectif principal reste la R&D et la commercialisation, miser sur l'entrepreneur-chercheur sera certainement le geste le plus profitable. Chaque scénario peut parvenir au but; au chercheur de choisir.

Le scénario 1 sied bien aux chercheurs très entrepreneurs initiés aux affaires et aux petites entreprises. Le scénario 2 convient mieux aux chercheurs qui trouveraient trop compliqué et trop risqué de valoriser eux-mêmes leurs découvertes. Ici, les nouvelles sociétés de valorisation offrent de grandes promesses et un énorme potentiel si elles gardent le chercheur-entrepreneur au cœur du projet, tout en le soulageant des tracas liés au démarrage d'entreprise. Un vrai «deal», moins de tracas, moins de risques pour le chercheur, l'accès aux experts, plus de ressources. La principale et importante contribution de ce scénario 2 (et donc de la SdeV) consiste à recruter tout un portefeuille de découvertes valorisables que les chercheurs divulguaient généreusement au monde scientifique sans les mettre au préalable sur la voie de la valorisation parce que cela leur semblait trop compliqué.

Pour les campus de santé que sont les CHU, IU, CAU, de culture plutôt entrepreneuriale, il apparaît astucieux et profitable d'appliquer les scénarios 1 et 2 de valorisation. D'abord, les ressources financières des SdeV sont insuffisantes pour prendre en charge tous les projets; ensuite la saine compétition entre une voie plutôt privée (scénario 1) et l'autre plutôt publique (scénario 2) apparaît de bon augure pour le dynamisme de la valorisation. Le scénario 1 est déjà utilisé, il suffit de l'améliorer en le rendant plus transparent et plus équitable envers les fonds publics.

Il est urgent d'introduire le scénario 2 au plus tôt. Non seulement permettra-t-il de stopper l'hémorragie des bons projets abandonnés faute de moyens et d'experts en transfert technologique mais, aussi, et ceci est très important, il indique que le temps est venu de «valoriser-la-valorisation-des-découvertes-universitaires». Seul le scénario 2 peut y parvenir car il assure le bon maillage des fonds publics et privés et il apparaît plus noble et plus acceptable à tous ceux qui tendent à penser que faire des profits avec les affaires scientifiques-universitaires est mauvais et répréhensible. Le scénario 2 mettra définitivement fin à cette retenue chez certains de nos scientifiques, retenue qui n'a pas sa place dans une économie du savoir. ▀



RSR du FRSQ

LABORATOIRE DE TÉLÉMATIQUE BIOMÉDICALE
DU RÉSEAU EN SANTÉ RESPIRATOIRE

Deuxième colloque sur l'informatique appliquée à la recherche biomédicale et clinique



Les 2 et 3 mars 2000

Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

SUJETS :

- Opportunités informatiques pour la recherche médicale au Québec
- Vers un dossier patient partageable régional comme support au virage ambulatoire : apport de la recherche évaluative
- L'architecture informatique pour la recherche clinique
- Standards et communications électroniques
- Inforoute Santé du Canada et la Recherche Clinique
- Gestion des banques sur le génome humain
- La gestion du savoir dans le domaine de la santé
- Technologie CORBA - Modèle de communication orienté objet
- Aide informatique à la gestion des événements critiques dans les essais cliniques

Session d'affiches et démonstrateurs

Consulter le site web :

<http://www-rscv.usherb.ca>

pour connaître la liste des présentateurs
et les activités de ce colloque

**Faites vite : Inscriptions gratuites
et limitées**

Mémoire* sur le projet de loi C-13 sur l'Institut de recherche en santé du Canada

Monsieur Pierre Boyle, directeur général du FRSQ, a présenté en décembre dernier un mémoire au comité permanent de la santé de la chambre des communes sur le projet de loi C-13 sur l'Institut de recherche en santé du Canada (IRSC), au nom du FRSQ, du Conseil québécois de la recherche sociale (CQRS), du Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche (FCAR) et du Conseil d'évaluation des technologies en santé du Québec (CETS).

Dans leur mémoire, le FRSQ, le CQRS, le FCAR et le CETS se réjouissent de la création de l'IRSC, projet qui bâtit sur les acquis d'excellence scientifique du passé, tout en permettant de mieux adapter la recherche en santé aux défis de demain, et ils souscrivent entièrement à la mission proposée pour l'IRSC.

Les quatre organismes applaudissent le fait que les pouvoirs publics reconnaissent la

nécessité d'améliorer de façon importante le soutien à la recherche en santé. Ils soulèvent toutefois certaines préoccupations notamment en ce qui concerne les coûts d'infrastructure que pourraient occasionner la mise en place des diverses divisions (instituts) de l'IRSC ainsi que de son budget de fonctionnement, qui ne devrait pas dépasser, selon eux, 5 % de l'enveloppe administrée.

Par ailleurs, les quatre organismes émettent quelques mises en garde en ce qui a trait notamment à la difficulté de mesurer les impacts de la recherche. En outre, ils insistent sur l'importance pour l'IRSC de communiquer et de diffuser les résultats de la recherche auprès des décideurs et du grand public. Enfin, le FRSQ, le CQRS, le FCAR et le CETS espèrent pouvoir compter sur les acquis du passé pour enrichir les collaborations avec l'IRSC au cours des prochaines années. ▀

**Vous êtes invités à consulter le détail de ce mémoire sur le site web du FRSQ à l'adresse suivante: www.frsq.gouv.qc.ca sous la rubrique Actualités.*

Le FRSQ soutient l'émergence d'alliances stratégiques

Le conseil d'administration du FRSQ a consenti à dégager une enveloppe budgétaire (maximum de 25 000 \$ par projet) pour développer de nouvelles initiatives de recherche. Le but de cette initiative est d'apporter un soutien financier à des regroupements de chercheurs québécois en vue de la préparation d'une proposition aux Instituts de recherche en santé du Canada ou encore d'une demande de financement à un organisme canadien en vue de la réalisation d'infrastructures majeures de recherche au Québec.

Jusqu'à maintenant, un soutien financier totalisant 186 500 \$ a été accordé à des initiatives multi-établissements et pluri-universitaires aux domaines suivants: la santé mentale, la réadaptation, le sida, les neurosciences, le génie tissulaire, la santé des populations, la vision, et le développement, la santé et le bien-être de l'enfant. ▀

CLARKE FRASER, LAURÉAT DU PRIX WILDER-PENFIELD 1999



Clarke Fraser

Le docteur Clarke Fraser a reçu le prix Wilder-Penfield, la plus haute distinction attribuée par le gouvernement du Québec dans le domaine des sciences biomédicales. Le docteur Fraser a acquis une réputation internationale grâce à ses découvertes en tératologie, la science des causes des malformations congénitales. Ses travaux lui ont permis d'expliquer les mécanismes responsables des malformations

congénitales, en identifiant la nature multifactorielle de ce phénomène complexe. Ses travaux ont tracé la voie à une méthode expérimentale standard, utilisée depuis lors dans la plupart des laboratoires étudiant la pathogénèse des malformations congénitales.

Le docteur Fraser sera le premier canadien à introduire la génétique clinique en milieu hospitalier. Dès 1950, il fonde le département de génétique médicale à l'Hôpital de Montréal pour enfants, qu'il dirigera jusqu'en 1982. Spécialiste en génétique

médicale, il est titulaire d'un doctorat en génétique (1945) et d'un doctorat en médecine (1950) tous deux obtenus à l'Université McGill. Titulaire de nombreuses distinctions, le docteur Fraser a reçu notamment en 1979 le prestigieux prix Allan de l'*American Society of Human Genetics*, l'année suivante le prix d'excellence de la Société de génétique du Canada et il a été déclaré officier de l'Ordre du Canada en 1985. En 1995, le Centre de génétique clinique de l'Hôpital de Montréal pour enfants a adopté son nom. ■

SERGE ROSSIGNOL, MÉDAILLÉ DE LA CHRISTOPHER REEVE PARALYSIS FOUNDATION

Le docteur Serge Rossignol, directeur du Centre de recherche en sciences neurologiques et professeur au Département de physiologie de l'Université de Montréal, a reçu conjointement avec le docteur Reggie Edgerton, de UCLA, la *Christopher Reeve Research Medal for Spinal Cord Repair*. Cette médaille, assortie d'un prix de 25 000\$ U.S., leur a été remise au cours d'un gala-bénéfice organisé à New York le 16 novembre par la *Christopher Reeve Paralysis Foundation*, en présence du célèbre acteur devenu quadraplégique à la suite d'une lésion importante de la moelle épinière. Depuis quatre ans, cette médaille est remise annuellement à un chercheur dont les travaux ont permis de faire progresser les connaissances dans le traitement des dommages causés à la moelle épinière et la réadaptation des patients ayant subi de tels traumatismes. Les travaux du docteur Rossignol portent sur les mécanismes de contrôle



Serge Rossignol

de la locomotion. Ses recherches ont démontré, entre autres, que les chats adultes pouvaient récupérer une fonction locomotrice des membres postérieurs après une section complète de la moelle épinière au bas du thorax et que des traitements pharmacologiques pouvaient aider à cette récupération. ■

JEAN-PAUL PRAUD ET DANIEL SINNETT,

RÉCIPIENDAIRES DU 17^E PRIX D'EXCELLENCE DE LA FONDATION DE LA RECHERCHE SUR LES MALADIES INFANTILES



Jean-Paul Praud



Daniel Sinnett

Le prix d'excellence de la Fondation de la recherche sur les maladies infantiles est remis chaque année à un chercheur émérite du Québec. Cette année le prix a été attribué à deux chercheurs. Le docteur **Jean-Paul Praud** est pneumologue-pédiatre et chercheur au Centre universitaire de santé de l'Estrie. Il dirige un laboratoire de recherche sur le contrôle périnatal de la respiration chez l'animal. Ses recherches visent à mieux comprendre le contrôle respiratoire normal durant la période périnatale et son rôle dans la croissance pulmonaire anténatale. Entre autres thèmes d'étude, mentionnons l'apnée

du prématuré et la dynamique du larynx au cours des apnées du prématuré, le syndrome de mort subite du nourrisson et la ventilation artificielle par perfluorocarbones. Le docteur Praud a complété ses études de médecine et de pédiatrie à Paris, il est titulaire d'un doctorat en physiologie (Paris) et il a obtenu son diplôme de pneumologue au Québec, en 1992. Le docteur Praud est boursier senior du FRSQ.

Le docteur **Daniel Sinnett** dirige le laboratoire de recherche sur la génétique du cancer à l'Hôpital Sainte-Justine. Son programme de recherche porte sur la contribution des facteurs génétiques à l'étiologie de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez l'enfant. La LLA est le cancer pédiatrique le plus fréquent et les connaissances sur les bases moléculaires de cette maladie sont essentielles pour élaborer des programmes visant à en réduire ou à en éliminer l'indidence.

Malgré l'amélioration des traitements et les progrès récents dans la compréhension du processus leucémique, on ne connaît à peu près rien des facteurs responsables de son apparition. Le premier volet des travaux du docteur Sinnett a pour but de déterminer l'importance des gènes répresseurs de tumeurs dans la leucémogénèse de l'enfant. Dans son second volet de recherche, le chercheur tentera d'identifier les facteurs génétiques jouant un rôle clé dans la réponse de l'hôte à l'environnement qui déterminent la susceptibilité individuelle à la LLA de l'enfant à l'aide d'études en épidémiologie génétique. Le docteur Sinnett est titulaire d'un doctorat en biochimie de l'Université de Montréal, obtenu en 1991. De 1991 à 1994, il a effectué des études postdoctorales en pédiatrie à la *Harvard Medical School* et au *Children's Hospital* de l'Université Harvard. Mentionnons que le docteur Sinnett est boursier junior II du FRSQ. ▀

► N O M I N A T I O N

DENIS RICHARD, DIRECTEUR DU CENTRE DE RECHERCHE DE L'HÔPITAL LAVAL



Denis Richard

Le docteur **Denis Richard** a été nommé en octobre dernier au poste de directeur du Centre de recherche de l'Hôpital Laval, et succède ainsi au docteur Yvon Cormier. Le docteur Richard a obtenu son doctorat en physiologie à l'Université Laval en 1982. Il a ensuite mené des études postdoctorales à l'Université de Cambridge jusqu'en 1984. Depuis 1984, il est professeur au département de physiologie de l'Université Laval et dirige également le Centre de recherche sur le métabolisme énergétique de l'Université Laval. Les intérêts de recherche du docteur Richard portent sur le rôle du métabolisme énergétique dans l'obésité. ▀

CENTRES DE RECHERCHE

PLANS DE DÉVELOPPEMENT

Tel qu'indiqué dans ses orientations stratégiques 1997-2000, le FRSQ souhaite que les conseils d'administration des centres désignés, les CHU (Centre hospitalier universitaire), IU (Institut universitaire) et CAU (Centre affilié universitaire), se dotent d'une politique de soutien et de développement de la recherche. Soutenu par cette politique au caractère permanent, qui couvre l'ensemble des activités de recherche de l'établissement, le centre ou l'institut de recherche logé au sein de cet établissement doit, pour sa part, et à la demande du FRSQ, élaborer un **plan de développement** d'une durée de quatre ans. Ce plan reconnaît les axes prioritaires de recherche et leurs thèmes respectifs, en concertation étroite avec l'université à laquelle le centre est affilié. Les plans de développement des centres de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine et de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ont été acceptés récemment par le conseil d'administration du FRSQ. Leurs grandes lignes sont présentées ci-après.



Le Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, CHU Mère-Enfant du Québec

Inscrite dans les priorités institutionnelles de l'Université de Montréal et ministérielles du ministère de la Santé et des Services sociaux, la mission de l'hôpital Sainte-Justine, Centre Mère-Enfant, est de développer les connaissances en santé de la mère, de l'enfant et de l'adolescent; de stimuler et de créer un environnement favorable à la recherche, d'assurer la formation des scientifiques, de transmettre les nouvelles connaissances et promouvoir leur utilisation ainsi que leur diffusion à la communauté scientifique et à tous les professionnels de la santé.

Le but ultime est la préservation et l'amélioration de la santé grâce à la mise en pratique des résultats de travaux de recherches fondamentales, cliniques, épidémiologiques et évaluatives. Les activités du Centre de recherche se regroupent sous six thèmes, décrits ci-dessous.



1 DÉVELOPPEMENT ET CROISSANCE FŒTALE

Les extrêmes de la croissance du fœtus, qu'ils soient dans l'excès ou la déficience, sont communs. Les syndromes d'excès de croissance sont associés aux naissances difficiles, à la morbidité fœtale et aux tumeurs du fœtus alors que les syndromes de déficience de croissance sont non seulement associés à la morbidité néonatale mais également à la morbidité à long terme, notamment aux anomalies cognitives, au retard de la croissance postnatale, au diabète non insulino-dépendant et aux troubles cardiovasculaires.

Le thème comprend deux axes de recherche majeurs: le contrôle génétique, épigénétique, hormonal et vasculaire de la croissance fœtale et placentaire; l'oxygénation et la peroxydation au cours du développement pré- et postnatal. Il regroupe des biologistes cellulaire et moléculaire, des biochimistes, des physiologistes, épidémiologistes et pharmacologues avec des chercheurs cliniciens de plusieurs services tels

ceux de l'obstétrique et gynécologie, l'endocrinologie, la néonatalogie, la pathologie la cardiologie, l'ophtalmologie et l'hématologie. Les groupes de patients visés dans cet axe incluent les mères et leurs enfants affectés par: un retard de croissance intra-utérin ou une macrosomie, y compris les enfants de mère diabétique; une hémorragie cérébrale intraventriculaire ou une leucomalacie périventriculaire, deux conditions considérées comme contribuant de manière importante à la paralysie cérébrale; par une rétinopathie de prématuré, cause principale de la cécité chez le nourrisson; et une bronchodysplasie pulmonaire, une condition qui prédispose aux séquelles graves de l'immaturité. Tous ces problèmes cliniques ont un impact important au plan économique et social. Dans ce contexte, le but à court terme est de clarifier la physiopathologie de ces conditions; ceux à long terme visent l'amélioration du traitement et les stratégies de prévention.

Responsable: Dr Sylvain Chemtob

2 NEUROBIOLOGIE DÉVELOPPEMENTALE

Le développement du système nerveux est complexe et les maladies affectant son fonctionnement sont nombreuses. Ce thème comprend l'étude des mécanismes et des facteurs génétiques et épigénétiques impliqués dans le développement normal et anormal de ce système. Les pathologies peuvent se présenter non seulement tôt au cours du développement intra-utérin, dans la période péri- ou néonatale, mais aussi en période pré- ou post-puberté. Elles revêtent une importance certaine étant donné leur pré-

valence et leur impact au niveau socio-affectif. Ce thème regroupe des experts en neurobiologie, psychiatrie, génétique, biologie cellulaire et moléculaire, neurologie et pharmacologie. Ils se concentrent sur quatre axes: l'hyperactivité, caractérisée par l'inattention, l'impulsivité et le caractère désorganisé de l'activité motrice et, le Syndrome de Tourette, beaucoup plus rare, mais fréquemment précédé par ou associé à l'hyperactivité, qui justifie leur étude conjointe; l'épilepsie, maladie chronique qui affecte les individus durant leurs années productives et qui, tout comme le diabète et l'asthme, est associée à la pire qualité de vie surtout chez les enfants souffrant d'épilepsie réfractaire associée à une régression dans le développement psychomoteur; les tumeurs neuronales en particulier le médulloblastome, la tumeur la plus commune et la plus agressive chez l'enfant; les anomalies de l'unité motrice qui peuvent être dues à une atteinte du cerveau, du cervelet et des voies spino-cérébelleuses dont les amyotrophies spinales, les polyneuropathies, la myasthénie grave, la dystrophie musculaire de Duchenne en sont des exemples.

Responsable: Dre Louise Simard

3 NUTRITION, MÉTABOLISME ET GÉNÉTIQUE

Ce thème a pour objectif le diagnostic et le traitement des maladies métaboliques, nutritionnelles ou génétiques ainsi que l'étude des causes et des mécanismes qui leur sont associés. Il regroupe des biologistes cellulaires et moléculaires, des biochimistes, des généticiens, des gastroentérologues, des hépatologues, des spécialistes des soins

Directeur: Dr Emile Levy

Pour information:
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, chemin
Côte Sainte-Catherine
Montréal, Qc
H3T 1C5

Tél. (514) 345-4691
Télec. (514) 345-4801

intensifs et des endocrinologues. Il est orienté vers la compréhension de maladies monogéniques et polygéniques telles que la Rétention des Chylomicrons, la fibrose kystique du pancréas, le diabète et l'obésité ainsi que vers l'identification de facteurs qui prédisposent à l'athérosclérose. Ces maladies ont une morbidité importante et sont une cause de décès prématuré à l'âge adulte. Il est divisé en quatre axes majeurs: les études portant sur l'absorption et le

métabolisme des lipides complexes par l'intestin et le foie; le diagnostic moléculaire des maladies de surcharge lysosomiales, l'étude du métabolisme énergétique dans les maladies septiques de l'enfant, et les malformations, souvent d'origine génétique, qui sont les causes les plus fréquentes de décès durant la première semaine de vie.

Responsable: Dr Grant Mitchell

4 DÉVELOPPEMENT ET FONCTIONS IMMUNITAIRES

Les chercheurs et les cliniciens de ce thème visent à améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans les différentes pathologies dans lesquelles le système immunitaire est compromis. L'équipe est composée d'immunologues, virologues, gastroentérologues, hépatologues, pneumologues et intensivistes. Quatre axes sont explorés: 1) l'appareil digestif avec les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque, les allergies alimentaires, les entérites, les colites et l'hépatite auto-immune qui, prises dans leur ensemble, représentent une prévalence considérable dans la population pédiatrique; 2) les voies respiratoires avec l'asthme comme sujet central. Selon les données épidémiologiques, cette condition, qui à l'heure actuelle, affecte 10% de la population pédiatrique, est en progression chez les enfants; 3) la pathogenèse des virus herpès chez les enfants immuno-supprimés. Cet axe est particulièrement important dans le contexte d'un Centre pédiatrique ultra-spécialisé responsable d'un programme de greffes imposant. Il vise une amélioration du diagnostic précoce de ces infections ainsi qu'un approfondissement de la compréhension des mécanismes de pathogenèse des virus immunosuppressifs; 4) la transmission verticale du sida. Là, les recherches sont centrées sur la connaissance de l'histoire naturelle du VIH de la femme, de la femme enceinte et l'enfant ainsi que sur les facteurs maternels, immunologiques et viraux associés à la transmission de la mère à l'enfant.

Responsable: Dr Ernest Seidman

Centre de recherche de l'hôpital Sainte-Justine

1998-1999*	
CHERCHEURS	
Nombre de chercheurs	166
Nombre de chercheurs-boursiers**	17
Nombre d'équivalents plein temps	36.193
ÉTUDIANTS	
Nombre aux 2 ^e et 3 ^e cycles	115
Nombre au post 3 ^e cycle	30
TOTAL	145
Nombre d'étudiants-boursiers**	13
OCTROIS D'ORGANISMES SUBVENTIONNAIRES RECONNUS	
Subventions	1 024 013 \$
Bourses	3 594 052 \$
TOTAL	4 618 065 \$
PUBLICATIONS	
Nombre d'articles (comité de lecture)	196
Nombre d'articles (sans comité de lecture)	57
Nombre de chapitres/volumes	25
TOTAL	278

* Ces données colligées en novembre 1998 sont incomplètes.

** D'organismes subventionnaires reconnus par le FRSQ.



5 FACTEURS GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX LIÉS AU DÉVELOPPEMENT DU CANCER

Ce thème regroupe trois axes de recherche dont les objectifs primordiaux sont la mise au point de nouveaux outils de diagnostic et l'amélioration des stratégies thérapeutiques contre le cancer de l'enfant. Ils sont basés sur l'hypothèse de la susceptibilité génétique au cancer, étudiée par des biochimistes, généticiens, hémato-oncologues, épidémiologistes, pharmacologues et endocrinologues. Le but du premier axe est d'identifier les composantes génétiques capables d'expliquer la variabilité du risque qu'a un enfant de développer un cancer induit par des facteurs externes. Le but du deuxième est, basé sur les données génétiques, de développer des programmes de traitement adapté à chaque individu. Pour répondre à leurs questions, les membres du groupe font appel aux notions de l'épidémiologie génétique (fréquence au niveau de la population) et pharmacogénétique (modification de la capacité de métaboliser les carcinogènes). Ces études mèneront à des programmes de prévention et d'intervention afin de diminuer l'incidence du cancer. Le but du troisième est d'explorer les mécanismes de la progression de diffusion des tumeurs par le processus de la néovascularisation (angiogénèse). Les résultats seront appliqués au développement de nouvelles formes de thérapies basées sur la répression de l'étalement du lit vasculaire.

Responsable: Dr Damien Labuda

6 DÉFORMATIONS SQUELETTIQUES ET SCIENCES DU MOUVEMENT

L'équipe thématique concentre ses activités de recherche sur les déformations du squelette axial, dont la scoliose idiopathique de l'adolescence représente le thème prioritaire. Alors que chez l'adulte les maladies dégénératives telle que l'ostéoarthrose représentent le problème médical le plus important, la scoliose représente la déformation la plus importante en terme de fréquence et de morbidité affectant 2 à 3% de la population adolescente. De cette population, 10 à 20% des patients ont besoin d'un traitement médical ou chirurgical, lourd de conséquences aux plans physique et psychologique. L'objectif de l'équipe (composée d'orthopédistes, ingénieurs de la Polytechnique et experts d'évaluation) est de caractériser et quantifier les déformations musculo-squelettiques de l'enfant à l'aide d'études cliniques biomécaniques et de biomatériaux afin d'améliorer le traitement médical et chirurgical. Il se concentre sur

l'amélioration du traitement par orthèse thoracolombosacrée 1) en développant des orthèses par reconstruction virtuelle de la colonne en 3-D, donnant ainsi au clinicien une compréhension tridimensionnelle du phénomène scoliotique, 2) en améliorant le traitement chirurgical en développant des techniques d'assistance chirurgicale par ordinateur permettant au chirurgien de mieux visualiser et de documenter la correction opératoire, et 3) en développant des outils de mesures pronostiques de l'évolution de la scoliose.

Responsable: Dr Hubert Labelle

7 RECHERCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ÉVALUATIVE ET PSYCHOSOCIALE

L'orientation de recherche de plusieurs chercheurs ne correspond pas aux thématiques ci-dessus mentionnées. C'est dans cet esprit qu'a été créé cet axe de recherche additionnel pour regrouper les travaux provenant de plusieurs disciplines.



Le Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Le Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a pour mission de développer la recherche clinique, évaluative, épidémiologique et fondamentale dans les axes prioritaires de développement retenus, en harmonie avec les secteurs cliniques d'excellence de l'hôpital, de favoriser le transfert des connaissances et des nouvelles technologies vers le milieu clinique, d'offrir la meilleure formation possible aux professionnels et chercheurs en santé, dans un environnement de qualité et en s'appuyant sur des ressources adéquates. Officiellement désigné à titre de Centre affilié universitaire, le Centre de recherche se distingue par son approche multidisciplinaire et par sa collaboration avec plusieurs départements de sciences fondamentales de l'Université de Montréal et d'autres centres de recherche. Le Centre a développé cinq grands axes de recherche: les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales, les maladies respiratoires, la neurobiologie psychiatrique et les troubles du sommeil, et la traumatologie, ce dernier constituant un nouvel axe en développement.

1 MALADIES CARDIOVASCULAIRES

L'axe de recherche sur les maladies cardiovasculaires regroupe des experts en génie biomédical, des chercheurs fondamentalistes et cliniciens issus de diverses facultés et universités qui ont deux principaux pôles d'intérêt: l'électrophysiologie cardiaque et le système nerveux autonome. Les chercheurs appliquent les développements technologiques les plus récents à l'étude des arythmies, des syndromes coronariens aigus et à la régulation cardiovasculaire, dont l'hypertension artérielle.

Responsables: Drs René Cardinal et Jacques de Champlain



2 MALADIES RÉNALES

Le thème principal de cet axe de recherche est la génétique moléculaire des maladies rénales. Ce laboratoire constitue le centre de référence mondial des diabètes insipides néphrogéniques congénitaux (diabète le plus souvent secondaires à des pertes de fonction du récepteur V2 de la vasopressine). D'autres travaux portent également sur la génétique de la polykystose rénale

ainsi que sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique.

Responsable: Dr Daniel Bichet

3 MALADIES RESPIRATOIRES

Les recherches sur les maladies respiratoires portent en grande partie sur l'asthme professionnel de même que sur l'asthme en général. Les

Directeur:

Dr L. Conrad Pelletier

Pour information:

*Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal*

5400 boul. Gouin Ouest

H4J-1C5

Montréal (Québec)

Tél. (514) 338-2172

Télec. (514) 338-2694

travaux sont principalement de nature clinique appliquée et, plus récemment, épidémiologique. Les maladies pulmonaires obstructives chroniques ainsi que les apnées du sommeil font également l'objet d'études. Les chercheurs ont développé une expertise dans le domaine des mécanismes d'expectoration qui devrait permettre, entre autres, de mettre au point de nouvelles approches dans l'étude cellulaire des médiateurs de l'inflammation bronchique.

Responsable: Dr Jean-Luc Malo

4 NEUROBIOLOGIE PSYCHIATRIQUE, TROUBLES DU SOMMEIL ET CHRONOBIOLOGIE

Cet axe comprend deux thèmes de recherche: la recherche fondamentale et la recherche clinique. Les travaux de recherche fondamentale portent sur l'étude des différents neurotransmetteurs, notamment la dopamine et l'acétylcholine, impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil. D'autres projets ont trait aux modifications du sommeil dans un modèle expérimental de la dépression, le rat bulbectomisé. En ce qui a trait aux travaux de recherche clinique, ils portent sur une variété de sujets: le diagnostic et la génétique des impatiences musculaires des membres inférieurs, les troubles cognitifs et comportementaux liés au syndrome d'apnée du sommeil, l'étude électrophysiologique et pharmacologique du bruxisme, la physiopathologie et le traitement des cauchemars, et le rôle du rythme circadien dans la régulation du sommeil et de la vigilance.

Responsable: Dr Jacques Montplaisir

Centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

1998-1999*	
CHERCHEURS	
Nombre de chercheurs	44
Nombre de chercheurs-boursiers**	8
Nombre d'équivalents plein temps	21.781
ÉTUDIANTS	
Nombre aux 2 ^e et 3 ^e cycles	67
Nombre au post 3 ^e cycle	9
TOTAL	76
Nombre d'étudiants-boursiers**	9
OCTROIS D'ORGANISMES SUBVENTIONNAIRES RECONNUS	
Subventions	1 787 872 \$
Bourses	520 756 \$
TOTAL	2 308 628 \$
PUBLICATIONS	
Nombre d'articles (comité de lecture)	97
Nombre d'articles (sans comité de lecture)	1
Nombre de chapitres/volumes	44
TOTAL	142

* Ces données, tirées du registre des centres, ont été validées en avril 1999.

** D'organismes subventionnaires reconnus par le FRSQ.

5 TRAUMATOLOGIE

La traumatologie constitue un nouvel axe prioritaire du Centre de recherche. Depuis 1992, l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a d'ailleurs été désigné Centre de soins tertiaires de traumatologie pour Montréal et l'Ouest du Québec. Les travaux de cet axe seront de nature clinique, évaluative, épidémiologique, opérationnelle et fondamentale. Les grands thèmes abordés toucheront la

gestion de la traumatologie, l'évaluation des soins et des résultats immédiats et à long terme, l'évaluation des processus de réadaptation et la problématique de la réinsertion sociale après divers traumatismes et en particulier à la suite de blessures médullaires graves et de traumatismes cranio-cérébraux.

Responsable: Dr John Sampalis

PORTRAIT DES NOUVEAUX CHERCHEURS- BOURSIERS 1999-2000

DEUXIÈME ET DERNIER VOLET

Chronique préparée par
Michelle Dubuc, conseillère en
communication scientifique, FRSQ

Voici le deuxième et dernier volet d'une chronique sur les nouveaux chercheurs-boursiers juniors I qui ont obtenu une bourse du FRSQ en 1999-2000. Rappelons que ces bourses, d'une durée maximale de quatre ans, sont remises sur concours après évaluation par des comités de pairs. Après ces quatre années, les chercheurs peuvent concourir afin d'obtenir une bourse de chercheur junior II (quatre ans), puis de chercheur senior (quatre ans).

CHERCHEURS-BOURSIERS



FLORIN AMZICA

**Chercheur-boursier
Junior I**

Ph.D. Neurobiologie
1995

Département
de physiologie
Université Laval
Tél. (418) 656-3347
florin.amzica@phs.ulaval.ca

SOMMEIL ET CELLULES GLIALES

Les cellules gliales du cortex cérébral participent à plusieurs fonctions dont la régulation de l'environnement extracellulaire, la libération de neurotransmetteurs et le développement et la régénérescence des neurones. Des études récentes suggèrent que ces cellules possèdent les récepteurs de certains neurotransmetteurs et qu'elles pourraient libérer des messagers dans l'espace extracellulaire. De plus, des réseaux de jonctions communicantes entre les cellules gliales ou entre cellules gliales et neurones favorisent la propagation rapide de molécules et d'ions entre les cellules.

Le docteur Florin Amzica étudie le dialogue neurone-cellule gliale sur la base d'interactions électrochimiques générées durant un comportement oscillatoire spontané. Ces études sont réalisées sur des préparations *in vivo*. Le docteur Amzica tentera d'intégrer les connaissances acquises sur les coupes et sur les cultures cellulaires avec les interactions mesurées entre les cellules gliales et les neurones dans le cerveau intact chez l'animal. Il étudiera les oscillations normales et paroxystiques du sommeil. Les expériences préliminaires du chercheur suggèrent que les cellules gliales jouent un rôle actif dans les activités oscillatoires du cerveau. Le docteur Amzica ten-

tera notamment de répondre aux questions suivantes: 1) Comment les cellules gliales se comportent-elles durant les activités électroencéphalographiques normales? Jouent-elles un rôle dans le déclenchement des oscillations lentes? Les cellules gliales sont-elles affectées uniquement par les activités hypersynchrones? Ces travaux de nature fondamentale devraient permettre d'améliorer nos connaissances des mécanismes oscillatoires du sommeil et de l'épilepsie.



STEWART ERNEST DALY

**Chercheur-boursier
Junior I**

Ph.D. Biochimie 1993

CUSM – Hôpital
général de Montréal
Tél. (514) 937-6011,
poste 4502
czdy@musica.mcgill.ca

LE RÔLE DES PROTÉINES DE TRANSPORT DU CUIVRE

Présent à l'état de traces, le cuivre est un élément indispensable au bon fonctionnement de plusieurs enzymes. Des mécanismes doivent donc exister pour assurer le transport efficace de ce métal dans les cellules. Dans les maladies de Wilson et de Menkes, l'homéostasie du cuivre se dérègle et cause des dommages au foie, au rein et au cerveau. Les protéines soupçonnées de faire défaut dans ces maladies constituent les premières protéines de transport des métaux lourds identifiées chez les mammifères et montrent une similarité avec un nombre de protéines bactériennes liées aux métaux lourds. Les gènes candidats de deux ATPases transporteuses de cuivre

ont récemment été identifiés et sont mutés dans les maladies de Menkes et de Wilson. Les protéines de ces gènes montrent un degré élevé d'homologie avec d'autres ATPases de type P transporteuses de métaux lourds.

Le docteur Stewart Daly effectuera des analyses cinétiques et fonctionnelles détaillées de ces ATPases transporteuses de cuivre. Ces travaux permettront de mieux comprendre la base moléculaire qui sous-tend l'homéostasie cellulaire des métaux lourds dans des conditions physiologiques et pathophysiologiques.

	MICHEL DORVAL Chercheur-boursier Junior 1 M.Ps. Psychologie 1986 Ph.D. Épidémiologie 1997 Département de médecine sociale et préventive Université Laval Tél. (418) 687-8047 michel.dorval@gre.ulaval.ca
--	--

TESTS GÉNÉTIQUES DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN: ASPECTS PSYCHOSOCIAUX

On estime que de 5 à 10% des cancers du sein seraient dus à une prédisposition génétique. Depuis la découverte récente des gènes BRCA1 et BRCA2, il est maintenant possible d'identifier chez certaines familles à risque élevé les individus porteurs d'une mutation les prédisposant au cancer du sein et à certains autres cancers. Les bénéfices potentiels de ces tests sont à la fois médicaux et psychosociaux. Un premier bénéfice possible est la réduction de la mortalité par cancer si les individus ayant une prédisposition génétique accrue adoptent précocement et fréquemment des comportements de surveillance et de prévention du

cancer. Un autre bénéfice potentiel de ces tests est la possibilité de réduire, surtout chez les non-porteurs, l'anxiété associée au fait d'avoir une histoire familiale de cancer et ainsi d'améliorer leur qualité de vie. Les tests génétiques de prédisposition au cancer du sein ne peuvent être bénéfiques que dans la mesure où l'information obtenue se traduit par des comportements de prévention et de surveillance efficaces et n'entraîne pas de séquelles psychosociales. À ce jour cependant, on connaît très peu les répercussions psychosociales associées à ces tests génétiques.

Le programme de recherche du docteur Michel Dorval vise à documenter les effets psychosociaux et comportementaux des tests génétiques de prédisposition au cancer du sein (BRCA1/2) dans le but d'identifier les conditions susceptibles d'optimiser les bénéfices potentiels de ces tests tout en minimisant les risques pour les patientes et leurs familles. Pour atteindre ces objectifs, le docteur Dorval réalise quatre études. La première évalue la qualité de vie et les comportements de surveillance et de prévention du cancer avant la divulgation des résultats, puis 1 et 12 mois après leur divulgation. La deuxième étude a pour objectif de comparer la qualité de vie et les comportements de prévention et de surveillance du cancer de personnes ayant subi un test génétique à ceux d'un groupe témoin du même âge. La troisième étude vise à décrire comment les personnes confrontées à un résultat de test génétique non-concluant interprètent ce résultat et comment l'incertitude qui en découle affecte leur qualité de vie et leurs comportements de surveillance et de prévention du cancer. Dans le cadre de la dernière étude, le docteur Dorval collabore avec un groupe de chercheurs américains à un essai

clinique randomisé visant à comparer les effets psychosociaux de deux modalités de conseil génétique.

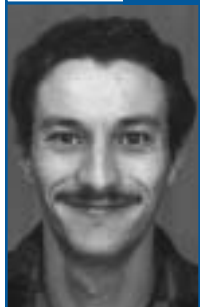
	CARLO FALLONE Chercheur-boursier clinicien Junior 1 M.D. 1988 M.D. Gastroentérologie 1993 CUSM - Hôpital Royal Victoria Tél. (514) 843-1616 cfallone@lan1.molonc.mcgill.ca
---	--

HELICOBACTER PYLORI ET MALADIES GASTROINTESTINALES AU QUÉBEC

On estime qu'environ 40 % de la population nord-américaine est infectée par *Helicobacter pylori*, une bactérie dont on connaît maintenant le rôle dans l'ulcère d'estomac et dans certains cancers gastriques. Toutefois, son rôle dans la dyspepsie fonctionnelle est controversé et la majorité des individus infectés demeurent asymptomatiques. Malgré ceci, il est recommandé de traiter cette infection en première ligne chez les patients avec des symptômes de dyspepsie, ce qui a pour conséquence d'augmenter le traitement de *H. pylori*: cette tendance a fait surgir des préoccupations quant aux effets négatifs potentiels liés au traitement de cette infection.

L'objectif global du docteur Carlo Fallone a pour but de découvrir les maladies liées à *H. pylori* afin de déterminer les facteurs pronostiques qui permettent de prédire quels sont les individus qui développeront une maladie et dans quelle mesure l'infection à *H. pylori* exerce un effet bénéfique. Ainsi, le docteur Fallone testera l'hypothèse selon laquelle *H. pylori* protégerait l'organisme contre les reflux gastro-

œsophagiens. Dans le cadre de ce projet, il évaluera les symptômes et la qualité de vie et il effectuera des mesures de pH sur 24 heures auprès de patients traités ou non pour cette infection après 7 jours, 1 mois, 6 mois et 12 mois. Cette étude s'avère particulièrement pertinente puisqu'on assiste à une éradication croissante de la bactérie *H. pylori*.



FRANÇOIS GUILLEM

Chercheur-boursier Junior 1
Ph.D. Sciences cognitives 1996

Centre de recherche Fernand-Seguin
Tél. (514) 251-4015, poste 3511
fguillem@crfs.umontreal.ca

TROUBLES COGNITIFS DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Tous les patients souffrant de schizophrénie ne présentent pas les mêmes troubles neuropsychologiques et de nombreuses études montrent que des troubles neuropsychologiques spécifiques sont associés à des groupes de symptômes ou dimensions cliniques particulières. Ces associations suggèrent que les profils cognitifs et cliniques correspondent à des altérations fonctionnelles au niveau de différents systèmes cérébraux. De la même façon, la variation dans la réponse des patients aux différents traitements montre la diversité des processus physiopathologiques à l'origine des différentes dimensions de la maladie.

Les travaux du docteur François Guillem ont pour objectif de connaître précisément les troubles neurocognitifs qui sont associés aux différentes dimensions cliniques de la schizophrénie. Les résultats de ces travaux pourraient fournir des

indices sur l'état fonctionnel des systèmes cérébraux impliqués et ceux qui sont susceptibles d'être la cible du traitement le plus approprié.

Le projet du docteur Guillem sera mené auprès de 60 patients schizophrènes qui participeront à une série d'évaluations durant deux jours. Ils seront soumis à une évaluation clinique, on évaluera leur fonctionnement neurocognitif à partir de l'enregistrement de potentiels cognitifs lors d'une tâche de mémoire et ils seront également soumis à une batterie de tests classiques. Les données seront analysées pour l'ensemble des patients de manière à établir des liens entre les données cliniques et les indices neurocognitifs. Puis les patients seront séparés en sous-groupes selon le type de neuroleptique qu'ils auront pris de façon à déterminer l'influence du traitement sur les indices neurocognitifs.



SIMON LABBÉ

Chercheur-boursier Junior 1
Ph.D. Biologie cellulaire et moléculaire 1995

Département de biochimie Université de Sherbrooke
Tél. (819) 564-5460
slabbé@courrier.usherb.ca

MIEUX COMPRENDRE LA RÉGULATION DU TRANSPORT DU CUIVRE ET DU FER

Plusieurs métaux sont indispensables au bon fonctionnement de nos cellules. Le cuivre et le fer sont des cofacteurs essentiels à de nombreuses réactions enzymatiques qui, elles, sont requises au déroulement de processus vitaux comme la biosynthèse de l'ADN, le transport des électrons ou encore, le rejet des dérivés oxygénés. Le mauvais fonc-

tionnement des voies métaboliques du cuivre et du fer est à l'origine de maladies telles que les maladies de Menkes et de Wilson et de l'ataxie de Friedreich.

Le docteur Simon Labbé a récemment isolé un gène appelé *cuf1+* qui code pour un facteur responsable du contrôle de l'expression génique de protéines impliquées dans le métabolisme du cuivre et du fer chez la levure *Schizosaccharomyces pombe*. Comme cette dernière partage de nombreux traits avec les cellules de mammifères, son étude pourrait fournir des informations sur les mécanismes homéostatiques du cuivre et du fer applicables chez l'humain. Les travaux du docteur Labbé ont notamment pour objectifs d'identifier le rôle global et les propriétés spécifiques de la protéine Cuf1⁺ ainsi que de découvrir et de caractériser les gènes qui sont régulés par cette protéine.



MARIE-FRANCE LANGLOIS

Chercheuse-boursière clinicienne Junior 1
M.D. 1990
M.D. Endocrinologie et métabolisme 1995

Service d'endocrinologie Université de Sherbrooke
Tél. (819) 564-5223
mflanglois@courrier.usherb.ca

HORMONES THYROÏDIENNES ET RÉGULATION HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

La docteure Marie-France Langlois a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui participent à la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les hormones thyroïdiennes. Bien que plusieurs recherches aient porté sur les gènes dont la transcription est activée en présence d'hormones thy-

roïdiennes, très peu de chercheurs consacrent leurs efforts aux gènes régulés négativement par la T_3 . Le projet de la docteure Langlois consiste en une évaluation détaillée de l'inhibition des gènes hypothalamiques et hypophysaires par les hormones thyroïdiennes.

Le programme de recherche de la docteure Langlois comporte trois objectifs: 1) l'exploration des mécanismes du rôle de l'isoforme du récepteur des hormones thyroïdiennes TR β 2 ainsi que les interactions de cette dernière avec les cofacteurs nucléaires dans la régulation négative par la T_3 , 2) la détermination du rôle du récepteur de l'acide 9-cis rétinolique (RXR) dans la régulation négative par la T_3 , et 3) la comparaison des effets d'un analogue naturel des hormones thyroïdiennes (l'acide triiodothyroacétique ou Triac) à ceux de la T_3 .

Les études de la docteure Langlois devraient permettre de mieux comprendre la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la régulation de cet axe.



HERVÉ LE MOUAL

Chercheur-boursier Junior 1
Ph.D. Biochimie 1993

Département de pharmacologie Université de Sherbrooke
Tél. (819) 820-6856
hervé.lemoual@courrier.usherb.ca

Vers de nouveaux antibiotiques

Les récepteurs localisés sur la membrane cellulaire détectent l'information présente à l'extérieur de la cellule sous forme de messagers

spécifiques et transmettent un signal à travers la membrane plasmique. À l'intérieur de la cellule, ce signal initie une ou plusieurs voies de signalisation qui vont induire une réponse biologique. Le mécanisme moléculaire de transmission du signal à travers la membrane plasmique est encore mal connu.

Le docteur Hervé Le Moual a pour but de comprendre les bases moléculaires de la transduction des signaux extracellulaires à travers la membrane. Pour ce faire, il étudie les récepteurs bactériens dont le domaine cytoplasmique comporte une activité histidine kinase. Ces récepteurs font partie de la famille des systèmes à deux composants et sont présents à la surface de la cellule sous forme de dimères. Lorsqu'ils sont activés par la fixation d'un ligand spécifique au domaine extracellulaire, certains de ces récepteurs induisent l'expression de gènes codant pour des facteurs de virulence. Selon l'hypothèse du docteur Le Moual, la transduction du signal par les récepteurs comportant une activité histidine kinase est un processus à deux étapes: 1) la fixation du ligand au domaine extracellulaire du récepteur induit un changement de conformation transmis au domaine cytoplasmique à travers la membrane plasmique et 2) ce changement de conformation, qui permet l'interaction latérale des récepteurs, va conduire au regroupement des récepteurs à la surface de la cellule.

Ce projet devrait permettre l'identification de petites molécules capables d'inactiver le récepteur en bloquant la transduction du signal à travers la membrane. Ces molécules seraient les premiers membres d'une nouvelle famille d'antibiotiques. Le développement rapide de nouveaux agents antibactériens est devenu

nécessaire à cause de l'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques connus.



MARCO LEYTON

Chercheur-boursier Junior 1
Ph.D. Psychologie 1991

Département de psychiatrie Université McGill
Tél. (514) 398-5804
cyje@musica.mcgill.ca

Dopamine et toxicomanie

Les travaux de recherche chez l'animal suggèrent que la dépendance aux drogues est liée à une augmentation de la neurotransmission dopaminergique. Chez l'humain, par contre, le lien entre dopamine et dépendance aux drogues n'a pas été aussi clairement démontré. L'objectif du docteur Marco Leyton est donc de découvrir le rôle exact de la dopamine dans le phénomène de dépendance aux drogues chez l'humain ainsi que dans les facettes touchant l'appétit, la récompense et le renforcement de l'usage de drogues.

Le docteur Leyton a mis au point une nouvelle méthode pour évaluer le rôle de la dopamine dans la dépendance aux drogues. Elle consiste à faire ingérer aux sujets un mélange d'acides aminés ne contenant aucun précurseur de la dopamine (phénylalanine ou tyrosine). L'ingestion de ce mélange a pour effet de diminuer la synthèse de dopamine. À l'aide de cette méthode, le chercheur effectuera deux études dans lesquelles les sujets ingéreront le mélange sans précurseurs de la dopamine, le même mélange plus de la L-dopa (le précurseur de la

dopamine) et un mélange témoin contenant les deux acides aminés.

Après l'ingestion des mélanges, on administrera des amphétamines aux volontaires sains dans le cadre de la première étude, tandis que dans la seconde étude les fumeurs seront autorisés à fumer. Les résultats de ces études devraient permettre de distinguer le rôle de la dopamine dans l'appétit, la récompense et le renforcement dans l'usage de drogues. Si la dopamine n'était pas impliquée dans l'appétit et dans le renforcement, malgré toutes les évidences des recherches animales, il ne serait peut-être pas approprié de cibler ce neurotransmetteur dans le traitement de la dépendance aux drogues.



PATRICK MCDONALD

Chercheur-boursier Junior 1
Ph.D. Microbiologie-Immunologie 1993

Centre de recherche clinique CUSE-Site Fleurimont
Tél. (819) 346-1110, poste 14849
patrick.mcdonald@courrier.usherb.ca

CHÉMOKINES ET NEUTROPHILES

Les réactions inflammatoires débute généralement par une infiltration massive du site de l'inflammation par les neutrophiles. Ceux-ci jouent un rôle clé dans la défense de l'organisme, eu égard à leur faculté d'ingérer divers agents pathogènes et autres corps étrangers. En outre, on reconnaît depuis quelques années aux neutrophiles la capacité d'exprimer une panoplie de gènes dont les produits exercent un impact décisif

sur les réponses inflammatoire et immunitaire. Les neutrophiles sécrètent notamment des cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-12) et des chémokines (IL-8, Mip-1 α , IP-10). Ces trois chémokines sont respectivement chimiotactiques pour les granulocytes, les monocytes et les lymphocytes, ce qui suggère que les neutrophiles participent activement au recrutement séquentiel de diverses populations leucocytaires aux sites inflammatoires.

Le docteur McDonald s'est donné pour but d'étudier les mécanismes moléculaires régissant l'expression des gènes codant pour les chémokines susmentionnées, et en particulier d'élucider les deux questions suivantes: 1) quelles sont, au sein des promoteurs géniques de ces chémokines, les séquences liant des facteurs de transcription chez le neutrophile et 2) parmi ces séquences régulatrices, quelles sont celles qui sont essentielles pour l'induction de l'expression génique des chémokines chez le neutrophile. Les résultats de ces travaux éclairciront un aspect jusqu'à présent inexploré de notre connaissance des processus inflammatoires, et pourraient offrir de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de maladies inflammatoires impliquant une forte composante granulocytaire.



ANDREW JOHN MOULAND

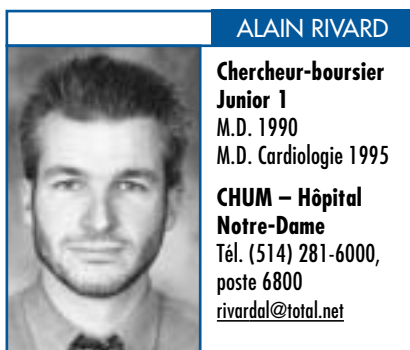
Chercheur-boursier Junior 1
Ph.D. Médecine expérimentale 1993

Département de microbiologie et d'immunologie Université de Montréal
Tél. (514) 343-6111, poste 6866
moulanda@magellan.umontreal.ca

LA PROTÉINE STAUFEN ET L'ENCAPSIDATION DE L'ARN GÉNOMIQUE DU VIH-1

Chez la drosophile, la protéine Staufen a pour fonction de transporter des ARN messagers. L'homologue humain de la Staufen est très similaire mais son rôle chez les mammifères est mal connu. Les travaux du docteur Andrew Mouland suggèrent que la protéine Staufen humaine pourrait servir de cofacteur de la cellule hôte afin de médier le transport et l'encapsidation de l'ARN génomique du VIH. De plus, la sur-expression de la protéine Staufen conduit à la production de particules virales dont l'infektivité est altérée, ce qui suggère que Staufen est impliquée dans l'assemblage et la morphogénèse du VIH-1.

Le chercheur réalisera une série d'études biochimiques et d'études fonctionnelles qui permettront de vérifier son hypothèse. Ces travaux devraient permettre de mieux comprendre le rôle de la protéine Staufen dans le transport et l'encapsidation de l'ARN génomique du VIH. Les résultats devraient révéler des détails sur les protéines qui sont impliquées dans ces processus et contribuer à l'amélioration des connaissances sur les dernières étapes de l'assemblage du VIH-1.



ALAIN RIVARD

**Chercheur-boursier
Junior 1**

M.D. 1990

M.D. Cardiologie 1995

**CHUM – Hôpital
Notre-Dame**

Tél. (514) 281-6000,
poste 6800

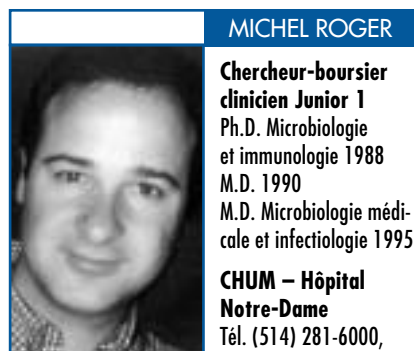
rivardal@total.net

MAPK ET VIEILLISSEMENT VASCULAIRE

Le vieillissement provoque des changements dans le système cardiovasculaire qui sont associés à un risque accru de développer de l'athérosclérose. Toutefois, on connaît très mal les mécanismes liés à l'âge qui causent des dysfonctions cardiovasculaires et une aggravation de l'athérosclérose. Plusieurs évidences suggèrent que la prolifération anormale des cellules musculaires lisses vasculaires contribue à l'athérosclérose et à la resténose. Ceci a été montré chez des rats âgés chez qui on a aussi observé une augmentation de la prolifération de ces cellules et de la formation de lésions néointimales à la suite d'une angioplastie.

Des travaux préliminaires réalisés par le docteur Alain Rivard suggèrent que cette augmentation de la prolifération cellulaire est associée à une augmentation de l'expression de régulateurs positifs de la croissance cellulaire dont cdk2, cycline A et c-fos. On soupçonne les MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) de jouer un rôle dans cette augmentation. En outre, on a récemment découvert que ces kinases étaient induites par différents composés lipidiques et à la suite de dommages artériels causés chez l'animal par angioplastie. Le docteur Rivard cherchera à améliorer nos connaissances du rôle des MAPK dans l'aug-

mentation de la formation néointimale en fonction de l'âge et des dommages artériels. Les trois objectifs du chercheur sont de: 1) étudier la relation entre le vieillissement vasculaire et l'activation des MAPK, 2) évaluer le potentiel de l'hyperlipidémie d'augmenter l'activation des MAPK dans le contexte du vieillissement et 3) utiliser l'inactivation des MAPK comme agent thérapeutique contre l'athérosclérose et la resténose.



MICHEL ROGER

**Chercheur-boursier
clinicien Junior 1**

Ph.D. Microbiologie
et immunologie 1988

M.D. 1990

M.D. Microbiologie médi-
cale et infectiologie 1995

**CHUM – Hôpital
Notre-Dame**

Tél. (514) 281-6000,
poste 5802

michel.roger@ssss.gouv.qc.ca

GÉNÉTIQUE DE L'HÔTE ET INFECTION PAR LE VIH

Le taux de transmission du VIH et la progression clinique de l'infection varient beaucoup entre individus infectés et les facteurs exacts qui les déterminent sont mal connus. Il devient prioritaire d'identifier ces facteurs afin de développer des outils thérapeutiques pour combattre le VIH. L'objectif à long terme du docteur Michel Roger est d'identifier les facteurs génétiques de l'hôte qui influencent l'acquisition d'une infection au VIH ou le taux de progression du SIDA. Pour ce faire, le chercheur réalisera deux projets.

Le premier projet consiste en l'étude de l'influence du complexe génétique humain TCR(*T-cell receptor*) sur la réponse immunitaire primaire à l'infection au VIH-1 chez

les adultes. Cette étude sera effectuée auprès de 100 patients canadiens au stade de la primo-infection. Le second projet déterminera le rôle du gène HLA-G sur la transmission périnatale du VIH-1. Il vérifiera s'il existe un lien entre la concordance des gènes HLA-G de la mère et de l'enfant et la transmission de l'infection par le VIH, et ce au sein d'une grande cohorte composée de mères et d'enfants déjà recrutés au Zimbabwe.

Ces travaux devraient contribuer à améliorer nos connaissances de l'influence des facteurs génétiques de l'hôte sur la transmission du VIH et la progression de l'infection.



SACHIKO SATO

**Chercheuse-boursière
Junior 1**

Ph.D. Sciences pharma-
ceutiques 1994

Centre de recherche
en infectiologie

CHUQ - pavillon CHUL

Tél. (418) 654-2705

[sachiko.sato@crchul.](mailto:sachiko.sato@crchul.ulaval.ca)

ulaval.ca

GALECTINES ET MALADIES INfectieuses

Lorsque les poumons sont infectés par des pneumocoques, les neutrophiles du système sanguin migrent jusqu'aux poumons par un processus d'extravasation et sécrètent certains facteurs qui tuent les organismes pathogènes mais qui peuvent en même temps causer des dommages importants aux tissus pulmonaires. L'extravasation dépend de molécules d'adhésion spécifiques qui médient les interactions entre les neutrophiles et les tissus qu'ils traversent durant le parcours qui les mène au site de l'infection. Mais dans le cas de la pneumonie à pneu-

mocoques, on ne connaît pas l'identité de ces molécules d'adhésion. De récentes études suggèrent que la galectine-3 pourrait jouer un rôle dans la médiation de plusieurs processus d'adhésion entre cellules et activer des réponses immunitaires dans les leucocytes.

Les travaux de la docteure Sachiko Sato ont pour but d'élucider le rôle de la galectine-3 en tant que molécule d'adhésion impliquée dans le recrutement de neutrophiles dans le poumon infecté par *Streptococcus pneumonia*. Pour mener à bien ses recherches, la docteure Sato étudiera le rôle de la galectine-3 dans des systèmes *in vitro* qui reconstituent l'extravasation des neutrophiles dans les alvéoles infectées. Par la suite, la signification biologique de la galectine-3 sera examinée *in vivo* grâce à l'étude d'un modèle de souris infectée et d'un modèle de souris *knock-out* pour le gène de la galectine-3.

Une meilleure compréhension du rôle des molécules d'adhésion dans le processus d'extravasation devrait contribuer à prévenir les dommages et à améliorer le taux de survie des personnes atteintes de pneumonie à pneumocoques.

VICTOR SANDOR
Chercheur-boursier clinicien Junior 1 M.D. 1990 M.D. Médecine interne 1996
Hôpital général juif Tél. (514) 340-8222, poste 4975 vsan@hotmail.com

ÉVALUER DE NOUVEAUX ANTINÉOPLASQUES

Bien que les traitements chimiothérapeutiques du cancer se soient améliorés, bon nombre de patients ne répondent pas aux traitements ou souffrent de récurrence après le traitement initial. C'est pourquoi on tente

toujours de développer de nouveaux médicaments anticancéreux dotés de modes d'action différents.

Les complexes peroxovanadium sont des composés de vanadium chimiquement stables dont les qualités font d'eux des agents antinéoplasiques prometteurs. Ils possèdent la capacité de bloquer l'action des phosphatases au niveau cellulaire, ce qui influence la transduction des signaux cellulaires et la régulation du cycle cellulaire. Le docteur Victor Sandor tentera de vérifier l'hypothèse selon laquelle les propriétés antinéoplasiques potentielles du complexe peroxovanadium seraient attribuables à leur capacité de bloquer le fonctionnement de la famille des phosphatases CDC25. Les recherches du docteur Sandor comportent trois volets: 1) la pharmacodynamique et l'efficacité *in vitro*, 2) la pharmacodynamique et l'efficacité *in vivo*, et 3) la précision du mécanisme d'action.

Si les propriétés antinéoplasiques du complexe peroxovanadium étaient vérifiées, celui-ci pourrait éventuellement faire l'objet d'essais cliniques.

MARIANNE XHIGNESSE

Chercheuse-boursière clinicienne Junior 1 M.D. 1983 M.Sc. Sciences cliniques 1993 CUSE- Site Fleurimont Tél. (819) 346-1110, poste 15130 mxhign01@courrier.usherb.ca

OPTIMISER LA SANTÉ CARDIOVASCULAIRE DES FEMMES

Au Canada, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de morbidité et de mortalité

chez les femmes. Ce n'est toutefois que très récemment que les processus physiopathologiques, le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires ont commencé à faire l'objet d'études spécifiquement orientées vers les femmes ou tout au moins comparatives entre les hommes et les femmes.

Les travaux de la docteure Marianne Xhignesse ont pour objectif l'amélioration de la santé cardiovasculaire des femmes dans une perspective de continuité des soins. Son programme de recherche comporte trois volets: 1) l'intégration de normes d'excellence en pratique clinique concernant la santé cardiovasculaire des femmes et l'optimisation de leur utilisation par les médecins, 2) l'étude des besoins, des facteurs d'implantation et des impacts d'une approche intégrée et interdisciplinaire de soins auprès de femmes atteintes de maladies cardiovasculaires, et 3) des recherches ciblées sur les caractéristiques spécifiques des maladies cardiovasculaires chez les femmes.

Ce programme de recherche améliorera nos connaissances des caractéristiques des maladies cardiovasculaires particulières aux femmes et contribuera à optimiser leur santé cardiovasculaire. ■

LE RÉSEAU SIDA ET MALADIES INFECTIEUSES

par **Michelle Dubuc**, conseillère en communication scientifique, FRSQ

Au tout début des années 80, une personne atteinte du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) avait une espérance de vie d'environ deux ans. Aujourd'hui, un arsenal thérapeutique de près d'une vingtaine d'agents antirétroviraux vient en aide aux personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), si bien que la très grande majorité d'entre elles peut compter vivre beaucoup plus longtemps et en meilleure santé. Si la situation s'est améliorée à ce point, c'est grâce aux travaux de recherche fondamentale, clinique et épidémiologique menés à travers le monde.

LE RÉSEAU SIDA ET MALADIES INFECTIEUSES



Directeur du Réseau:
Rafick-Pierre Sékaly, Ph.D.
Tél. (514) 987-5550
sekalyr@ircm.umontreal.ca

Coordonnatrice du Réseau:
Anne Vassal
Tél. (514) 987-5509
vassala@ircm.umontreal.ca

AXE	RESPONSABLE DE L'AXE	LIEU	TÉLÉPHONE COURRIER ÉLECTRONIQUE
Supra-infrastructure d'évaluation	Gaston Godin	Faculté des sciences infirmières Université Laval	(418) 656-2131, poste 7900 gaston.godin@fsi.ulaval.ca
Vaccins	Michel Alary	CHA-pavillon St-Sacrement	(418) 682-7387 malary@gre.ulaval.ca
Résistance aux antirétroviraux	Éric Cohen	Faculté de médecine Université de Montréal	(514) 343-5967 eric.cohen@umontreal.ca
Hépatite C	Richard Lalonde	Hôpital Royal Victoria / Institut Thoracique de Montréal	(514) 843-2090 richard.lalonde@muhc.mcgill.ca
Reconstitution immunitaire	Paul Jolicoeur	Institut de recherches cliniques de Montréal	(514) 987-5569 jolicop@ircm.umontreal.ca

Le combat n'est toutefois pas encore gagné et les chercheurs continuent de déployer tous leurs efforts pour éradiquer ce fléau. On estime que plus de 30 millions d'individus dans le monde sont infectés par le VIH. La majorité d'entre eux n'ont pas accès aux nouveaux traitements et l'Organisation mondiale de la santé calcule qu'à ceux-ci s'ajoutent environ 16 000 nouveaux cas par jour. La majorité des nouvelles infections atteignent des populations démunies de toutes ressources financières ou de structures comme c'est le cas pour les pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. De plus, malgré l'efficacité des nouveaux traitements, on commence à noter une augmentation des cas de résistance aux médicaments avec un nombre de plus en plus important de patients qui voient leur charge virale rebondir à cause de l'apparition de souches résistantes aux agents antirétroviraux. Par ailleurs, le vaccin préventif tant attendu est loin d'être disponible et demande plusieurs années de recherche et d'efforts conjugués de la communauté scientifique internationale.

Le Québec n'échappe pas au sida; la plus récente vague d'infection frappe maintenant de plein fouet les utilisateurs de drogues injectables, en plus de continuer d'atteindre les populations historiquement à risque. Le Réseau SIDA et maladies infectieuses, réseau thématique québécois soutenu par le FRSQ, regroupe une centaine de chercheurs qui étudient, en multidisciplinarité, les aspects fondamentaux, cliniques, épidémiologiques, éthiques et psychosociaux liés à l'infection par le VIH et au sida. Les chercheurs se consacrent à l'étude de la résistance aux antirétroviraux, à la reconstitution immunitaire, aux vaccins et à l'hépatite C. Pour ce faire, ils ont mis sur pied une série de cohortes de personnes exposées et infectées par le VIH. Ce dossier présente un bref survol de leurs activités de recherche.



DES COHORTES ET DES BANQUES

Le Réseau SIDA et maladies infectieuses a consacré de grands efforts à la mise sur pied d'une série de cohortes de personnes à risque ou infectées par le VIH, de même que des banques de tissus (cellules, plasma). L'ensemble de ces cohortes et de ces banques constitue la cheville ouvrière du Réseau. De multiples données sont recueillies auprès de ces différentes cohortes : échantillons de sang, analyses virologiques et immunologiques, etc.

C'est à partir de toutes ces données que les chercheurs du Réseau peuvent mener à bien leurs travaux sur la résistance du virus aux médicaments, sur la reconstitution immunitaire, sur les vaccins ou sur l'hépatite C. Les principales cohortes mises sur pied par le Réseau sont décrites ci-dessous. Notez que toutes ces cohortes ne sont pas soutenues uniquement par le FRSQ, d'autres organismes subventionnaires, canadiens (PNRDS, CRM, CQCS, etc.) et américain (NIH) les financent également.

1. LA COHORTE OMÉGA

La cohorte Oméga est constituée de plus de 1200 hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes exposés ou infectés par le VIH. Le taux de séroconversion est de l'ordre de 8 par 1000 personnes-années de suivi. L'objectif de cette cohorte est d'estimer l'incidence et la prévalence de l'infection au VIH, d'identifier les facteurs de risque associés à la séroconversion, les cofacteurs de transmission notamment avec l'hépatite C, les changements de comportements et de permettre de développer des outils de prévention adaptés.

2. LA COHORTE DE ST-LUC

La cohorte de St-Luc est composée d'environ 1200 personnes utilisatrices de drogues injectables (UDI) du Centre-ville de Montréal et exposées ou infectées par le VIH. Les objectifs visés par cette cohorte sont essentiellement les mêmes que ceux de la cohorte Oméga. Celle-ci cherche, en plus, à étudier les comportements d'infection avant et après l'annonce de la séroconversion. L'incidence globale de l'infection au VIH dans cette cohorte est de 4,1 par 100 personnes-années.

3. LA COHORTE MÈRES-ENFANTS

La cohorte mères-enfants du Centre maternel et infantile sur le sida, de l'Hôpital Sainte-Justine, est composée de 379 enfants nés de 362 mères infectées par le VIH. De ces enfants, 126 sont infectés par le VIH (dont 60 sont décédés). Quelque 130 femmes ont reçu des agents antirétroviraux durant la grossesse dans le but de prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Cette approche préventive a permis de réduire le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant de près de 90 %. La mise sur pied de cette cohorte et son suivi prospectif ont pour but d'intégrer les volets de la recherche, de l'enseignement et des soins du sida dans une démarche multidisciplinaire afin d'avoir le meilleur impact possible sur la santé et le bien-être de la femme enceinte et de son enfant.

4. LA COHORTE DES JEUNES DE LA RUE

La cohorte des jeunes de la rue regroupe près de 1000 jeunes Montréalais de 14 à 25 ans dont le risque de contracter le VIH et l'hépatite C est très élevé. L'objectif de cette cohorte est d'étudier l'évolution des comportements sexuels et de

consommation d'alcool et de drogues et d'identifier les facteurs associés à cette évolution. La prévalence du VIH à l'entrée dans l'étude est de 1,3 % et l'incidence est de 0,72 par 100 personnes-années. La très grande majorité des sujets devenus infectés par le VIH avaient utilisé des drogues par injection dans les six mois précédant la séroconversion et la plupart d'entre eux avaient aussi eu des comportements sexuels à haut risque. Plus de 45 % des sujets avaient déjà fait l'usage de drogues injectables et le taux d'incidence d'injection de drogues est de 8,5 par 100 personnes-années. Les chercheurs prévoient ajouter un volet sur l'étude de l'épidémiologie de l'hépatite C chez les nouveaux UDI.

Plusieurs autres cohortes seront mises sur pied sous peu. Elles incluent notamment des cohortes d'individus traités n'ayant pas réussi à contrôler la virémie, de patients sous traitement ayant atteint un seuil de non-retour immunologique, d'individus infectés par voie intraveineuse, d'individus infectés ne démontrant aucun symptôme de progression de la maladie et d'individus exposés au virus.

Commentaire Par **Rafick-Pierre Sékaly**, Ph.D., directeur du Réseau Sida et maladies infectieuses

Historique et perspective

Le Réseau FRSQ SIDA/MI, créé en 1994, a pour mission de réunir des chercheurs œuvrant dans la lutte contre le sida et les maladies infectieuses qui lui sont associées, issus de secteurs distincts (sciences sociales et comportementales, épidémiologie, sciences cliniques et sciences fondamentales, notamment) et susciter leur regroupement en équipe selon les axes de recherche. Cette approche multidisciplinaire a été établie depuis la mise sur pied de ce Réseau par la centaine de chercheurs qui le constituent. Pour atteindre ces objectifs, les chercheurs du Réseau par le biais de leur assemblée générale et de leur comité exécutif ont entrepris de:

DÉVELOPPER DES AXES DE RECHERCHE MULTIDISCIPLINAIRES

Étude de la primo-infection - Cette étude a réuni des chercheurs de l'ensemble des secteurs du Réseau autour de cette problématique. Les cohortes de la santé publique permettent de repérer rapidement les personnes en primo-infection, de les diriger vers l'étude; ce qui leur offre la possibilité d'être traités dans des délais courts et d'avoir ainsi un meilleur pronostic. Les chercheurs des sciences cliniques, professionnels en milieu hospitalier ou privé (s'élevant au total à une quarantaine, répartis sur 8 sites cliniques) recrutent également des participants et assurent leur suivi clinique. Les chercheurs fondamentaux, quant à eux, ont permis de faire le jour sur des aspects immunologiques et virologiques de cette étape de l'infection inconnus jusqu'à présent.

Vingt-cinq conférences scientifiques avec des chercheurs québécois, canadiens, américains et européens ont eu lieu afin de faire mieux connaître l'importance du diagnostic précoce de la primo-infection et de l'existence de l'étude. Ces différentes réunions étaient destinées aux médecins et infirmières ainsi qu'aux groupes communautaires œuvrant dans le VIH/SIDA.

Collaboration avec le Centre de Bioéthique Depuis sa création, le Réseau collabore avec le Centre de bioéthique. À plusieurs occasions, le Centre de bioéthique a répondu à des demandes de consultation concernant des questions éthiques relatives à l'étude de la primo-infection, notamment sur les enjeux de la formation médicale, les questions reliées à la confidentialité et au consentement éclairé.

Les réalisations du Centre de bioéthique en collaboration avec le Réseau s'inscrivent dans les préoccupations éthiques de la perspective de recherche développée ici, notamment, les enjeux soulevés par les vaccins, les problèmes d'accès aux soins et services pour les clientèles vulnérables.

DÉVELOPPER DES INFRASTRUCTURES QUI FACILITENT LA RECHERCHE SUR LE SIDA ET LES MALADIES INFECTIEUSES AU QUÉBEC

En plus des banques de données et d'échantillons biologiques qui sont détaillées dans les pages précédentes de ce numéro, les chercheurs du Réseau ont réussi ensemble et souvent grâce aux efforts de coordination du Réseau à obtenir plusieurs subventions de recherche communes, subventions qui démontrent l'efficacité d'une approche multidisciplinaire:

FCAR - Le groupe de chercheurs dirigé par le docteur Éric Cohen, membre du Réseau, inclut 6 chercheurs du réseau. L'octroi a permis d'obtenir six bourses d'étudiants de maîtrise ou de doctorat en plus de certains appareils. Ce groupe a pour objectif principal d'étudier la pathogénèse du VIH tant dans des modèles *in vitro* qu'*in vivo* (humain, souris). Les ressources mises en place par le Réseau du FRSQ ont permis à ce groupe d'atteindre ses objectifs.

Étude de la primo-infection - La phase A de l'étude prioritaire du Réseau entre 1996 et 1998, *Identification des paramètres cliniques virologiques et immunologiques durant la primo-infection*, a permis de générer des fonds et de servir de levier auprès de plusieurs bailleurs de fonds canadiens et américains des secteurs public et privé (CRM, NIH et PMAC).

1. NIH et PMAC: La phase A de l'étude de la primo-infection (financée entièrement par le Réseau du FRSQ) a conduit au développement d'un protocole clinique soumis au NIH et subventionné au montant de 455 000 \$ US par année: *Étude de phase III, ouverte, contrôlée,*

randomisée et multicentrique comparant la tolérance et l'efficacité de la Stavudine, de la Lamivudine et de l'Indinavir avec ou sans Efavirenz et évaluant le rôle de l'Interleukine-2 pour purger le VIH des réservoirs latents chez des sujets en primo-infection par le VIH. Pour réaliser cet essai clinique les chercheurs seront financés par PMAC, un consortium de compagnies pharmaceutiques.

2. CRM - Le Conseil de recherches médicales du Canada finance depuis juin 1998 pour un montant de 206 000\$ une demande de groupe: *Pathogenesis and therapeutical approaches of primary HIV infection*. Ce groupe a comme objectif d'obtenir une meilleure connaissance des paramètres immunologiques et virologiques qui contrôlent la dissémination du virus dès les premières semaines de l'infection, d'identifier les déterminants viraux de la pathogénèse, de mettre sur pied un mode de recrutement en primo-infection pouvant atteindre le plus grand nombre possible de cas et finalement de générer un modèle animal pouvant mimer les premiers stades de l'infection. Ce groupe vise aussi à favoriser le recrutement de jeunes chercheurs intéressés à cette thématique et à fournir un cadre de formation multidisciplinaire pour les étudiants et stagiaires postdoctoraux.

Fondation canadienne pour l'innovation - Cette demande multicentrique initiée par le Réseau situé à l'Institut de recherches cliniques, a pour objectif principal de préparer le Québec et le Canada au développement de vaccins et de meilleures stratégies thérapeutiques visant à enrayer la propagation de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C. Elle émane d'un groupe de recherche multidisciplinaire qui réunit de nombreux secteurs de recherche sur le VIH (épidémiologie, virologie,

immunologie, sciences cliniques et comportementales et pathogénèse). Elle regroupe des chercheurs à travers le Canada et se fonde sur des collaborations avec le Centre d'excellence en Colombie-Britannique, le Réseau canadien des essais cliniques, le laboratoire canadien de recherche en maladies infectieuses de même que des chercheurs du Réseau. Cette demande vise à consolider des cohortes et mettre sur pied des banques de données d'individus à haut risque, de séroconvertisseurs, d'individus exposés à différentes formes de traitement. Elle vise également à optimiser des infrastructures de recherche fondamentale et clinique. Elle favorisera le développement de vaccins contre le VIH et l'hépatite C, améliorera le suivi de patients et permettra l'élaboration de stratégies thérapeutiques plus efficaces et mieux adaptées aux populations vulnérables.

TRANSFÉRER LES CONNAISSANCES

Le Réseau a pour mandat le transfert des connaissances auprès de la communauté scientifique et des organismes communautaires. À cette fin, le Réseau a organisé plusieurs activités destinées aux a) aux étudiants b) aux chercheurs et c) aux membres du secteur communautaire.

Progrès récents de la recherche sur le sida: Jusqu'en 1997 et pour la seconde année, le Réseau a offert à des étudiants de Québec (10) et de Montréal (20) un cours multidisciplinaire sur les divers aspects du sida. Le cours a reçu du financement de plusieurs universités.

Conférences internationales et locales Depuis sa mise sur pied le Réseau a organisé plusieurs conférences internationales (Conférence Jacques Cartier, Symposium sur la Primo-

infection, Symposium sur les vaccins). Ces conférences ont attiré un grand nombre de chercheurs québécois, canadiens et internationaux. Ils ont non seulement contribué à exposer les chercheurs du Réseau aux progrès les plus récents dans une vaste gamme de sujets d'actualité; ils ont surtout contribué à donner au Réseau une visibilité internationale et leur ont permis d'établir plusieurs collaborations.

Liens avec les intervenants et les personnes vivant avec le VIH - Dans un souci du respect des questions éthiques, et conscient de l'importance de la pluridisciplinarité dans la lutte contre le sida, le Réseau a rencontré les organismes communautaires et des personnes vivant avec le VIH afin de les inviter à s'impliquer dans les recherches menées par le Réseau. Un représentant de la communauté siège sur les recherches prioritaires du Réseau, tel que stipulé dans sa Charte.

Au cours des trois prochaines années, le Réseau s'est fixé comme objectif de développer plusieurs nouvelles thématiques qui sont toutes détaillées dans les pages suivantes. Comme par le passé, ces thèmes de recherche impliqueront une recherche toujours multidisciplinaire. Nous sommes persuadés que cette approche est originale aux mandats des réseaux et leur permet de se distinguer par rapport aux autres mécanismes de subvention. En adoptant ce type d'approche, les Réseaux du FRSQ constituent un bras de levier efficace tant au niveau de la formation des chercheurs qu'au niveau de l'accroissement de leur compétitivité aux niveaux national et international. Ils permettent enfin d'affronter et de trouver des solutions à des problèmes d'envergure, difficiles à réaliser sans ce type d'approche.

Une supra-infrastructure d'évaluation

Les objectifs du Réseau doivent pouvoir se traduire par des programmes de recherche compétitifs mais aussi par le transfert des connaissances vers des interventions cliniques et préventives. À l'heure actuelle, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été développées dans le Réseau tel que les essais cliniques en primo-infection. D'autres protocoles cliniques seront élaborés dans les nouveaux axes prioritaires. Dans ce contexte, la mise en place d'une infrastructure d'évaluation permettra d'atteindre ces objectifs.

Cette nouvelle infrastructure émane d'une demande de plusieurs membres du Réseau et permettra la poursuite de travaux de recherche mieux planifiés. Elle devrait : 1) assurer la multidisciplinarité des projets développés dans le réseau, 2) offrir des services de consultation dans la planification, l'évaluation et l'analyse des résultats des projets de recherche, 3) développer la méthodologie nécessaire à l'élaboration et au suivi de protocoles cliniques, 4) encadrer, par une démarche évaluative, les essais cliniques en cours. Elle s'inscrira dans une culture éthique répondant aux enjeux soulevés par la problématique.

Différentes disciplines sont réunies dans cette infrastructure afin de consolider cette démarche d'évaluation : 1) **l'épidémiologie**, cette approche permettra de conseiller ou d'assister les chercheurs du Réseau dans l'élaboration des protocoles de recherche et d'essais cliniques, des devis d'études, d'outils de mesures adaptés et valides, 2) **la biostatistique**, elle permettra de conseiller et fournir des avis pour la gestion des banques de données, la programmation des écrans de saisie, la description des analyses statistiques et l'interprétation des résultats, 3) **les mathématiques**, des modélisations mathématiques de l'infection au VIH seront développées afin de mieux planifier la mise sur pied d'essais vaccinaux en validant des outils statistiques ou épidémiologiques et en estimant l'efficacité des mesures préventives, 4) **la recherche sociale et comportementale**, elle offrira un service de consultation sur le développement des questionnaires et outils de mesure des variables psychosociales, incluant le volet sur les mesures d'observance aux traitements et 5) **l'éthique**, ce volet offrira entre autres des consultations sur les formulaires de consentement et la formulation d'avis juridiques en particulier pour les projets prioritaires du Réseau.

Pour information :

Gaston Godin, Ph.D.

Tél. (418) 656-2131, poste 7900

gaston.godin@fsi.ulaval.ca

LA PRIMO-INFECTION

Au stade de la primo-infection, la première manifestation de l'infection au VIH se caractérise dans 70 à 90 % des cas par un syndrome mononucléosique. Dans les rares cas où le sujet ne présente pas de symptômes, seuls certains tests biologiques permettent de poser le diagnostic d'une infection récente au VIH (anti-génémie p24 positive et Western blot indéterminé). Dès les premières semaines de l'infection, la gravité des symptômes, le type de réponse immunologique et la souche du virus établiront le pronostic de l'infection.

Les chercheurs fondamentaux, cliniciens et épidémiologistes du Réseau SIDA et maladies infectieuses ont étudié cette première phase de l'infection en établissant une cohorte de sujets récemment infectés. Ces sujets sont généralement très difficiles à identifier parce qu'ils présentent des symptômes pouvant être confondus avec toute une série de situations cliniques. Pour surmonter cette difficulté, ils ont mis sur pied un réseau de collaboration original, qui tient compte de la structure de soins à Montréal. Les participants pouvaient être suivis et traités soit en cliniques spécialisées dans le traitement des infections au VIH (Cliniques L'Actuel, Quartier latin, Goldberg Leblanc et Rosenberg) soit dans les centres hospitaliers universitaires (CHUM-Hôpital Notre-Dame et St-Luc, CUSM-Hôpital Royal Victoria, Institut thoracique et Hôpital général de Montréal, CHU-Sainte-Justine). Cette structure a permis le suivi des patients là où ils se sentaient le plus confortables.

Un peu plus d'une centaine de personnes ont été recrutées dans cette étude dont les objectifs étaient

de: 1) décrire de façon approfondie les signes cliniques caractérisant la primo-infection selon les modes de transmission (par voie parentérale pour les utilisateurs de drogues injectables ou UDI par opposition à la voie sexuelle pour les gais), 2) établir un lien de cause à effet entre les événements cliniques et les paramètres quantitatifs et qualitatifs de la réponse immunitaire et du virus et 3) évaluer le rôle de la réponse immunitaire, du génotype et du phénotype viral dans l'évolution de la maladie.

Alors qu'on aurait pu penser que les UDI présenteraient des symptômes différents étant donné que le VIH est injecté directement dans le sang, les résultats obtenus démontrent que les symptômes sont les mêmes quelle que soit la voie de transmission, parentérale ou sexuelle (voir le tableau des principaux signes cliniques), lors d'une analyse détaillée de la symptomatologie à la présentation clinique.

Par ailleurs, l'évaluation de la prévalence de la résistance aux médicaments au sein de cette cohorte est comparable à celle que l'on retrouve ailleurs dans le monde (environ 10% des patients nouvellement infectés sont atteints par des souches résistantes). Par contre, le nombre d'individus porteurs de virus VIH multirésistants semble légèrement supérieur parmi les UDI.

L'INTERLEUKINE-2

Les chercheurs du Réseau participent à une vaste étude internationale de phase III (22 pays) sur l'effet de l'interleukine-2 administrée en association avec le traitement antirétroviral au stade de la primo-infection et en phase chronique (études SIL-CAAT, ESPRIT, et Primo-Infection Canada). Ces études visent à déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'IL-2 dans le traitement de l'infec-

Fréquence des symptômes les plus courants de la primo-infection au VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et chez les utilisateurs de drogues injectables (N=60).

CARACTÉRISTIQUES	HOMMES AYANT DES RELATIONS SEXUELLES AVEC D'AUTRES HOMMES N=42 (%)	UTILISATEURS DE DROGUES INJECTABLES N=18 (%)
Âge moyen (+SD)	37.6 (37.5)	38.05 (38.5)
Médiane (min. max.)	17-53	27-52
Sexe	42 hommes	17 hommes, 1 femme
SYMPTÔMES		
Fatigue	28 (66.7)	12 (66.7)
Fièvre	22 (52.4)	10 (55.6)
Ganglion lymphatique cervical	18 (42.9)	7 (38.9)
Myalgie	18 (42.9)	5 (27.8)
Maux de tête	17 (40.5)	7 (38.9)
Éruptions cutanées	17 (40.5)	5 (27.8)
Sueurs nocturnes	16 (38.1)	9 (50.0)
Arthralgie	13 (31.0)	6 (33.3)
Ganglion lymphatique inguinal	12 (28.6)	4 (22.2)
Ganglion lymphatique axillaire	11 (26.2)	4 (22.2)
Pharyngite	11 (26.2)	3 (16.7)
Anorexie	10 (23.8)	8 (44.4)
Diarrhée	8 (19.0)	8 (44.4)
Dépression	7 (16.7)	7 (38.9)
Étourdissements	6 (14.3)	3 (16.7)
Douleurs abdominales	6 (14.3)	3 (16.7)
Ulcère oral	6 (14.3)	0 (0.0)
Perte de poids	5 (11.9)	4 (22.2)
Ulcère anal	4 (9.5)	1 (5.5)
Amygdalite	4 (9.5)	0 (0.0)
Vomissements	3 (7.1)	2 (11.1)
Dysphagie	2 (4.8)	2 (11.1)

tion au VIH. L'interleukine-2 est une protéine produite naturellement par le système immunitaire à la suite d'une activation des lymphocytes T et qui stimule la prolifération de plusieurs cellules du système immunitaire. Pendant que les traitements antirétroviraux s'attaquent au virus et inhibent sa réplication virale, le traitement à l'IL-2 agirait comme traitement complémentaire en stimulant directement le système immunitaire. Les études préliminaires de phase II portant sur quelques centaines de patients ont déjà révélé que l'IL-2 injectée par voie sous-cutanée avec les traitements anti-VIH produisaient une augmentation du nombre

de lymphocytes T CD4⁺ qui semble se maintenir après un an. Les études planifiées dans le cadre du Réseau permettront de vérifier si l'administration d'IL-2 retarde la progression du sida et augmente le taux de survie des individus. L'impact de ce traitement sur le risque de contracter des infections opportunistes ne pourra être déterminé qu'après un essai à long terme sur 5 ans. Plus de 1400 et 4000 patients provenant de 21 pays participent à ces études.

Pour information:

Jean-Pierre Routy, M.D.

Tél. (514) 843-2090

routyjp@muhchem.mcgill.ca

Les vaccins

Malgré l'amélioration de l'efficacité des traitements contre le sida, la mise au point d'un vaccin préventif serait la meilleure des armes contre le VIH, et ce particulièrement dans les pays du Tiers-Monde où l'épidémie fait le plus de ravages, et qui, de surcroît, n'ont pas accès à ces traitements. Les vaccins constituent l'une des approches les plus efficaces pour enrayer la propagation d'infections virales; plusieurs d'entre elles ont été presque complètement éradiquées par des vaccins (polyomyélite, variole). Les recherches menées au sein de l'axe "vaccins" du Réseau sont multidisciplinaires. Elles sont de nature fondamentale (études immunologiques et virologiques), clinique (essais cliniques), épidémiologique (études des cohortes de personnes à risque et d'individus infectés) et éthique (examen des questions éthiques liées aux recherches et aux traitements). Les projets en cours sont décrits ci-après.

SUR LA PISTE DE VACCINS: L'AVENUE FONDAMENTALE

Il existe peu de vaccins dirigés contre les rétrovirus (un seul dirigé contre le virus de l'immuno-déficience féline). Le développement de vaccins préventifs contre le VIH présente en effet des difficultés qui sont notamment attribuables aux caractéristiques particulières des rétrovirus car ceux-ci s'intègrent au génome des cellules hôtes. Un vaccin

contre le VIH doit donc pouvoir enrayer l'infection de toute cellule (immunité stérilisante), tâche extrêmement difficile, ou encore devrait protéger l'hôte contre les conséquences néfastes de l'infection c'est-à-dire la destruction des cellules CD4⁺ (immunité protectrice).

Dans le domaine fondamental, les chercheurs poursuivent différentes pistes immunologiques et virologiques qui pourraient, chacune, contribuer au développement de vaccins tant préventifs que thérapeutiques. Par exemple, on vise à découvrir les paramètres immunologiques qui confèrent une protection contre l'infection et contre sa propagation chez l'hôte. Les chercheurs visent à identifier les gènes associés à cette résistance à l'infection. Pour ce faire, ils font du typage HLA pour déterminer les fréquences d'allèles du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)



chez les populations résistantes. Les gènes du HLA responsables du contrôle de la réponse immunitaire ont souvent été associés à la résistance ou à la susceptibilité à divers types de maladies dont les maladies infectieuses. Par ailleurs, ils tentent également de découvrir de nouveaux co-récepteurs à la surface des cellules de l'hôte qui confèrent une résistance à l'infection. On savait déjà que des mutations dans le gène du co-récepteur du VIH, le récepteur de chimokine CCR-5, procurait une résistance à l'infection; toutefois les chercheurs du réseau ont noté des cas de résistance qui ne pouvaient pas être attribués au polymorphisme de CCR-5 au sein de cohortes résistantes. Des approches de génomique sont actuellement développées pour identifier de nouveaux loci associés à la résistance à l'infection.

Les chercheurs explorent aussi l'avenue de l'alloimmunisation. Celle-ci présente plusieurs avantages: l'alloimmunisation élimine les cellules infectées de façon latente, confère une protection indépendante du fort taux de polymorphisme génomique du VIH, provoque une activation des CD8⁺, cause une neutralisation par des anticorps des virions qui portent les molécules du CMH de la cellule hôte et induit une réponse immunitaire à long terme. Les chercheurs ont pour but de caractériser des réponses immunitaires associées aux molécules de classes I et II du CMH.

Tous ces travaux de nature fondamentale nécessitent le développement de modèles animaux. L'un d'eux, mis au point par le docteur Paul Jolicoeur, est une souris transgénique qui exprime le génome du VIH: ce modèle permet d'effectuer diverses expériences pour évaluer le potentiel protecteur de différentes sous-populations de lymphocytes T

de conférer une protection contre le VIH ou encore d'éliminer les cellules infectées. Il sert également à identifier des gènes de l'hôte impliqués dans la protection contre l'infection. Le second modèle est celui du virus d'immunodéficience simien: il permet, dans un modèle d'infection, d'identifier des réponses immunitaires associées à une protection de l'infection ou de la progression de la maladie.

D'autres travaux menés au sein de cet axe ont pour but de développer des vecteurs vaccinaux. Les chercheurs évaluent, entre autres, la possibilité d'utiliser *Leishmania* comme vecteur, un parasite génétiquement atténué. L'emploi de ce parasite présente plusieurs avantages dont le fait qu'il infecte d'abord les cellules phagocytes responsables de la présentation de l'antigène aux cellules T et qu'il induit une solide réponse de ces cellules.

D'autres travaux de nature fondamentale sont en cours. À titre d'exemple, mentionnons le développement d'immunomodulateurs qui pourraient s'avérer utiles dans la mise au point d'un vaccin thérapeutique.

LES ESSAIS CLINIQUES

Avant d'entreprendre un essai clinique pour vérifier l'efficacité d'un nouveau vaccin, qu'il soit de nature préventive ou thérapeutique, il est essentiel de bénéficier de la participation de cohortes d'individus (groupes à risque, personnes infectées, etc.). À cet égard, le Réseau a mis sur pied une série de cohortes qui permettront la conduite d'essais vaccinaux. Une fois ces cohortes mises en place, des études épidémiologiques sont nécessaires pour mener à bien les essais vaccinaux. Ainsi, avant d'évaluer l'efficacité d'un vaccin, il faut bien connaître les

caractéristiques de la cohorte en question: l'incidence de l'infection, les comportements à risque, les déterminants de l'acceptation de participer à un essai vaccinal, ou encore l'approche idéale pour obtenir un consentement parfaitement éclairé.

À titre d'exemple, des individus de la cohorte Oméga, mise sur pied par les chercheurs du Réseau, participent au **premier essai clinique de phase III** d'un vaccin préventif (AIDSVAX de la compagnie Vaxgene, dirigé contre une glycoprotéine de l'enveloppe). Dans cet essai international mené auprès de 5000 hommes gais, Montréal est l'un des trois sites canadiens parmi les 50 sites choisis à travers le monde. Rappelons que la cohorte Oméga est composée de 1250 hommes gais infectés par le VIH dans laquelle le taux de séroconversion est de l'ordre de 8 séroconversions par 1000 personnes-années de suivi. Les résultats de cet essai seront connus dans trois ans.

D'autres essais cliniques de vaccins préventifs sont en préparation et des chercheurs de l'axe collaborent en plus à l'essai clinique d'un vaccin thérapeutique. Des chercheurs participent également à l'essai clinique préventif d'un microbicide vaginal en Afrique auprès d'une cohorte de femmes prostituées.

Ces études soulèvent des questions méthodologiques auxquelles tentent de répondre des chercheurs de l'axe vaccins. En effet, les méthodes habituelles ne sont pas toutes appropriées dans le contexte de l'évaluation des vaccins VIH. Les chercheurs travaillent à la modélisation mathématique d'essais vaccinaux dans différentes populations pour identifier les meilleurs devis, les tailles d'échantillon appropriées et de nouveaux estimateurs non biaisés.

QUESTIONS ÉTHIQUES

Les essais vaccinaux contre le VIH suscitent des questions éthiques particulièrement délicates et d'une très grande complexité puisqu'il s'agit d'une maladie mortelle liée à des comportements extrêmement intimes. Ainsi, par exemple, les principaux aspects touchés concernent le consentement véritablement éclairé, l'impact potentiel sur les comportements à risque, l'accès au traitement pour les personnes s'infectant au cours d'essais cliniques, l'accès à la vaccination après un essai clinique concluant. Les chercheurs ont mis sur pied un groupe de travail afin d'émettre des recommandations précises à l'égard de chacun de ces aspects.

LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

À l'instar des essais vaccinaux, la prophylaxie post-exposition constitue une mesure préventive contre l'infection par le VIH. De fait, les personnes ayant pu être exposées accidentellement au VIH au cours de leurs activités professionnelles, ou non professionnelles, peuvent avoir recours aux médicaments antirétroviraux. Cette prophylaxie post-exposition, de plus en plus couramment pratiquée, pose plusieurs problèmes dont notamment celui de la rapidité d'accès aux traitements après l'exposition (qui détermine l'issue, essentielle pour garantir son efficacité) et également celui de l'observance au traitement, car les effets secondaires en amènent plusieurs à interrompre leur traitement.

Des projets de recherche permettront de définir les conditions optimales d'utilisation de ces traitements prophylactiques, en particulier dans les cas de prophylaxie post-exposition non professionnelle. Ils étudieront plus en détails cette pratique dont on n'a pas encore la preuve absolue de son efficacité. Les chercheurs s'intéressent également à l'impact négatif que cette pratique pourrait avoir sur les comportements préventifs. Les résultats de ces études devraient fournir des données permettant l'amélioration des lignes directrices dans ce domaine.

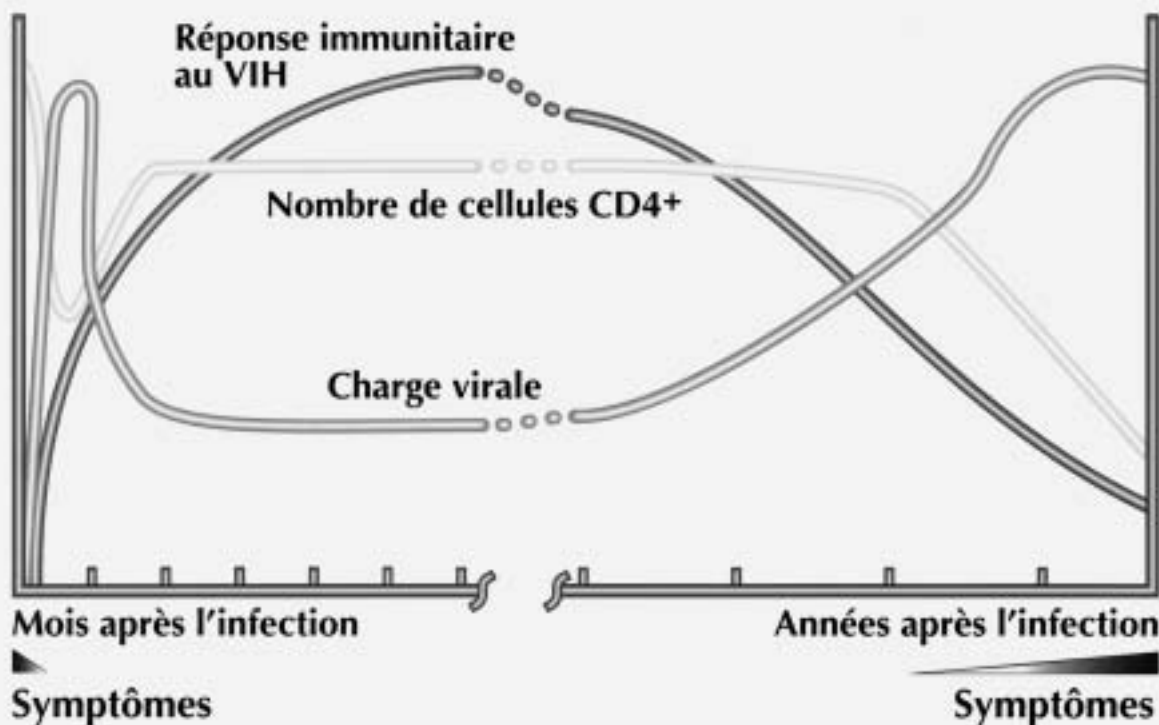
Pour information:

Michel Alary, M.D., Ph.D.

Tél. (418) 682-7387

malary@gre.ulaval.ca

Évolution générale de l'infection par le VIH



BiochemPharma et GlaxoWellcome partenaires

La résistance aux antirétroviraux

L'avènement de nouveaux traitements antirétroviraux plus efficaces a largement contribué à réduire, depuis 1995, le taux de mortalité lié au sida. Cependant, on rapporte un nombre croissant d'échecs thérapeutiques en raison de l'apparition de souches virales résistantes à ces nouveaux traitements. Le problème de la résistance en est un de santé publique car la transmission de souches résistantes au stade de la primo-infection a des répercussions sociales, éthiques et économiques et il laisse craindre une nouvelle vague d'augmentation de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le VIH.

Plusieurs facteurs favorisent la résistance aux traitements: des concentrations de médicaments non optimales dans les cellules et les tissus, l'intolérance aux médicaments et la non-observance aux traitements. Pour étudier plus à fond les causes de ce problème, les chercheurs de l'axe «Résistance» du Réseau peuvent compter sur l'apport des cohortes mises sur pied par le Réseau (cohortes d'utilisateurs de drogues injectables ou UDI, cohorte Oméga d'hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, etc.) ainsi que de banques de cellules et de plasma. Chercheurs fondamentalistes,

cliniciens et épidémiologistes travaillent de concert pour évaluer le problème de la résistance de manière globale. Ils cherchent à découvrir les déterminants immunologiques de l'hôte et les déterminants virologiques liés à la résistance, ils s'intéressent autant aux comportements associés à la résistance qu'aux questions éthiques qu'ils suscitent, et ils réalisent enfin diverses évaluations économiques concernant l'impact de la résistance aux antirétroviraux sur les coûts associés aux soins du VIH.

Fréquence des mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase (PI), aux inhibiteurs nucléosidiques (NRTI) et non nucléosidiques (NNRTI) de la transcriptase inverse chez des individus récemment infectés

MUTATION(S)	FRÉQUENCE (% CAS)	
	TRANSMISSION SEXUELLE (N=56)	TRANSMISSION INTRAVEINEUSE (N=21)
Aucune	25	5
PI	54	71
NRTI ou NNRTI	4	5
PIs et RTIs	7	10
MDR (Deux classes / Trois classes)	3.6/7.1	4.8/4.8
Mutations accumulées des résistances RT et PI		
1 Mutation	27	36
2 Mutations	19	27
3-5 Mutations	17	18
> 5 Mutations	4	5

tiré de l'article publié dans la revue AIDS 2000, 14, 1-7.

RÉSISTANCE ET PRIMO-INFECTION

Les chercheurs ont analysé les profils de résistance du VIH aux agents antirétroviraux chez une soixantaine de patients au stade de la primo-infection. Ils ont recensé les mutations du virus associées aux inhibiteurs de la protéase et aux inhibiteurs de la transcriptase inverse. Les résultats montrent que 15 % des individus étaient infectés par un virus présentant au moins une mutation associée à la résistance à l'un des médicaments (soit à l'AZT, au 3TC, à la Nevirapine ou au Fos-carnet) et que deux patients sur trois présentaient un virus avec au moins une mutation associée à la résistance aux inhibiteurs de protéase. La fréquence élevée de ces mutations chez des virus isolés d'individus en primo-infection est comparable à celle des autres pays occidentaux. Les chercheurs tentent maintenant de vérifier la signification biologique de ces mutations.

Par ailleurs, le VIH étant responsable d'une pandémie à l'échelle mondiale, on peut déterminer la distribution à travers le monde de sous-groupes génétiques appelés clades (basés sur la séquence génétique de la glycoprotéine de l'enveloppe du virus). Par exemple, les clades de VIH rencontrés en Asie ont les mêmes propriétés biologiques que ceux d'Amérique du nord mais ils diffèrent sur le plan génétique. Ces données sont indispensables au développement de vaccins qui doivent être conçus en fonction des souches auxquelles ils s'adressent. Les chercheurs du Réseau ont confirmé que les virus qui infectaient les individus des cohortes Oméga et d'UDI de Montréal correspondaient au même clade que celui qui est répandu en Amérique du Nord, soit la clade B. Ils cherchent maintenant à savoir si les souches de VIH qui

infectent les gais, transmises par voie mucoale, diffèrent génétiquement de celles des UDI, transmises par voie parentérale.

LE VIRUS OU L'HÔTE?

Les chercheurs ont pour but de découvrir qui, du virus ou de l'hôte, est à l'origine de la résistance aux médicaments. Est-ce le VIH qui a subi des mutations ou l'hôte dont les caractéristiques le prédisposent à la résistance? Dans le cas du VIH, les chercheurs étudient les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase pour vérifier si des mutations sont à l'origine de la résistance. Quant aux facteurs de l'hôte qui pourraient contribuer à une résistance accrue aux antirétroviraux, les chercheurs se tournent vers des gènes humains impliqués dans le métabolisme des médicaments dont, entre autres, la glycoprotéine P, qui a pour rôle de pomper les médicaments toxiques vers l'extérieur afin de diminuer la concentration intracellulaire du médicament, ou le cytochrome P450, une protéine qui neutralise la toxicité des médicaments.

NON-OBSERVANCE = RÉSISTANCE?

Les chercheurs suivent l'évolution de la résistance au sein des différentes cohortes. Ils veulent vérifier l'hypothèse selon laquelle les UDI seraient un groupe marginalisé à risque de développer un fort taux de résistance. Leur mode de vie instable et leur précarité économique leur pose des difficultés d'accès aux médicaments, leur suivi clinique est souvent très tardif et leur taux d'observance, très faible.

Les chercheurs étudieront la validité de certains régimes thérapeutiques simplifiés et définiront leur impact sur la réponse immunitaire, la charge virale et l'observance auprès de la clientèle des UDI infectés par le VIH. Les

cliniciens et les spécialistes en sciences du comportement travaillent à la mise au point d'un outil valide pour évaluer la mesure de l'observance au traitement. Des résultats préliminaires montrent qu'on peut maintenir une continuité du suivi aux environs de 50 % avec un mode de thérapie supervisé mais que l'efficacité thérapeutique n'est pas optimale. D'autres stratégies thérapeutiques nouvelles et originales devront être évaluées. Ils étudieront également les déterminants de l'observance au sein des cohortes d'UDI et de gais.

Le problème de l'observance pose de nombreuses questions éthiques. Par exemple, si un groupe, à cause de leurs comportements de non-observance, présente un risque très élevé de développer une résistance au traitement et de la transmettre, que doit-on faire? Les spécialistes en éthique conduiront des recherches multidisciplinaires afin de répondre à ces questions. Ils développeront des directives éthiques qui s'appliqueront à la pratique clinique dans l'utilisation de combinaisons d'agents antirétroviraux et émettront des recommandations à ce sujet.

Enfin, les chercheurs conduiront une série d'évaluations économiques des différentes approches thérapeutiques, de l'accès de différents groupes (UDI, femmes, enfants, etc.) aux traitements et de la relation entre les coûts de la prise en charge, les conséquences, l'efficacité, la qualité de vie et les avantages des traitements pour différents groupes. Ces études sont réalisées en collaboration avec le Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS).

Pour information:

Éric Cohen, Ph.D.

Tél. (514) 343-5967

eric.cohen@umontreal.ca

L'hépatite C

Découvert en 1989, le virus de l'hépatite C (VHC) cause une maladie dont l'évolution est lente: elle peut mettre de 15 à 20 ans avant de conduire à une insuffisance hépatique avancée. L'hépatite C est l'indication principale pour la greffe hépatique. Les individus infectés par le VIH sont très souvent porteurs du VHC puisque ces deux types d'infections sont associés aux mêmes facteurs de risque. Mais le problème de l'hépatite C a pris de l'ampleur au cours des dernières années, depuis que de nouveaux médicaments contre le VIH ont réduit de façon considérable le taux de mortalité lié au sida et allongé l'espérance de vie. Ainsi, il y a plusieurs années, alors que l'infection au VIH menait à une mort rapide, l'hépatite C n'avait pas le temps de faire ses ravages. Mais aujourd'hui, les nouveaux traitements assurent une longévité suffisante pour voir apparaître les effets de l'hépatite C.



Le traitement de l'hépatite C, actuellement peu efficace, est associé à de nombreux effets indésirables et il est coûteux. La pathophysiologie de l'hépatite C de même que son épidémiologie sont encore mal connues. Peu de chercheurs se penchent sur cette question, particulièrement au Canada, d'où la nécessité de regrouper, au sein du Réseau, les expertises dans ce domaine. L'axe de recherche sur l'hépatite C vient tout juste d'être créé et ses chercheurs mèneront des travaux pour mieux connaître l'épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite C, des travaux cliniques et fondamentaux pour mieux comprendre l'histoire naturelle de l'infection par le VHC et de la double infection VHC/VIH et pour mener des essais thérapeutiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE C

On estime à plus de 170 millions les personnes infectées par l'hépatite C à travers le monde. L'épidémiologie de l'hépatite C est encore mal connue au Québec et au Canada. Les chercheurs étudient l'épidémiologie de l'hépatite C au sein de trois cohortes: les jeunes de la rue, les utilisateurs de drogues injectables (UDI) de St-Luc et les femmes enceintes. L'étude des deux premières cohortes permettra de mieux connaître l'épidémie chez les UDI, qui sont tout particulièrement touchés par le VHC. Le suivi des femmes enceintes permettra d'estimer la prévalence de l'infection par le VHC au sein de cette population et d'évaluer le taux de transmission verticale du VHC, des doubles infections VHC/VIH, et de mettre à jour les facteurs associés à la transmission de ces virus. Les chercheurs mettront sur pied une cohorte mères-enfants infectée par le VHC et par les VHC/VIH.

L'infection est diagnostiquée grâce à la présence d'anticorps anti-VHC. Le génotype de la souche virale et la charge virale déterminent la vitesse de progression de l'hépatite, mais les épreuves de laboratoire qui permettent de mesurer ces deux paramètres sont peu fiables. Les chercheurs travailleront donc à améliorer les tests de dépistage, de diagnostic, de génotypage et de quantification de la charge virale.

FACTEURS BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES ET ÉVOLUTION CLINIQUE

À ses débuts, l'infection par le VHC est rarement symptomatique, elle est généralement détectée par un dépistage lié à une perturbation des enzymes hépatiques ou par une évaluation de cirrhose hépatique avancée. L'évolution clinique de l'infection par le VHC est actuellement imprévisible. Pour 75 à 85 % des individus infectés par le VHC, ils développeront une infection chronique, même en présence d'anticorps anti-VHC. Pour 15 à 25 % des personnes infectées, le virus disparaîtra spontanément pour des raisons encore inconnues. Les chercheurs tenteront de découvrir les facteurs biologiques et immunologiques de cette éradication spontanée et ceux qui protègent les personnes exposées et non infectées. L'étude des cohortes d'UDI, de jeunes de la rue et de mères-enfants devrait permettre de comprendre les facteurs biologiques et immunologiques de la réponse immunitaire aux premiers stades de l'infection, réponse qui pourrait être une indication du pronostic. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire dans l'infection au VHC est également essentielle à la conception d'un éventuel vaccin.

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VHC ET DE LA DOUBLE INFECTION PAR LES VHC/VIH

Le suivi prospectif et standardisé d'une cohorte de personnes atteintes du VHC ou à risque d'infection par le VHC permettrait de définir l'histoire naturelle de l'infection par le VHC et de la double infection par les VHC/VIH et d'identifier les facteurs associés à l'éradication du virus et à la grande variabilité du tableau clinique de l'hépatite C chronique. Les chercheurs évalueront la faisabilité de la mise sur pied d'un registre québécois de personnes atteintes du VHC. Ce registre constituant une cohorte clinique permettrait de recueillir régulièrement des informations sur l'évolution de la maladie, sur l'exposition aux facteurs potentiels favorisant sa progression et sur l'impact des traitements. Le registre permettrait également de coordonner des banques d'échantillons biologiques qui serviraient aux projets de sciences fondamentales et de validation des outils diagnostiques.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET OBSERVANCE AU TRAITEMENT

Les traitements disponibles contre le VHC sont peu efficaces. Plusieurs compagnies pharmaceutiques tentent de mettre au point de meilleurs

traitements. Des cohortes cliniques bien définies et un registre québécois (défini au paragraphe précédent) permettraient d'identifier rapidement les personnes éligibles aux essais thérapeutiques. En outre, les chercheurs ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des nouveaux traitements anti-VHC chez les personnes infectées par le VHC et par les VHC/VIH et de vérifier l'efficacité de stratégies visant à améliorer l'accès des UDI aux essais cliniques.

Par ailleurs, l'hépatite C est particulièrement répandue parmi les UDI, un groupe dont l'observance aux traitements est généralement faible. En même temps qu'ils évalueront l'efficacité et l'innocuité de nouveaux traitements, les essais cliniques sur le VHC devront évaluer l'impact de nouvelles stratégies qui rendent les traitements plus disponibles et augmentent la fidélité aux traitements. Un essai clinique québécois évaluera bientôt un traitement qui tente de réduire la fréquence et la sévérité de l'hépatite C accélérée qui se manifeste après une greffe hépatique.

Pour information:

Richard Lalonde, M.D.

Tél. (514) 843-2090

richard.lalonde@muhc.mcgill.ca

Neuvième conférence sur le VIH/SIDA

ACRV 2000: Un nouveau départ

Conférence organisée par l'Association canadienne de recherche sur le VIH en collaboration avec le Réseau Sida et Maladies infectieuses du FRSQ.

A l'Hôtel Delta Centre-ville de Montréal

DU 27 AU 30 AVRIL 2000

INFORMATION

Dominique Houde
de Agora Communication:

Tél: (418) 658-6755

Télec. (418) 658-8850

courriel: dhoud@agoracom.qc.ca

Norma Sékaly du Réseau Sida
et Maladies infectieuses:

Tél: (514) 987-5662

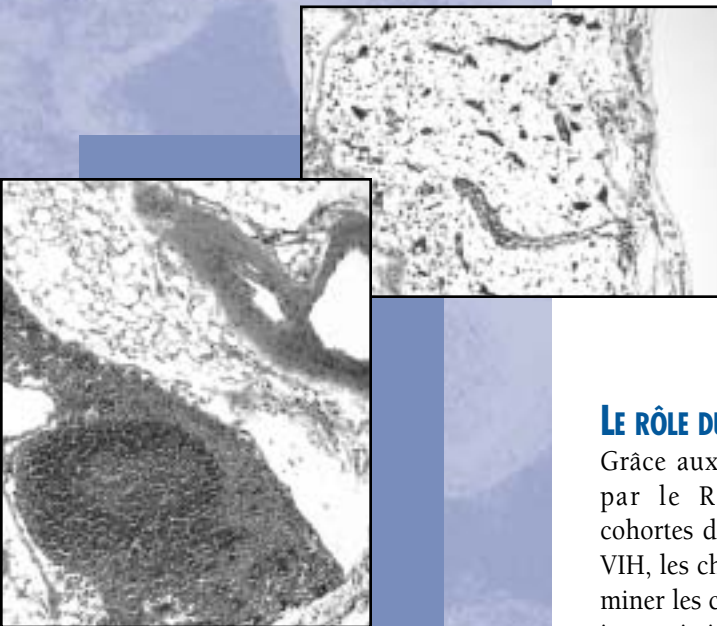
Télec. (514) 987-5793

courriel: sekaly@ircm.qc.ca

La reconstitution immunitaire

Pour contrer les effets dévastateurs du VIH, il faut non seulement neutraliser le virus mais il faudrait en même temps stimuler la reconstitution du système immunitaire.

Cette reconstitution permettrait à l'individu, d'une part, de contrôler les infections opportunistes et, d'autre part, d'aider son système immunitaire à contrôler par lui-même le VIH. Grâce aux nouveaux traitements anti-VIH beaucoup plus efficaces, on assiste à un très faible niveau de réplication du VIH et à l'amorce d'une reconstitution immunitaire (augmentation du nombre de cellules CD4). Dans ces conditions, une reconstitution immunitaire est-elle possible? L'atteinte du système immunitaire est-elle réversible? Voilà quelques-unes des questions auxquelles les chercheurs de l'axe "Reconstitution immunitaire" tentent de répondre. Ils mènent des recherches de nature fondamentale, clinique, épidémiologique et éthique. Leurs principaux objectifs sont d'étudier les mécanismes moléculaires et les cellules responsables de la dysfonction du système immunitaire, de définir les paramètres d'une reconstitution quantitative et qualitative de la réponse immunitaire, de mettre au point de nouveaux modèles animaux et de développer des stratégies thérapeutiques permettant de reconstituer le système immunitaire.



Ganglions mésentériques de souris, un normal (gauche) et l'autre transgénique-VIH (droite). Notez la perte presque complète des cellules du système immunitaire dans le ganglion de la souris transgénique.

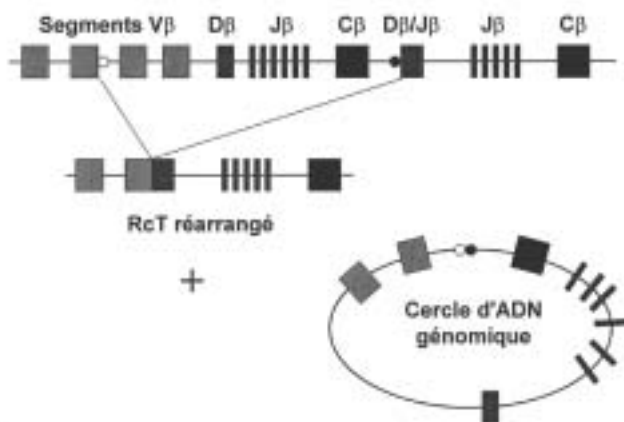
(laboratoire du docteur Paul Jolicoeur)

LE RÔLE DU THYMUS

Grâce aux cohortes mises sur pied par le Réseau, notamment les cohortes d'individus traités contre le VIH, les chercheurs tentent de déterminer les caractéristiques du système immunitaire avant et après le traitement anti-VIH. De fait, lorsque le traitement est très efficace, on note une augmentation des cellules CD4, les infections opportunistes disparaissent assez rapidement et les patients sont en bonne santé sur le

plan clinique. Il y a donc une certaine forme de reconstitution immunitaire contre ces agents pathogènes opportunistes mais y a-t-il une reconstitution immunitaire contre le véritable pathogène, le VIH? C'est ce que cherchent à savoir les membres de cet axe. Ils s'interrogent notamment sur l'importance des lymphocytes CD4 naïfs dans la reconstitution immunitaire. Ces cellules, dites naïves parce qu'elles n'ont jamais vu d'antigènes, sont les seules à pouvoir

Détection des nouveaux émigrants thymiques à l'aide des cercles d'ADN génomique



Le thymus humain est chargé de convertir les thymocytes (cellules immatures) en lymphocytes T naïfs (cellules périphériques matures) tout en s'assurant d'éliminer ceux qui s'avèreraient potentiellement dangereux pour l'hôte. Lors de ce processus, les thymocytes réorganisent leur ADN génomique afin d'exprimer une des deux chaînes (β) du récepteur des cellules T (RcT). Ce récepteur est constitué de différents segments, nommés variables (V), diversités (D) et jonctions (J) qui se juxtaposent afin de former une chaîne fonctionnelle. Ceci entraîne la génération d'un sous-produit, nommé cercle d'ADN génomique, détectable par une technique de polymérisation en chaîne (PCR). Ces cercles extrachromosomiques disparaissent avec le temps et constituent des « marqueurs moléculaires » de cellules ayant récemment quitté le thymus. La quantification des cellules contenant ces cercles d'ADN génomique reflète directement l'activité du thymus.

offrir une réponse immunitaire dirigée contre de nouveaux antigènes. Les CD4 naïfs proviendraient du thymus, un organe qui, croyait-on, disparaissait à l'adolescence. Des travaux menés par des chercheurs du Réseau semblent indiquer, au contraire, que chez l'adulte le thymus pourrait jouer un rôle immunitaire plus important que l'on croyait. Les chercheurs étudieront la fonction immunitaire aux âges extrêmes de la vie chez des sujets infectés par le VIH sous traitement. Cette fonction immunitaire résiduelle du thymus pourrait alors être exploitée de manière à favoriser la reconstitution immunitaire.

Par ailleurs, les chercheurs suivent une cohorte de progresseurs lents (*long term non progressor*), c'est-à-dire d'individus infectés par le VIH, non traités, mais qui ne présentent pas de signes de la maladie. Ces individus qui peuvent rester ainsi pendant 10 ans, représentent environ 3 à 4% des individus. Pourquoi ne développent-ils pas la maladie? Est-ce à cause du virus ou de l'hôte? Si la réponse vient de l'hôte, pourrait-on alors reproduire cette situation chez tous les patients? Pour une part de ces individus, on sait qu'ils ne progressent pas parce qu'il leur

manque le co-récepteur CCR-5. Mais dans les autres cas, les chercheurs tentent de découvrir la cause de cette non-progression et de déterminer si certains types de réponse immunitaire sont associés à cette protection. Il ne fait aucun doute que la caractérisation de la réponse immunitaire dite protectrice serait une étape importante dans l'élaboration d'un vaccin.

Il semble que les individus chez qui la réplication virale est indétectable durant une longue période soient capables de répondre à un vaccin anti-VIH. Les cohortes de patients suivies par les chercheurs du Réseau vont permettre de sélectionner ce type de patients afin de mener à bien l'essai clinique d'un vaccin thérapeutique.

UN MODÈLE ANIMAL DU SIDA

Sur le plan fondamental, des chercheurs du Réseau ont développé un modèle du sida chez la souris. Il s'agit d'une souris transgénique dans laquelle le gène Nef du VIH a été inséré dans les cellules qui sont normalement les cibles du virus chez l'humain: les CD4, les macrophages et les cellules dendritiques. Ces souris se divisent en deux groupes: le premier développe un syndrome

foudroyant et en meurt rapidement, et le second développe la maladie beaucoup plus lentement. Dans le contexte de la reconstitution, les chercheurs veulent mettre au point un modèle de souris dans lequel on pourrait stopper la maladie et étudier la manière dont le système immunitaire se reconstitue. Les chercheurs souhaitent ainsi mettre au point un modèle pour lequel on pourrait induire et interrompre à volonté le cours de la maladie. Y a-t-il un point de non-retour? Si oui, quel est-il? À quoi est-il attribuable? Un tel modèle pourrait permettre de savoir, par exemple, si les cellules B ou les cellules T sont importantes dans la reconstitution immunitaire.

La possibilité de reconstituer le système immunitaire après un traitement anti-VIH demeure l'une des conditions ultimes du succès du traitement. L'approche proposée permet d'identifier les facteurs importants pour cette reconstitution tant chez l'humain que dans un modèle animal pertinent.

Pour information:

Paul Jolicoeur, M.D., Ph.D.
Tél. (514) 987-5569
jolicop@ircm.umontreal.ca

ÉTUDE

Le financement de la recherche DANS LE DOMAINE DU SIDA ET DES MALADIES INFECTIEUSES

En 1999-2000, le FRSQ a distribué à des étudiants et chercheurs 653 927\$ en bourses et subventions liées à des projets sur le SIDA et maladies infectieuses, auxquels s'ajoute une subvention de 1 200 000\$ versée au Réseau SIDA et maladies infectieuses. De même, dans les centres de recherche du FRSQ, les chercheurs ont reçu en moyenne annuellement près de 8 millions de dollars d'organismes subventionnaires avec comités de pairs au cours des deux dernières années pour poursuivre des activités de recherche liées au SIDA et maladies infectieuses.

Le lecteur constatera que le choix et l'analyse des données concernant la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses au Québec a été fait selon les axes du Réseau. Ainsi, trois axes ciblés par le Réseau ont été retenus : vaccins, reconstitution

immunitaire et résistance. Il faut noter également que les chercheurs travaillent de plus en plus en multidisciplinarité et que même si certains d'entre eux sont répertoriés sous un axe principal, ceci n'exclut pas leur participation à un autre axe.

Bourses et subventions du FRSQ

Cette année (1999-2000), le FRSQ a remis à 4 étudiants et à 11 chercheurs une bourse pour parfaire leur formation dans le domaine du SIDA et maladies infectieuses. Ces bourses totalisent plus de 625 000\$. De plus, la presque totalité des subventions en infrastructure est allouée au Réseau et 25 000\$ sont utilisés pour l'établissement de nouveaux chercheurs. Le **tableau 1** présente ces interventions du FRSQ selon les différents programmes offerts ainsi que le nombre de bénéficiaires

Tableau 1
Les interventions du FRSQ pour la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses en 1999-2000

PROGRAMMES	RÉCIPIENDAIRES		NOMBRE DE SUBVENTIONS	MONTANTS OCTROYÉS FRSQ
	Étudiants	Chercheurs		
BOURSES DE FORMATION				
• Bourses pour les détenteurs d'un diplôme professionnel en santé	1			39 323 \$ *
• Bourses de formation post-troisième cycle en recherche en santé	3			83 250 \$
BOURSES DE CHERCHEURS				
• Chercheurs-boursiers réguliers		9		456 252 \$
• Chercheurs-boursiers cliniciens		2		50 102 \$
SUBVENTIONS D'INFRASTRUCTURE				
• Subventions à l'établissement de jeunes chercheurs			2	25 000 \$
• Subventions aux réseaux provinciaux thématiques			1	1 200 000 \$
TOTAL DES BOURSES ET SUBVENTIONS	4	11	3	1 814 604 \$

* Montant de la bourse également inclus dans le budget du réseau.

reliés à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses. Avec cette distribution, nous observons que 65% des octrois sont attribués à des subventions d'infrastructure, 28% aux programmes de chercheurs-boursiers et 7% aux programmes de formation d'étudiants.

La **figure 1** montre que 38% des récipiendaires de bourses et subventions du FRSQ liés à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses (excluant les sommes remises au Réseau) sont affiliés à l'Université Laval alors que 30% et 8% sont affiliés aux universités de Montréal et McGill respectivement. Les chercheurs-boursiers associés aux projets sélectionnés pour ce dossier sont majoritairement affiliés à l'Université Laval soit 49% des octrois remis aux programmes des chercheurs-boursiers.

Le **tableau 2** présente les octrois distribués par le FRSQ en 1999-2000 dans le domaine du SIDA et maladies infectieuses et répertoriés selon l'orientation scientifique des récipiendaires et selon l'axe auquel ils sont principalement associés. La majorité des octrois du FRSQ remis à la recherche sur le SIDA sont utilisés

pour le financement de projets en sciences fondamentales (77%) et une grande proportion de ces mêmes octrois sont associés à la recherche sur la résistance (40%). Toutefois, les données du tableau semblent démontrer que les deux autres axes

de recherche (reconstitution immunitaire et vaccins) ne sont pas négligés par les efforts des chercheurs et des étudiants récipiendaires du FRSQ.

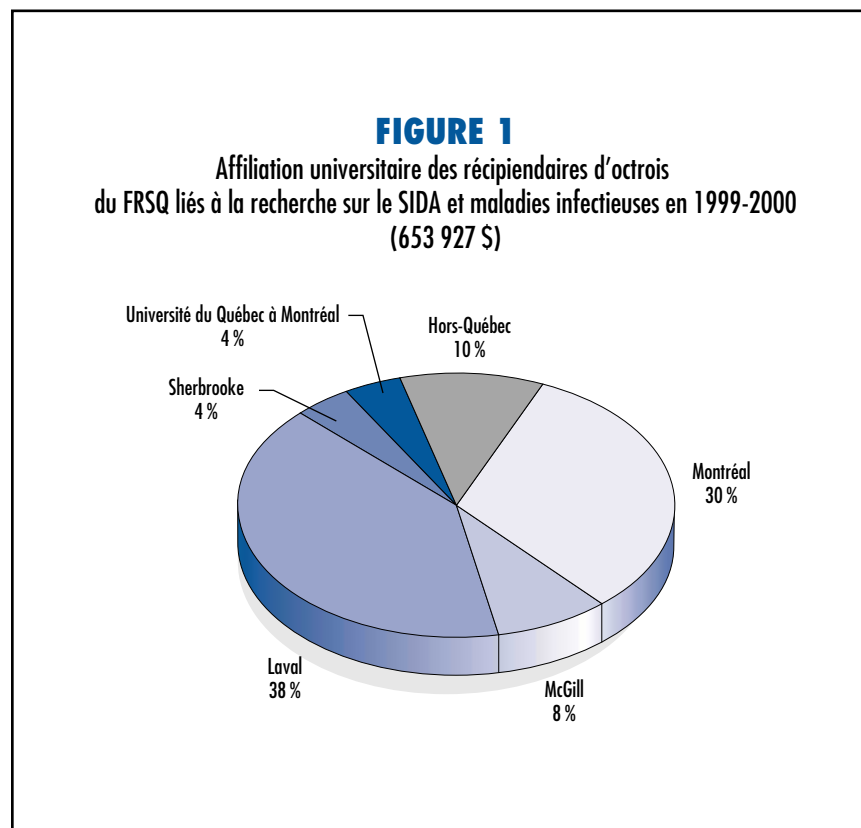


Tableau 2
Répartition des octrois du FRSQ reliés à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses
selon les axes du réseau et les orientations scientifiques en 1999-2000

	AXES DE RECHERCHE			TOTAL	RATIO: Orientation sur Grand total
	Résistance	Reconstitution immunitaire	Vaccins		
Orientations scientifiques					
Sciences cliniques	19 662 \$	19 662 \$	0 \$	39 323 \$	6 %
Sciences fondamentales	241 214 \$	154 547 \$	106 868 \$	502 629 \$	77 %
Santé publique	0 \$	0 \$	111 975 \$	111 975 \$	17 %
TOTAL	260 876 \$	174 209 \$	218 843 \$	653 927 \$ GRAND TOTAL	
RATIO: Axe sur Grand total	40 %	27 %	33 %		

La recherche sur le sida et maladies infectieuses dans les centres de recherche du FRSQ

En 1999-2000, le FRSQ soutient la recherche dans cinq centres hospitaliers universitaires (CHU), douze centres affiliés universitaires (CAU) et un groupe de recherche. Plus de 25 millions de dollars incluant les budgets de développement, d'infrastructure et de recherche clinique, contribuent à l'établissement et à la

consolidation des bases de la recherche à l'intérieur de ces centres.

Tous les centres de recherche doivent établir un suivi rigoureux des études effectuées dans leur site pour, entre autres, déterminer la part de leur budget provenant du FRSQ. À partir de ces données, nous avons pu établir qu'entre juillet 1997 et

juin 1999, une moyenne annuelle de 7 932 462 \$ a été obtenue par les centres de recherche pour des études liées à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses. La distribution de cette somme d'argent entre les différents centres de recherche est présentée au **tableau 3**. À la vue de ce tableau, nous notons que la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses s'effectue principalement dans trois centres de recherche : l'Institut Lady Davis, le CHUQ et l'Institut de recherches cliniques de Montréal mais que plusieurs autres centres sont aussi actifs dans la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses.

La répartition des octrois dans les centres selon l'orientation scientifique des chercheurs ressemble à celle des octrois du FRSQ. Les sciences fondamentales sont prédominantes au sein de la communauté des chercheurs œuvrant dans le domaine du SIDA et maladies infectieuses dans les centres de recherche du FRSQ (**figure 2**). Ainsi, 80 % à 100 % des octrois liés à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses à l'Institut Lady Davis, à l'IRCM, au CUSE et au CHUQ sont reliés aux sciences fondamentales. D'autre part, les recherches au CHA, à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, au CHUM et à l'Hôpital Sainte-Justine sont plus axées en santé publique (100 %, 100 %, 66 % et 54 % des octrois).

Quant aux axes de recherche visés, tel que présenté à la **figure 3**, les études se répartissent presque également entre les trois axes. Mentionnons brièvement que trois centres consacrent une bonne part de leurs octrois reliés au SIDA et maladies infectieuses à des études liées à la reconstitution immunitaire soit l'Hôpital Sainte-Justine (100 % des octrois), le CHUM (68 %) et l'IRCM

Tableau 3
Moyenne annuelle des bourses et des subventions obtenues entre 1997-1999*
par les centres de recherche du FRSQ auprès d'organismes subventionnaires avec comités de pairs
et consacrées à des projets liés à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses

CENTRES DE RECHERCHE	OCTROIS LIÉS À LA RECHERCHE SUR LE SIDA ET MALADIES INFECTIEUSES**
CAU	
Institut de recherches Lady Davis	2 073 403 \$
Institut de recherches cliniques de Montréal	1 529 018 \$
CHA de Québec	865 223 \$
Hôpital Maisonneuve-Rosemont	12 460 \$
CHU	
CHUQ	1 759 211 \$
CHUM	646 533 \$
Hôpital Sainte-Justine	604 615 \$
CUSM	406 603 \$
CUSE	15 840 \$
GROUPE	
GRIS	19 557 \$
TOTAL	7 932 462 \$

* période entre le 01-07-97 et le 30-06-99

** certaines données peuvent être manquantes

CHUQ: Centre hospitalier universitaire de Québec

CHUM: Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CUSM: Centre universitaire de santé de McGill

CUSE: Centre universitaire de santé de l'Estrie

CHA: Centres hospitaliers affiliés

FIGURE 2

Orientation scientifique des projets liés à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses dans les centres de recherche du FRSQ (7 932 462 \$)

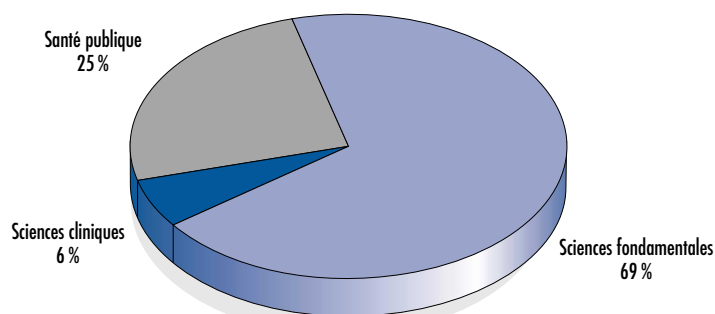


FIGURE 3

Répartition des octrois selon les axes du réseau pour les projets répertoriés dans le domaine du SIDA et maladies infectieuses dans les centres de recherches du FRSQ (7 932 462 \$)

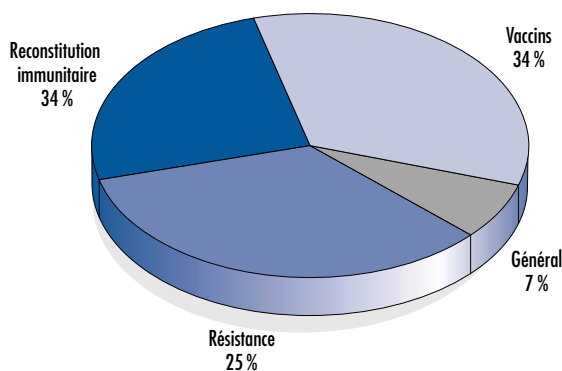
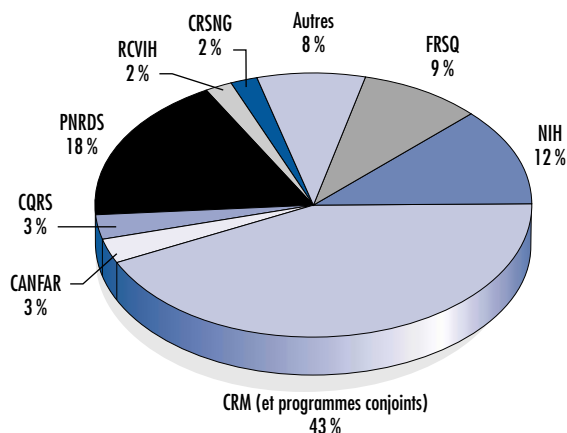


FIGURE 4

Répartition des octrois liés à la recherche sur le SIDA et maladies infectieuses selon la source de financement dans les centres de recherche du FRSQ (7 932 462 \$)



(57%). En outre, trois centres favorisent la recherche sur la résistance (Lady Davis, Hôpital Maisonneuve-Rosemont et le CUSE) et trois autres centres tentent de faire avancer la recherche sur des vaccins éventuels pour combattre le SIDA (CHA, CHUQ et le GRIS).

Finalement, à la **figure 4**, nous constatons que le financement des recherches effectuées dans le domaine du SIDA et maladies infectieuses à l'intérieur des centres de recherche provient majoritairement du CRM (Conseil de recherches médicales du Canada) qui alloue, à lui seul, 43 % des octrois considérés. Le PNRDS (Programme national de recherche et de développement en santé) quant à lui, distribue 18 % des octrois reliés au domaine du SIDA et maladies infectieuses dans les centres du FRSQ, une participation qui est suivie de près par le NIH (*National Institutes of Health*) (12 % des octrois). Le FRSQ, pour sa part, soutient près de 9 % de la recherche totale au Québec subventionnée par des organismes reconnus et ces fonds sont distribués parmi tous les centres engagés dans la lutte contre le SIDA. ▀

ÉVÉNEMENT

LA 41^E RÉUNION ANNUELLE DU CLUB DE RECHERCHES CLINIQUES DU QUÉBEC

La 41^e Réunion annuelle du Club de recherches cliniques du Québec, qui s'est tenue cette année au Château Montebello du 14 au 16 octobre 1999, a réuni près de 300 participants. Étudiants et chercheurs ont présenté quelque 200 communications orales et par affiches qui touchaient les grands systèmes du corps humain (pulmonaire, génito-urinaire, sanguin, cardiovasculaire, digestif, musculo-squelettique, cutané, neurologique-psychique), ainsi que les principales disciplines de la recherche en santé (biochimie, sciences cliniques, pharmacologie, biologie cellulaire, biologie moléculaire, immunologie, physiologie, médecine génétique).

Un symposium satellite organisé par le Club des récepteurs à sept domaines trans-membranaires du Québec a eu lieu jeudi, suivi d'un dîner conférence, présidé par le docteur Michel Bureau. Plusieurs événements se sont déroulés au cours de la journée du vendredi. Trois ateliers organisés par le FRSQ ont été tenus sur des enjeux de la recherche en santé au Québec: 1) le développement de la recherche clinique: la place du Québec et les défis de demain, 2) l'évaluation de la performance des centres et des chercheurs, et 3) la propriété intellectuelle: consensus et implications pour les centres FRSQ (le contenu de cet atelier est présenté sous la rubrique «transfert technologique» page 5). Le CRCQ a également honoré deux membres de la communauté scientifique: il a décerné le prix Michel-Sarrazin au docteur Claude Laberge, de l'Université Laval, et le prix du Jeune chercheur André-Dupont en collaboration avec le FRSQ, au docteur André Veillette, de l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Par ailleurs, la matinée des chercheurs-boursiers a permis à huit chercheurs sélectionnés par un jury indépendant de présenter leurs plus récents travaux en assemblée plénière. Enfin, le symposium du président a accueilli samedi trois éminents chercheurs spécialistes de la génétique: les docteurs David Housman, du *Massachusetts Institute of Technology*, Corinne Antignac, de l'INSERM, et Eric Shoubridge, de l'Université McGill.

Perspectives de financement et stratégies gagnantes

Jeudi soir, quelque 200 participants ont pu entendre l'allocution du docteur Michel Bureau, président du FRSQ, qui a entretenu ses auditeurs des perspectives de financement et des stratégies gagnantes de la recherche en santé au Québec. Le docteur Bureau a livré trois messages: le premier, **rassurant**: il y a plus d'argent pour la recherche, le deuxième, **inquiétant**: la recherche ne sera jamais comme avant et le troisième, **mobilisateur**: comment se positionner dans la trajectoire gagnante. La recherche bénéficie en effet d'une augmentation de son financement avec le rehaussement récent des budgets des trois conseils (FRSQ, FCAR et CQRS), la création de Valorisation-Recherche Québec (VRQ), l'accroissement des budgets de recherche à l'échelon fédéral, la Fondation canadienne pour l'innovation, les nouveaux instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et les bourses des trois conseils canadiens.

Le docteur Bureau a montré que le portait de l'organisation de la recherche se transforme, tout comme celui de son financement. Au Québec, le soutien de la recherche en santé est désormais assuré en

concertation par les trois conseils québécois (155 millions \$ par an), par VRQ (100 millions \$ sur 5 ans) et avec les trois ministères de la recherche, de la santé et de l'éducation. La convergence des efforts du FRSQ, du FCAR, du CQRS, du MSSS, du MEQ et de l'industrie se manifeste dans les quatre grands domaines de la recherche en santé: la recherche biomédicale, la recherche clinique, l'organisation et les services de santé, et la santé des populations, et pour les secteurs forts de la recherche au Québec (neurosciences, cancer, maladies respiratoires, etc.).

Le docteur Bureau a rappelé que pour tirer le maximum de ces nouvelles structures de recherche, dont notamment les IRSC, les chercheurs doivent adopter une stratégie gagnante: surmonter les rivalités interinstitutionnelles pour se concerter et se regrouper en réseaux. Les trois conseils (FRSQ, CQRS et FCAR) comptent enrichir les «réseaux FRSQ» de l'addition de chercheurs financés par les autres organismes de façon à mieux intégrer toutes les forces de la recherche médicale et sociale sur un problème donné de santé. La recherche en sortira plus forte et le maillage des réseaux avec les IRSC sera plus harmonieux, mais

surtout les résultats de recherche seront mieux intégrés pour les éventuels utilisateurs de ces connaissances que sont les patients, la société et même l'industrie.

Évaluer la performance des centres et des chercheurs

L'atelier sur l'évaluation de la performance des centres et des chercheurs, animé par **Raymond Leblanc**, directeur des affaires scientifiques et des programmes du FRSQ, a attiré un grand nombre de participants. Après la présentation des grandes lignes des objectifs des centres de recherche par le docteur Leblanc, la docteure **Sylvie Marcoux**, vice-doyenne à la recherche de l'Université Laval et membre du groupe de travail sur l'évaluation de la performance des centres, a exposé les objectifs du groupe de travail. Celui-ci, présidé par le docteur **Réjean Hébert**, a été mis sur pied par le FRSQ dans le but de proposer un ensemble d'indicateurs pour juger et apprécier la contribution de chacun des centres du FRSQ à: 1) l'avance-

ment des connaissances, 2) au transfert des connaissances et à l'enseignement universitaire, 3) au transfert technologique et 4) à la collectivité. La docteure Marcoux a souligné les nombreux avantages que représentent de tels indicateurs pour le FRSQ de même que pour les directeurs de centres tout en mettant chacun en garde contre les limites de ces indicateurs. Elle a rappelé que les indicateurs ne visent pas à remplacer l'évaluation par les pairs. La démarche du groupe de travail est menée en étroite collaboration avec l'Observatoire des Sciences et des Technologies (OST) qui a développé une expertise dans la mise sur pied de modèles théoriques et de systèmes d'indicateurs de performance pour plusieurs organismes du milieu de la recherche. Le groupe de travail veillera à consulter et informer de leur démarche les membres des centres de recherche.

Le docteur **Benoît Godin**, co-responsable de l'OST, a soutenu que même si l'évaluation par les pairs a mauvaise presse, celle-ci constitue, malgré tout, le moins mauvais des systèmes d'évaluation. Le docteur Godin est d'avis que, dans le contexte politique et social actuel, qui oblige désormais les chercheurs à rendre des comptes aux décideurs et à la population, le milieu de la



recherche a tout intérêt à s'approprier ces outils d'évaluation. En outre, il a rappelé que les indicateurs visent à évaluer des activités de groupes, jamais la performance d'individus. Enfin, il a conclu que ces évaluations ne sont pas conduites dans le but de diminuer les subventions mais servent plutôt à « vendre » la recherche auprès des gouvernements et à prendre des décisions à partir de données plutôt que d'impressions.

Pour sa part, le docteur **Alain Bélanger**, chercheur au CHUQ-pavillon CHUL, a montré de quelle manière son établissement évaluait depuis 15 ans la performance de chacune des unités de recherche, qui comptent plus de 1000 personnes dont 180 chercheurs. Le système d'évaluation mis en place a pour objectif de faciliter la tâche du directeur dans l'administration du centre, de distribuer le budget d'infrastructure et de partager les espaces de recherche entre les unités selon une série de critères. Cette évaluation tient compte des publications et des communications (40 %), des subventions (40 %) et des étudiants (20 %), et ce sur une période de quatre ans.

Dans son allocution, le docteur **Patrick Vinay**, doyen de la faculté de médecine de l'Université de Montréal,

a rappelé d'entrée de jeu que l'évaluation est affaire de culture. Alors que l'évaluation des facultés de médecine est une tradition en Amérique du Nord, ce n'est pas le cas en France. Selon le docteur Vinay l'étape essentielle de ces visites est l'auto-évaluation. Une bonne communication est nécessaire entre les universités et les centres de recherche afin que chacun exprime ses attentes envers l'autre. La recherche se doit d'être près des milieux de la santé et les professionnels doivent être exposés à la recherche au cours de leur formation et durant leur pratique. Une bonne intégration des soins et de la recherche a des retombées importantes tant sur les plans scientifique, technologique que financier. Il est essentiel de développer des stratégies de concertation non seulement entre les thèmes et les services mais également entre les différents centres québécois. Le docteur Vinay croit en la promotion des valeurs suivantes : l'éthique au jour le jour, le respect du contexte clinique, le respect des carrières de tous (étudiants, chercheurs, collaborateurs), le respect des contributions intellectuelles de chacun et la créativité porteuse. Le docteur Vinay conclut que la prudence est de mise

lorsqu'on mesure ces différents paramètres, il ne faut pas seulement évaluer la performance mais développer des indicateurs de l'organisation, que l'on objectivera comme une condition de succès.

Linda Engel, directrice adjointe de la division des subventions de recherche aux *National Institutes of Health* (NIH), a fait valoir que la structure des nouveaux instituts de recherche en santé du Canada, en voie d'élaboration, va ressembler à celle des NIH. Ces 25 instituts et centres américains comptent 18 000 employés et reposent sur une organisation imposante qui gère 15 milliards de dollars. Dix pour cent du budget sont alloués à la recherche *intra-muros* tandis que plus de 80 % de celui-ci sont consacrés au soutien de la recherche *extra-muros* dans les universités américaines et à l'étranger. Chaque année, les comités d'évaluation traitent environ 30 000 demandes de financement, qui sont jugées en fonction des priorités et du mérite scientifique. Le taux de financement de ces demandes varie entre 20 % et 35 %.

Madame Engel a rappelé que les NIH se doivent de justifier leurs décisions devant le Congrès américain, qui s'assure que les demandes retenues répondent aux besoins de santé publique, rencontrent les standards de qualité scientifique, présentent un potentiel de progrès scientifique, sont diversifiés et comblent les besoins en infrastructure. Depuis 1993, le gouvernement américain exige que la performance des NIH soit évaluée. Madame Engel a souligné, en conclusion, que la mesure de l'impact des investissements des NIH est une tâche complexe qui nécessite une évaluation des retombées à long terme.



Le développement de la recherche clinique

L'atelier sur le développement de la recherche clinique a été l'occasion de situer la place du Québec dans ce domaine et de mettre en perspectives les défis de demain. Le docteur **Pierre Boyle**, directeur général du FRSQ, a rappelé que le FRSQ vient de former un groupe de travail pour identifier les obstacles au développement de la recherche clinique au Québec, et y proposer des solutions. Plusieurs éléments créent un contexte favorable au développement de la recherche clinique: l'accroissement substantiel prévu des fonds consacrés à la recherche en santé et l'importance accordée par les décideurs à maximiser les retombées de la recherche notamment sur la santé et sur l'amélioration des pratiques cliniques. Un consensus émerge de la communauté scientifique quant à la nécessité d'accroître la quantité et la qualité de la recherche clinique subventionnée et commanditée pour maintenir la compétitivité en recherche médicale. Le groupe de travail sur la recherche clinique a pour mandat: 1) d'identifier les principaux obstacles au développement de la recherche clinique au Québec, 2) de cerner l'importance relative de ces obstacles, 3) de proposer divers moyens visant à éliminer ces obstacles ou à en atténuer les effets, 4) de proposer une stratégie de mise en œuvre de ces moyens sur un horizon de 12 à 18 mois. Les recommandations du groupe de travail sont attendues en mars 2000.

Le docteur **Serge Carrière**, directeur scientifique pour l'Amérique du Nord de Servier Canada inc., a montré que le développement de la recherche clinique passait par la formation et le recrutement de jeunes chercheurs et qu'il nécessitait des infrastructures de recherche adéquates. Le Québec occupe une place enviable dans le domaine de la recherche en santé, notamment en ce qui a trait à la part de capital de risque investie et aux dépenses de R&D, qui ont connu une croissance importante au cours des dernières années. Les garanties de succès de la recherche en santé sont liées à la stabilité du système de santé, à la volonté des institutions, au soutien des collègues ainsi qu'au soutien financier du milieu d'accueil. Le docteur Carrière a rappelé que les principaux défis à relever pour développer la recherche clinique sont de: créer un environnement favorable au recrutement des chercheurs, rivaliser avec la compétition internationale, s'adapter aux nouvelles structures (instituts de recherche en santé du Canada, FCI, etc.) et, entre autres, régler les problèmes liés à la bioéthique (disponibilité des membres, multiplicité des comités et délais trop longs).

Le docteur **Phil Gold**, directeur du Centre de recherche clinique du Centre universitaire de santé McGill, a, pour sa part, présenté l'expérience de l'établissement et de la gestion d'un centre d'essais cliniques en milieu universitaire. Le «marché» des essais cliniques, a-t-il fait remarquer, a évolué de façon défavorable aux milieux universitaires qui ont perdu une part du marché au profit des cliniques privées où l'industrie pharmaceutique constate une plus grande facilité dans les questions re-

latives aux comités d'éthique privés et se voit facturer des frais d'administration inférieurs. Le docteur Gold a vanté les avantages de réaliser les essais cliniques au sein d'un milieu universitaire: revue d'éthique plus rigoureuse (tout en pouvant se faire dans des délais raisonnables), recrutement contrôlé des patients et assurance de bonnes pratiques cliniques. En outre, la conduite d'essais cliniques en milieu universitaire ajoute aux connaissances médicales, modifie la pratique du clinicien, améliore les soins aux patients et rehausse leur santé, permet l'échange d'idées et de technologies entre l'université et l'industrie, favorise le transfert des technologies et est rentable.

Monsieur Carl Viel, chef de la gestion de la santé et des relations professionnelles chez Glaxo Wellcome inc., a passé en revue les principaux obstacles au développement de la recherche clinique au Québec: 1) la lourdeur des évaluations éthiques et la nécessité de former des comités d'éthique spécialisés, 2) les problèmes liés à la mauvaise compréhension du nouveau Code civil, 3) l'absence de répertoire de l'activité clinique au Québec et le besoin de coordination de ces activités, 4) le manque de ressources humaines et la nécessité de former les professionnels de la santé en recherche clinique, 5) la nécessité d'obtenir la reconnaissance internationale des recherches cliniques, et 6) l'absence de contrats standards et de soutien dans la rédaction de ces contrats. En guise de pistes de solutions, Monsieur Viel a souligné, entre autres, l'importance de former des regroupements québécois par spécialité et d'attirer des investissements connexes.

Le prix Michel Sarrazin attribué au docteur Claude Laberge

Diplômé de médecine de l'Université Laval en 1962, le docteur Claude Laberge poursuit sa résidence en pédiatrie de 1962 à 1964. En 1968, il termine son doctorat en génétique humaine, à la *John Hopkins University* de Baltimore, sous la direction du docteur V.A. McKusick. Il a occupé les postes de chef du service de médecine génétique du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) et de chef du département de médecine du CHUL. Il a également coordonné la recherche au CHUL, de



1969 à 1981. Il est professeur titulaire aux départements de médecine et de pédiatrie de la Faculté de médecine, de l'Université Laval, et au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) – Pavillon CHUL.

Co-fondateur et président du Réseau de médecine génétique du Québec de 1969 à 1994, il est responsable depuis 1968 du dépistage sanguin systématique des nouveau-nés du Québec pour les

maladies génétiques traitables (phénylcétonurie, tyrosinémie héréditaire et hypothyroïdie congénitale). Il est maintenant président et directeur du Réseau de médecine génétique appliquée du FRSQ depuis 1993. Il a co-dirigé l'Institut interuniversitaire de recherche sur les populations (IREP) comme représentant de l'Université Laval jusqu'en 1996.

Le docteur Laberge mène divers projets de recherche sur les aspects médicaux, sociaux, éthiques et juridiques de l'épidémiologie génétique, de la diversité génétique humaine et de la commercialisation du matériel et de l'information génétiques. Il a joué un rôle de premier plan dans le dépistage néonatal et l'épidémiologie génétique de la tyrosinémie héréditaire et de la dystrophie myotonique au Québec.

Médecine génétique et santé publique: *La situation au Québec à l'aube de l'an 2000**

par **Claude Laberge**, M.D., Ph.D.

La «nouvelle» génétique modifiera considérablement les fondements de la médecine.

À l'aube d'un nouveau millénaire, cette opinion est universellement partagée: du commun des mortels à des médias comme Time Magazine¹. Cette «nouvelle» médecine s'appelle déjà la médecine génétique. On peut même déclarer que cette terminologie a été inventée au Québec au début des années 1970 quand un groupe de médecins généticiens a créé le Réseau de médecine génétique du Québec (RMGQ).²

Le concept de médecine génétique diffère de celui de génétique médicale. Celle-ci se présente comme une spécialité de la médecine clinique tandis que la médecine génétique se définit comme l'ensemble des moyens destinés à identifier et à modifier les composantes génétiques qui concourent à l'apparition de toutes les maladies. Dès lors, pour que la population puisse profiter des

* Ce texte est reproduit avec l'autorisation de la revue *Médecine/Sciences*

découvertes qui émanent déjà du Projet du génome humain -projet central de la médecine génétique- il faut que leurs applications fassent l'objet d'évaluation qui permettent de garantir qu'elles répondent aux critères habituels de la santé publique. Les éléments d'une politique de santé doivent conduire à des décisions qui dépendent des données scientifiques produites par une approche épidémiologique envisagée dans son sens le plus large.

Le Projet du génome humain, après le stade de causalité monogénique qui se termine et celui de la causalité polygénique (susceptibilités) qui se développe rapidement, entre déjà dans le stade de la protéomique.³ La population du Québec est-elle prête à bénéficier de toutes les retombées utiles de ces connaissances tirées des études sur le génome humain ?

Après une première période de recherche et développement en génétique humaine et médicale (1970-1990), la dernière décennie du XX^e siècle a vu l'essor de l'épidémiologie génétique s'arrêter et stagner. Or sans épidémiologie génétique, comment reconnaître les déterminants génétiques de santé présents dans notre population ? Si la maladie résulte des interactions entre l'information génétique d'un individu et ses conditions de vie (environnement physique, milieu social, etc.), on peut affirmer que l'absence d'épidémiologie génétique affectera toutes les spécialités de la médecine. Comment alors introduire de plein droit la génétique dans la pratique de la médecine, au sein des services de santé, à des fins de promotion et de prévention ?

En 1970, le RMGQ est né avec l'arrivée d'un nouveau contrat social, celui de l'assurance-maladie. On a

reconnu à tous les citoyens le droit «de recevoir des services de santé et des services sociaux sur les plans à la fois scientifique, humain et social, avec continuité et de façon personnalisée».⁴ La génétique n'est pas *a priori* exclue de ce contrat social. Dès le début d'ailleurs, la mission du RMGQ a été identifiée comme une mission de santé publique.⁵

Durant vingt ans, les ressources nécessaires au développement d'une épidémiologie génétique élargie et intégrée ont été mises en place et le RMGQ en a toujours été un partenaire majeur. C'est principalement autour de cinq domaines d'activités reliés à la génétique humaine et médicale que sont développés les champs de compétence de groupes de chercheurs et de cliniciens, à savoir les dépistages génétiques, les services cliniques de génétique médicale, les études de génétique des populations, l'évaluation sociale de la génétique humaine et le développement de la recherche appliquée aux besoins génétiques de la population. On peut suivre les péripéties de cette expansion dans les Mémoires de la Société Royale du Canada de 1993 où on reconnaissait qu'il existait un «modèle québécois» de génétique et société.⁶

Malheureusement, dès 1993 ce «modèle québécois» avait vu son épanouissement contrarié par la création, en 1991, d'un Comité consultatif ministériel «provisoire». Reportées de comité en comité, les orientations du MSSS en matière de génétique ne sont toujours pas connues de la communauté scientifique. En 1994, le RMGQ a été démantelé par des fonctionnaires du ministère de la Santé avec l'approbation du ministre: seuls ont subsisté les «programmes de dépistages à vocation provinciale». La cause prin-

cipale de ce démantèlement tient à l'intrusion des spécialistes de la bioéthique au sein des comités et ce aux dépens des experts généticiens dont on a systématiquement réduit le nombre. Ce frein administratif au développement de la médecine génétique n'affecte-t-il que les généticiens ? Certes non ! Il semble manifeste que l'absence d'orientations au sujet de l'utilisation des connaissances génétiques affecte tous les secteurs de la santé. Et que dire alors du contrat social ?

Le deuxième facteur -encore plus important- qui bloque le développement de l'épidémiologie génétique, c'est l'entrée en vigueur du nouveau Code civil du Québec en 1994. Les articles 22 et 24 interdisent à toutes fins pratiques la surveillance sanitaire, les études pilotes et même la calibration des instruments de laboratoire⁷.

Ainsi, un programme de surveillance anonyme de l'incidence de séropositivité au VIH chez les nouveau-nés a été interrompu.⁸ Des projets de recherche sur la prévalence de mutations dynamiques (prédispositions) dans l'ensemble de la population ont dû cesser.

L'obligation de mener des études pilotes avant d'introduire un programme de dépistage ou même d'ajouter un test de laboratoire clinique constitue un préalable reconnu internationalement. La mise au point de techniques de dépistage comme celles appliquées à l'hypothyroïdie congénitale⁹ et leur validation pour dépistage de masse¹⁰ n'est plus possible aujourd'hui.

Les nouveaux tests destinés à déterminer les constituants de susceptibilité génétique aux maladies courantes qui vont se développer au cours des prochaines années seront très difficiles à valider sans études

pilotes. Ces tests se développeront dans des disciplines distinctes de la génétique médicale. À cause de contraintes juridiques, leur transfert technologique sera probablement plus facile vers le secteur privé, les tests ayant été validés dans d'autres populations.

Dans un premier temps, il est urgent que le développement de l'épidémiologie génétique reprenne au Québec. Lorsqu'on prend conscience de la nécessité que cette épidémiologie soit intégrée à l'ère génomique,¹¹ le retard pris en ce domaine au Québec est devenu l'affaire de tous et non pas seulement celle des généticiens.

Dans un deuxième temps, il est important pour la qualité des services de santé offerts à la population que la possibilité de procéder à des études pilotes soit restaurée. Les pro-

grammes de santé doivent être fondés sur des données scientifiques et non pas sur des idéologies ou des spéculations d'ordre philosophique¹². Les chercheurs québécois pourraient exercer des pressions sur le FRSQ, entre autres, pour que l'effet négatif des articles 22 et 24 sur l'amélioration des soins de santé et sur la prévention soit levé, sans pour autant désavouer les droits de la personne. Peut-être que la création récente de l'Institut national de santé publique au Québec pourrait favoriser la création d'un comité de déontologie qui évaluerait les méthodes scientifiques de protection de la confidentialité et de la vie privée, permettant ainsi aux chercheurs du Québec de déroger aux articles du Code civil sous la protection de la Loi sur la santé publique ? Cepen-

dant, le peu d'intérêt des spécialistes québécois en santé publique pour les déterminants génétiques de santé ne laisse en rien présager de solution rapide.

Finalement, il ne faut pas que la population du Québec se passe des bénéfices des connaissances scientifiques tirées des études du génome humain, surtout qu'il s'agit de bénéfices qu'elle désire et auxquels elle a droit. Il est urgent que les orientations du Québec en matière de génétique humaine soient rendues publiques, reposent sur des justifications claires et qu'elles soient soumises à un débat public avec la participation des différentes communautés d'intérêt qui sont présentes au Québec.

1 Time Magazine. *The Future of Medicine, Special Issue*. 1999, January 11.

2 Sriver CR, Laberge C, Clow CL, Fraser FC. *Genetics and Medicine: An Evolving Relationship*. Science 1978; 200: 946-952.

3 Strohman RC. *Five stages of the Human Genome Project*. Nature Biotechnology 1999; 17: 112.

4 Barakett R. *Précis annoté de la Loi sur les services de santé et les services sociaux*. Éditions Yvon Blais Inc., Cowansville. 1991: 290.

5 Laberge C. *Population Genetics and Health Care Delivery: The Quebec Experience*. In: H. Harris and K. Hirschorn, eds, *Advances in Human Genetics*, Plenum Press, New York. 1976; 6: 323-374.

6 *Mémoires de la Société Royale du Canada. Génétique et Société*. 1993; Sixième série: Tome IV, 150pp.

7 Article 22: Une partie du corps, qu'il s'agisse d'organes, de tissus ou d'autres substances, prélevée sur une personne dans le cadre de soins qui lui sont prodigués, peut être utilisée aux fins de recherche, avec le consentement de la personne concernée ou de celle habilitée à consentir pour elle. Article 24: Le consentement aux soins qui ne sont pas requis par l'état de santé, à l'aliénation d'une partie du corps ou à une expérimentation doit être donné par écrit. Il peut toujours être révoqué, même verbalement.

8 Hankins C, Tran T, Hum L, Laberge C, Lapointe N, Lepine D, Montpetit M, O'Shaughnessy M. *Socioeconomic Geographic Links to HIV to Human Immunodeficiency Virus Seroprevalence among Childbearing Women in Montreal, 1989-1993*. Int J Epidemiol 1998; 27: 691-697.

9 Dussault JH, Laberge C. *Dosage de la thyroxine (T4) par méthode radio-immunologique dans l'éluat de sang séché: Nouvelle méthode de dépistage de l'hypothyroïdie néonatale ?* Union Méd. Canada 1973; 102: 2062-2064.

10 Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. *Preliminary Report on a Mass Screening Program for Neonatal Hypothyroidism*. J. Ped. 1975; 86: 670-674.

11 Schork NJ, Cardon LR, Xu X. *The future of genetic epidemiology*. TIG 1998; 14: 266-272.

12 "En effet, ce serait une illusion que de prétendre absorber les découvertes particulières d'une science au profit d'un système philosophique quelconque." Claude Bernard, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Garnier-Flammariion, Paris. 1966; 90.



André Veillette, Prix André-Dupont du Jeune chercheur

Le prix du jeune chercheur André-Dupont du CRCQ est remis chaque année par le FRSQ à un jeune chercheur de moins de 40 ans qui a moins de 10 ans de carrière en tant que chercheur autonome et qui s'est démarqué par sa productivité et par l'importance de ses découvertes. Les doyens et directeurs de départements des quatre facultés de médecine des universités québécoises de même que les directeurs des centres et instituts de recherche en santé du Québec sont invités à soumettre des candidatures qui sont évaluées par

un jury formé du vice-président du CRCQ, du récipiendaire de l'année précédente, d'un ancien président du CRCQ et d'une personne choisie dans la communauté scientifique.

Parmi les 13 candidatures reçues cette année, celle du docteur André Veillette a été choisie. Chercheur à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, le docteur Veillette a déjà reçu plusieurs prix et distinctions dont le Prix du jeune chercheur de BioMega Boehringer Ingelheim en 1992, le prestigieux prix de l'Institut national du cancer du Canada William E. Rawls en 1994 et il a été élu à titre de membre de la Société américaine d'investigation clinique, en 1995. Il est titulaire d'une bourse de scientifique chevronné du Conseil de recherches médicales du Canada. Michelle Dubuc l'a rencontré.

À 17 ans, André Veillette opte pour la médecine. «Un choix naïf, se

rappelle-t-il, en riant», mais une décision qui allait de soi pour un premier de classe. Après avoir complété sa formation médicale à l'Université Laval, en 1981, il se spécialise en médecine interne à l'Hôpital général de Montréal. À la suggestion de ses pairs, le jeune médecin va parfaire sa formation en oncologie médicale à Bethesda, au National Cancer Institute, l'un des très réputés National Institutes of Health (NIH). L'oncologie est un domaine en pleine effervescence dans les années 80 et les percées se succèdent à un rythme effréné.

Le programme de spécialisation en oncologie auquel il s'inscrit prévoit un an de clinique suivi de deux années d'initiation à la recherche. André Veillette débute alors ses premiers travaux de recherche sur le cancer du sein dans le laboratoire du docteur Marc Lippman mais il oriente très vite ses recherches sur le cancer du côlon, avec la collaboration du docteur Neal Rosen qui s'intéresse, pour sa part, au rôle des kinases dans ce type de cancer. À la fin de son stage, André Veillette est mordu de science. C'est lors d'une discussion avec Joseph Bolen, chercheur dans une autre division du NIH, qu'il décide de faire un stage de recherche postdoctorale dans son laboratoire. Toujours intéressé par les kinases, il étudie cette fois leur rôle dans les lymphocytes. Durant les deux ans de ce second stage, il se concentre sur lck, une kinase dont on ne connaissait à peu près rien. «Au début, je piétinais, je gérais des réactifs, des anticorps, des ADNc... J'avais d'abord cloné cette kinase comme étant un gène exprimé de manière aberrante dans le cancer du côlon mais je m'interrogeais sur son rôle dans les cellules lymphoïdes». Puis, alors que plusieurs découragent le

jeune chercheur de poursuivre sur cette voie, il persévère et découvre que cette kinase est associée à CD4 et CD8, deux molécules présentes à la surface des cellules T. «*I was famous, overnight!* s'exclame-t-il en riant. J'étais au bon endroit au bon moment, avoue-t-il avec le recul.» Cette découverte ouvre la voie à un nouveau champ de recherche sur la signalisation dans les cellules lymphocytaires. La percée est publiée dans la très prestigieuse revue *Cell*, premier d'une série d'articles qui seront publiés dans des revues toutes aussi reconnues telles que *Nature*...

ENTRE RECHERCHE ET CLINIQUE: UN ÉQUILIBRE FRAGILE

Après un début de carrière en recherche aussi exaltant, le jeune oncologue-chercheur revient au Québec en 1989, où il est engagé comme professeur à l'Université McGill. Il craint de voir sa carrière de chercheur s'éteindre à la faveur de ses activités cliniques: il constate en effet dans son entourage la faiblesse de la culture de la recherche au sein de la profession médicale et une absence de valorisation du métier de chercheur. Obstiné et bourreau de travail, il combine néanmoins clinique et recherche à raison de 100 heures par semaine. Mais les succès et les bons coups scientifiques continuent de se succéder à tel point qu'il ne voit pas d'autre solution que de se consacrer entièrement à la recherche. «Je fais les choses passionnément et je dois toujours être le meilleur, je suis très compétitif». Alors que la recherche clinique est davantage compatible avec le travail de clinicien, le docteur Veillette, qui a aujourd'hui abandonné la pratique, croit que la recherche, et en particulier la recherche fondamentale, exige qu'on s'y consacre à temps plein. Le docteur Veillette déplore la

désaffectation des cliniciens pour la recherche et juge que les solutions à ce problème passent notamment par une exposition plus grande des cliniciens à la recherche durant leur formation, qui ont besoin de modèles, ainsi que par l'amélioration de la rémunération.

Aujourd'hui, à 40 ans, après 10 ans de travaux intensifs sur les mécanismes de régulation, tant positive que négative, des voies de signalisation intracellulaire, André Veillette n'a rien perdu de son énergie et de sa détermination. «J'adore toujours la recherche. Je travaille 75 heures par semaine et comme je n'ai pas de famille je peux me permettre de consacrer encore 25 à 30 heures par semaine à faire mes propres manipulations à la pailasse, ce que plusieurs chercheurs seniors finissent par abandonner.»

Toujours aussi productif, André Veillette, dont les travaux sont reconnus à travers le monde, s'est vu courtoisé par Toronto et par les États-Unis. «Plusieurs de mes collègues et amis chercheurs ont quitté le Québec au cours des dernières années, attirés par des conditions de travail nettement supérieures sur tous les plans: salaire, ressources, environnement de travail... Mais j'ai décidé de rester car je demeure profondément attaché au Québec.»

C'est l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) qui a su répondre à son besoin de changement. Ce nouvel environnement sera pour lui l'occasion de développer de nouvelles orientations de recherche. Les objectifs de l'IRCM rencontraient ceux d'André Veillette qui souhaitaient, l'un et l'autre, renforcer le domaine de l'immunologie au Québec, qui a connu une saignée au cours des dernières années avec le départ de plusieurs chercheurs. Ce changement, souhaite-t-il, donnera

un nouveau souffle à ses travaux. Il continuera ses recherches sur les mécanismes d'activation positive et négative de la transduction du signal dans le système immunitaire mais cette fois à l'aide de souris transgéniques et peut-être aussi dans des systèmes humains pour pouvoir appliquer ces connaissances aux maladies du système immunitaire (maladies autoimmunes, leucémies, lymphomes, etc.). Il espère, en outre, ouvrir un nouveau domaine de recherche qui le ramènera à ses anciennes amours: l'oncologie, et plus précisément le cancer de la prostate. «Actuellement, peu de chercheurs étudient les aspects fondamentaux de ce type de cancer, très fréquent dans la population.» Il aimerait mettre sur pied un réseau de collaborateurs qui s'intéressent à diverses facettes de la question: l'aspect génétique, la signalisation intracellulaire, la progression tumorale, les oncogènes...

Que fera-t-il dans 15 ans? «Je ne suis pas sûr de faire de la recherche toute ma vie. Un peu comme je suis passé de la médecine à la recherche, je relèverai peut-être plus tard de nouveaux défis. Ce pourrait être un poste de direction ou de planification de la recherche pour aider les jeunes chercheurs, un peu comme on l'a fait pour moi à mes débuts.» André Veillette est optimiste. Avec les nouveaux investissements en recherche prévus par le gouvernement, l'avenir est plus prometteur qu'il ne l'était il y a cinq ans. J'encourage mes étudiants à poursuivre leur carrière en recherche. Bien que les ressources soient moindres ici qu'aux États-Unis, conclut-il, je crois que toutes proportions gardées et compte tenu de l'argent investi, il se fait de la meilleure recherche au Canada.»

NOUVEAU PROGRAMME **PROGRAMME DE SOUTIEN À LA** **TENUE D'ÉVÉNEMENTS SCIENTIFIQUES** **À CARACTÈRE INTERNATIONAL**

PRÉAMBULE

Les chercheurs québécois dans le domaine de la santé sont de plus en plus compétitifs sur le plan national et international, et sont fréquemment appelés à jouer un rôle de rayonnement qui déborde largement les cadres du Québec et même du Canada. Le FRSQ est appelé de plus en plus à donner son appui à un groupe ou l'autre de chercheurs québécois qui sollicitent auprès d'instances internationales, le mandat d'organiser au Québec une réunion scientifique d'importance à caractère international. On ne saurait sous-estimer les retombées de ces événements tant pour l'avancement de la science au Québec que pour le rayonnement du Québec à l'étranger, sans oublier les avantages pour les jeunes chercheurs et les étudiants à participer à ces congrès, ainsi que les retombées économiques pour la région hôte. Au-delà de l'appui moral, un soutien financier du FRSQ, si modeste soit-il, à l'organisation de tels événements, constituerait un atout susceptible d'attirer au Québec des événements scientifiques majeurs.

OBJECTIFS

Le présent programme vise à offrir un soutien financier modeste à l'organisation et à la tenue au Québec d'événements scientifiques d'envergure, à caractère international.

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ

- L'organisation de l'événement doit être confiée à un groupe présidé par un Québécois et à forte représentation québécoise;
- il s'agit d'un événement d'envergure internationale attirant des participants non seulement du Canada, mais aussi des États-Unis, de l'Europe, etc.;
- le nombre de participants attendus doit être suffisant pour justifier un soutien du FRSQ;
- la thématique de l'événement doit être suffisamment large pour pouvoir avoir un effet bénéfique et structurant sur un domaine de recherche important pour le Québec.

MONTANT DE LA SUBVENTION

Subvention maximale non récurrente de **10 000 \$**.

MÉCANISME D'ÉVALUATION

Chaque demande sera évaluée par un comité interne constitué par la direction scientifique du FRSQ. Une réponse sera acheminée dans un délai de 30 jours suivant la réception de la demande.

DATE DE DÉPÔT

En tout temps.

VENEZ VISITER NOTRE SITE WEB

www.frsq.gouv.qc.ca

