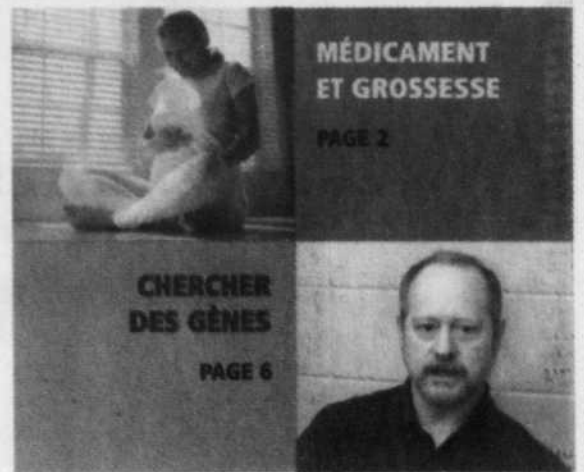


FORUM



Un vaccin anti-sida d'ici cinq ans

L'élaboration d'un vaccin contre le VIH pose d'immenses défis à la communauté scientifique parce que la manière traditionnelle de fabriquer un vaccin se révèle inefficace face à ce tueur. L'une des façons de contourner le problème est de renforcer le système immunitaire dans sa lutte contre le virus. C'est une des voies suivies par le Dr Rafick-Pierre Sékaly, directeur du Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies (CANVAC), abrité à l'Université de Montréal. Les quelque 75 chercheurs de ce réseau mettent à l'essai des traitements préventifs et curatifs permettant de lutter contre le cancer, l'hépatite C et les infections au VIH.

Rafick-Pierre Sékaly est confiant de voir les travaux poursuivis par diverses équipes internationales conduire à la découverte d'un vaccin préventif ou thérapeutique d'ici cinq ans. « Ça ne fait que 24 ans qu'on travaille sur le VIH alors qu'il a fallu 100 ans de recherche pour produire le vaccin contre la typhoïde », signale-t-il. Trois vaccins font d'ailleurs l'objet actuellement d'essais cliniques. Une étude sur un vaccin thérapeutique destiné à renforcer le système immunitaire et à laquelle participe le Dr Sékaly se poursuit depuis un an auprès de 60 personnes atteintes par le VIH en Amérique du Nord, dont 30 à Montréal.

Un vaccin préventif, jugé très sécuritaire, est testé auprès de 14 000 personnes saines en Thaïlande. On ne les a évidemment pas infectées au VIH pour voir si le vaccin est efficace, mais le grand nombre de participants permettra de voir si le taux d'infection s'avère éventuellement plus faible au sein de la population à risque faisant partie de l'échantillon.

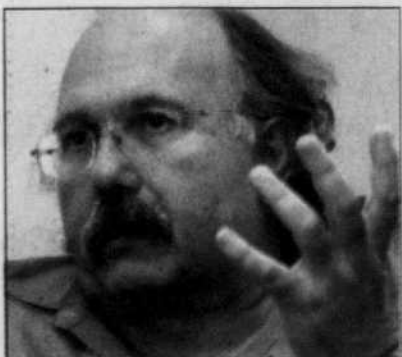
« Lors de l'essai d'un vaccin préventif, il se fait beaucoup de travail d'éducation auprès de la population afin d'éviter que les sujets se pensent à l'abri du risque, souligne le chercheur. Cette sensibilisation entraîne elle-même une diminution du taux d'infection. »

Les chercheurs sont alors placés devant un paradoxe qui limite la portée de l'étude elle-même; il faut par conséquent constituer des échantillons de plus en plus larges. Mais ceci ne contrarie pas le chercheur: « Si l'étude permet de réduire le taux d'infection par la sensibilisation, nous remplissons tout de même une partie de notre mandat. Il existe d'autres moyens que le vaccin pour combattre le sida », déclare-t-il.

Le CANVAC annonçait au début de l'année une découverte majeure dans la lutte contre le VIH. « Nous avons découvert que le VIH détruit les lymphocytes T produits dans le thymus, affirme le chercheur. Il s'agit d'un mécanisme d'action qui n'était pas connu et qui sape le travail du système immunitaire des personnes infectées. »

Le thymus est une glande située dans la partie inférieure du cou, juste devant la trachée. Au contact des hormones qui y sont sécrétées, les lymphocytes parviennent à maturité et deviennent des lymphocytes T (T pour thymus). Du thymus, les lymphocytes migrent vers la moelle pour terminer leur maturation et être ensuite dispersés par le système sanguin et détruire les cellules tumorales et les cellules infectées par un virus. Mais ce système de défense ne fonctionne pas dans les cas du cancer et d'infections au VIH. Selon le directeur du CANVAC, si l'on réussissait à maintenir l'activité du thymus, on aurait un moyen direct de reconstruire le système immunitaire détruit par le VIH. Mais les chercheurs ne peuvent pas recourir au procédé habituel d'élaboration d'un vaccin parce que, même atténué, le VIH s'intègre à l'ADN de son hôte pour s'y reproduire. On cherche donc d'autres façons d'induire une réponse immunitaire.

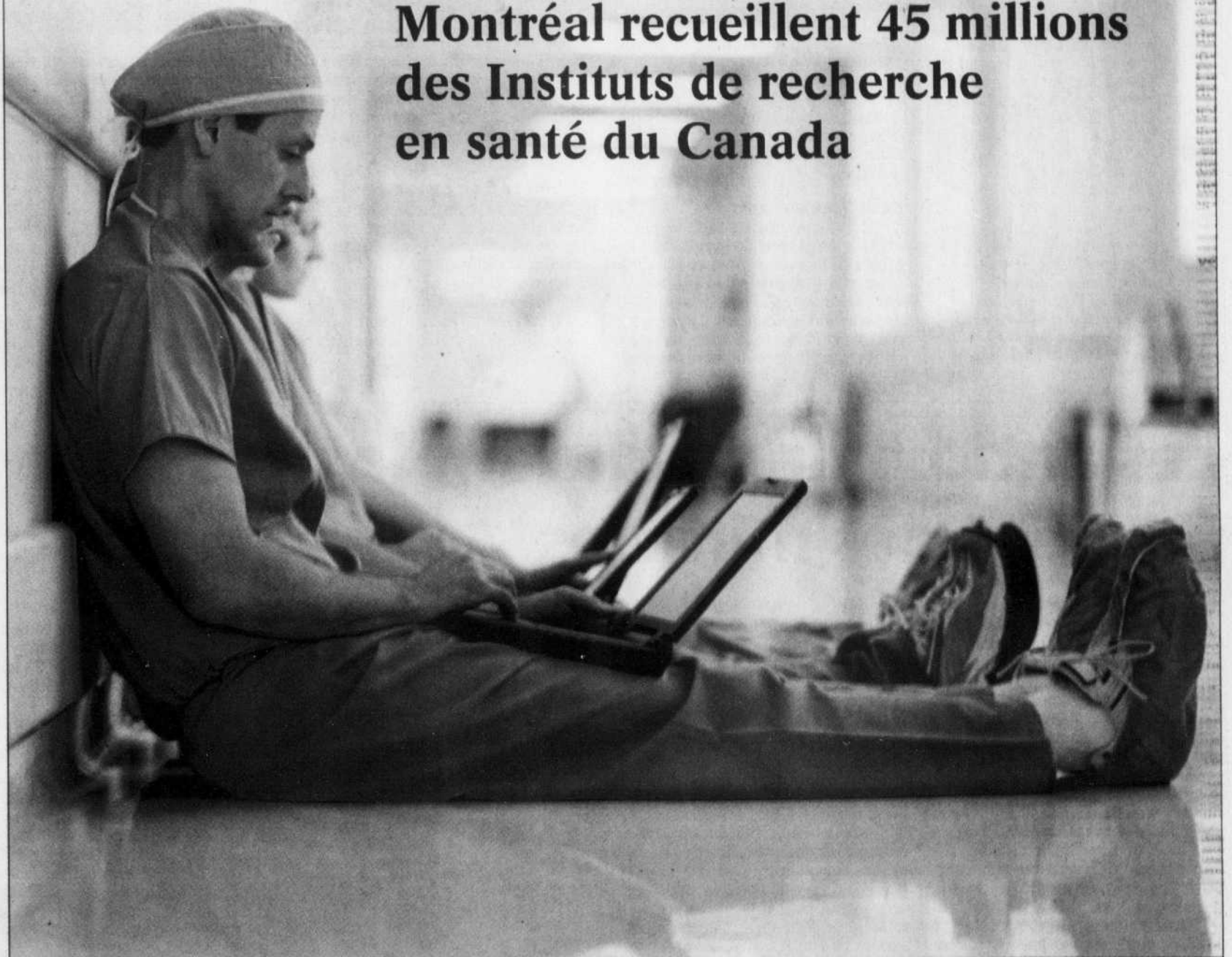
Daniel Baril



Dr Rafick-Pierre Sékaly

La recherche est en santé

340 chercheurs de l'Université de Montréal recueillent 45 millions des Instituts de recherche en santé du Canada



Des jeunes médecins consultent leur bases de données entre deux interventions. C'est le nouveau visage de la recherche en santé.

Vous souvenez-vous des années 80 et de l'atmosphère morose qui régnait dans les corridors universitaires? Le mot d'ordre était de « faire plus avec moins »; tout le monde se plaignait de son sort, même les rats de laboratoire semblaient s'ennuyer. Quand a été mis en branle le projet du siècle, consistant à décrypter le génome humain, personne à Montréal n'était de la partie. Nos meilleurs biochimistes étaient à Boston, Paris, Londres.

Une dynamique complètement différente anime les universités en 2005. À Montréal, les pavillons universitaires poussent comme des champignons. Tant du point de vue des investissements que sur le plan de la superficie, on n'avait pas vu cela depuis l'année olympique. Et surtout, une effervescence nouvelle est palpable dans les centres de recherche en santé. Non seulement l'exode de cerveaux a été freiné, mais la tendance s'est inversée. Des chercheurs d'ailleurs viennent s'installer ici pour participer aux percées en pharmacie, biochimie et génétique. Montréal est sur la carte scientifique.

La création, par le gouvernement fédéral, du Programme des chaires de recherche du Canada, de la Fondation canadienne pour l'innovation et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) a entre autres permis cette relance. Avec le premier, on a su garder au Québec des éléments prometteurs ou tentés par les offres étrangères; grâce à la deuxième, on a pu doter les centres d'équipements de haute technologie indispensables à la recherche de pointe; avec les troisièmes ont été relancés des travaux qui auraient dû être abandonnés faute de fonds ou menés à l'extérieur du pays.

Avec près de 45 M \$ de fonds de recherche versés par les IRSC en 2004, l'Université de Montréal est

Dans un monde de communication, les chercheurs ne doivent pas être isolés dans leur tour d'ivoire

dans le peloton de tête des établissements universitaires canadiens. Au total, 340 chercheurs de l'UdeM, dont 315 rattachés à la Faculté de médecine, bénéficient des fonds des IRSC. À l'ombre de la tour dessinée par Ernest Cormier, des centaines de chercheurs de tous âges et de toutes origines viennent quotidiennement apporter leur contribution à la société du savoir. Ils sont particulièrement actifs en neurosciences, biologie moléculaire, cardiologie et maladies métaboliques, neuropsychologie et santé des populations. La recherche fondamentale y est fortement valorisée, mais elle s'accompagne souvent d'une dimension appliquée.

« La création des IRSC a donné un nouveau souffle à la recherche clinique, épidémiologique et sociale, mentionne Pierre Boyle, vice-doyen à la recherche et aux études supérieures à la Faculté de médecine. On a aussi beaucoup encouragé le travail en équipes multidisciplinaires et interuniversitaires. »

Avec ses 13 instituts, les IRSC ont poursuivi le travail de l'organisme subventionnaire qu'ils ont remplacé, le Conseil de recherches médicales, en lui ajoutant un volet axé sur les grands problèmes de l'heure. « Si l'on dispose d'équipes qui travaillent actuellement à trouver des solutions au problème de la grippe aviaire, par exemple, c'est que les IRSC ont une flexibilité qui n'existait pas auparavant », soutient le vice-doyen, lui-même formé en épidémiologie.

Communiquer sa science

Forum, l'hebdomadaire d'information de l'Université de Montréal, consacre une partie significative de son contenu à la vulgarisation des travaux de recherche effectués sur le campus. Chaque année depuis cinq ans, le journal s'illustre comme l'un des trois meilleurs journaux universitaires au Canada en gagnant des médailles d'argent et de bronze du Conseil canadien pour l'avancement de l'éducation. Nous vous proposons, dans le cahier que vous tenez entre les mains, un survol de la recherche en santé à l'Université de Montréal et dans ses centres affiliés. Il y est question de génétique bien sûr, mais aussi de perception musicale, de maladies du cœur, de grossesse, de schizophrénie, etc.

Les chercheurs présentés dans ce cahier ont tous reçu des subventions des IRSC, qui célèbrent cette année leur cinquième anniversaire. Pour l'organisme subventionnaire, le « transfert des connaissances » est névralgique. Dans un monde de communication, les chercheurs ne doivent pas être isolés dans leur tour d'ivoire. Ils doivent être de plus en plus conscients de la responsabilité qui leur incombe, soit celle de faire en sorte que le nouveau savoir ait des retombées sur le bien-être de la collectivité.

Bref, le message est clair: le chercheur doit expliquer ce qu'il fait au public et aux autres chercheurs. Dire que tous les savants se prêtent avec facilité au jeu de l'interview avec les médias serait exagéré. Mais les

choses évoluent, cela ne fait aucun doute. L'équipe de Forum peut en témoigner.

La création des IRSC a entraîné une hausse marquée du financement de la recherche en santé, qui est passé en cinq ans de 300 à 700 M \$. Mais les universités jugent ce montant trop faible compte tenu des coûts aujourd'hui associés à la recherche. D'ailleurs, au moment de l'implantation des IRSC, le gouvernement avait prévu que le budget des Instituts en 2005 serait de un milliard. Reste à voir ce que le prochain budget fédéral réservera aux IRSC et aux chercheurs. « Le budget est insuffisant, résume M. Boyle. L'an dernier, 1200 projets considérés comme bons ou excellents n'ont pas vu le jour par manque d'argent dans les coffres des IRSC. Le taux de succès pourrait diminuer et passer à 22 % l'an prochain si l'on ne procède pas à un rajustement majeur. C'est très inquiétant. »

La recherche en santé se réduirait-elle à une question d'argent? « Pas du tout, répond Pavel Hamet, directeur du Centre de recherche du CHUM. C'est une question de créativité, de connaissances et de volonté. Mais sans argent, vous ne pouvez pas les faire avancer. »

Ce cahier spécial a été réalisé par la Direction des communications et du recrutement de l'Université de Montréal, en collaboration avec le journal *Le Devoir*. Il a été financé par les Instituts de recherche en santé du Canada à l'occasion de la Semaine de sensibilisation à la recherche en santé. Cet encart a été élaboré à partir de textes publiés dans le journal *Forum* de l'UdeM (accessible en ligne à l'adresse www.umontreal.ca)

Mathieu-Robert Sauvé

« Les femmes enceintes ne doivent pas renoncer aux antidépresseurs »

Le 7 août 2001, une femme enceinte de huit mois, Kimberly Rogers, de Toronto, met fin à ses jours. Grâce à l'enquête du coroner, on apprendra que M^{me} Rogers souffrait d'anxiété et était reconnue pour ne pas se conformer aux prescriptions de son médecin. Depuis qu'elle était tombée enceinte, elle avait cessé de prendre son antidépresseur, l'amitriptyline.

Pour l'épidémiologiste Anick Bérard, titulaire de la Chaire Médicament, grossesse et allaitement de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, ce drame illustre un cas typique. «La plupart des femmes qui deviennent en-

ceintes cessent de prendre leur antidépresseur, suivant le plus souvent la recommandation de leur médecin. Or, actuellement, aucune recherche basée sur des données probantes ne démontre de liens entre la prise d'antidépresseurs et les malformations congénitales. Et les conséquences du sevrage sont parfois dramatiques.»

Au centre Info-médicaments en allaitement et grossesse (IMAGE), de l'Hôpital Sainte-Justine, où une équipe de spécialistes répond annuellement à quelque 6000 demandes d'information sur la prise de médicaments durant la gestation et l'allaitement, une majorité de questions concernent les antidépresseurs. «Lorsqu'une femme tombe enceinte, elle ne doit pas cesser son traitement aux antidépresseurs, explique M^{me} Bérard. Malheureusement, la plupart des médecins de famille ne sont pas au courant de cette réalité.»

Mieux renseignés, les obstétriciens sont en général moins réticents à voir leurs patientes continuer de prendre leurs antidépresseurs. Mais selon Anick Bérard, «aucun médecin n'aime ça». C'est ce qui expliquerait, selon elle, que plus de 6 femmes sur 10 ne font que suivre la recommandation de leur médecin traitant lorsqu'elles suspendent leur traitement.

Une mise en garde cependant: ces indications ne valent pas pour les antidépresseurs de la classe des tricycliques, qui entraînent des effets secondaires indésirables. Quand une femme prend ce type de médicaments, elle devrait donc en changer pour un antidépresseur de nouvelle génération, moins toxique.

Recherche en cours

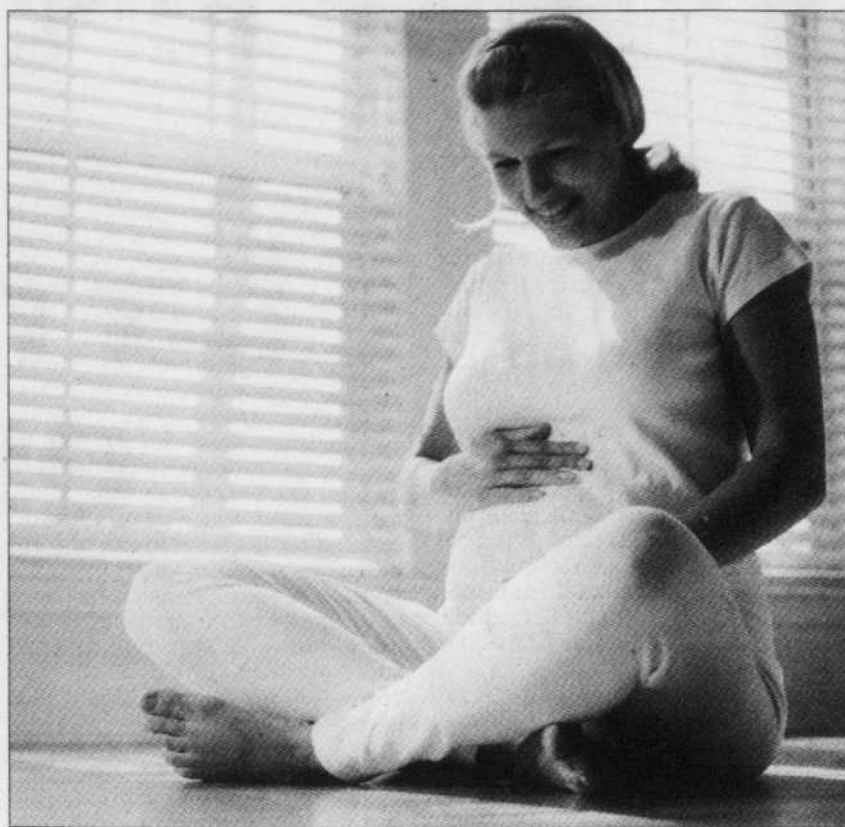
L'épidémiologiste signale que les effets à long terme de l'utilisation des molécules psychotropes sur le développement ultérieur de l'enfant sont encore méconnus. Pour pouvoir affirmer un lien quelconque, il faudra mener des études à long terme avec une cohorte suffisante de mères et d'en-

fants. «Dans l'état actuel des connaissances, on mesure bien les conséquences de la suspension du traitement au cours de la grossesse. Si la femme enceinte redevient dépressive, elle risque de souffrir de problèmes de sommeil, d'anxiété, d'alimentation, voire de consommation d'alcool et de cigarettes. Et les répercussions néfastes sur le fœtus, ou effets tératogènes, de ces substances sont, elles, bien connues.»

La spécialiste a justement entrepris avec le professeur Richard Tremblay, directeur du Centre d'études sur le développement du jeune enfant, une recherche à long terme sur l'impact de différents médicaments pris en cours de grossesse sur les problèmes psychologiques et de comportement chez l'enfant. Présentement, M^{me} Bérard a créé un registre de toutes les grossesses survenues au Québec depuis 1998. Sur les 180 000 grossesses répertoriées, plusieurs sont à l'origine d'études en cours sur les avantages et les risques associés à la prise de médicaments durant la grossesse, plus particulièrement les antidépresseurs, les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les statines. Les résultats de ces études ont été présentés au congrès international de pharmacologie-épidémiologie tenu à Memphis, aux États-Unis, en août dernier et seront publiés dans des journaux scientifiques sous peu. Ceci permettra de mieux renseigner les cliniciens sur les conséquences de la cessation ou de l'utilisation de traitements pharmacologiques durant la grossesse.

Le retour d'un cerveau

Mère de trois garçons, Anick Bérard est revenue au Québec en 2002, après un séjour de plusieurs années chez nos voisins du Sud. Ce séjour aurait pu se prolonger, n'eût été l'offre que lui ont faite l'Université de Montréal et l'Hôpital Sainte-Justine. «Nous sommes très heureux d'être rentrés au pays», dit-elle



L'Hôpital Sainte-Justine abrite une chaire en médicament et grossesse.

Son poste de professeure à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et de chercheuse au centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine lui permet de mettre sur pied plusieurs projets de recherche dans un domaine en plein essor. «Nous arrivons au terme de trois années fertiles en développement, explique-t-elle. L'équipe de recherche de M^{me} Bérard compte maintenant un étudiant postdoctoral, cinq étudiants au doctorat, un étudiant à la maîtrise, deux étudiants français en stage ainsi qu'une assistante de recherche et un biostatisticien. En plus des projets de recherche en cours, un logiciel permettra d'effectuer le suivi à

long terme de toute l'information qui transite par le centre de tératologie IMAGE à l'Hôpital Sainte-Justine.»

Après avoir obtenu son baccalauréat en statistique à l'Université Laval, puis une maîtrise en sciences cliniques à l'Université de Sherbrooke, M^{me} Bérard a fait un doctorat en épidémiologie et en biostatistique à l'Université McGill. Puis elle a fait un postdoctorat à l'Université Harvard. Au moment où l'Université de Montréal lui a offert un poste, elle était professeure au Albert Einstein College of Medicine de New York.

Mathieu-Robert Sauvé



Anick Bérard

Les antioxydants durant la grossesse feraient des miracles

Les femmes qui consomment pendant leur grossesse des antioxydants, plus particulièrement des suppléments de vitamines C et E, pourraient être protégées contre la prééclampsie et prévenir chez leurs futurs enfants les maladies cardiovasculaires chroniques et le diabète de type 2.

C'est en tout cas l'hypothèse que tentera de confirmer une équipe de chercheurs en obstétrique, épidémiologie, physiologie et nutrition sous la direction du D^r William Fraser, directeur du Département d'obstétrique-gynécologie de la Faculté de médecine, grâce à une subvention de 1,6 M \$ des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). «Nous savons que le fœtus est fortement influencé par l'environnement intra-utérin dès les premiers stades de son développement, commente le D^r Fraser. Un de nos objectifs, dans cette recherche, est de vérifier si les indices du stress oxydatif, mesurés sur le sang du cordon, ont un effet sur cette "programmation" fœtale.»

Ce que le chercheur entend par «stress oxydatif», c'est la carence en antioxydants, ces substances (principalement les vitamines C et E, les caroténoïdes et le sélénium) capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme. Les radicaux libres «oxydent» les cellules et jouent donc un rôle important dans le vieillissement.

Le programme dirigé par le D^r Fraser comporte deux composantes majeures. La première, appelée International Trial of Antioxidants in the Prevention of Preeclampsia (INTAPP), est une recherche clinique menée auprès de 12 500 femmes enceintes qui prennent des vitamines C et E ou un

placébo. La seconde a été nommée Maternal-Infant Research on Oxidative Stress (MIROS) et se penche directement sur le stress oxydatif. Plus de 20 chercheurs y sont associés. Les participantes au premier volet sont invitées à prendre part au second.

La faisabilité des études MIROS et INTAPP repose sur le réseau que le D^r Fraser a établi au Canada, au Mexique et en Chine au cours de précédents travaux. «Nous pouvons compter sur un échantillon très large et c'est ce qui fait notre force. Dans le domaine de la périnatalité, les recherches sont souvent effectuées chez un petit nombre de patientes», signale le professeur Fraser. À titre d'exemple, certains de ses plus récents résultats s'appuyaient sur des données recueillies auprès de 2000 patientes suivies dans 56 centres de 15 pays.

Plusieurs milliers de femmes enceintes seront conviées à participer à ce projet de recherche qui s'étendra de la 13^e semaine de grossesse jusqu'à un an après l'accouchement. Pour le D^r Fraser et son équipe, la subvention arrive à un bon moment puisqu'ils disposent de nouveaux laboratoires d'une superficie de 2500 pi² juxtaposés à l'unité d'obstétrique et de gynécologie de l'Hôpital Sainte-Justine.

Collaboration interdisciplinaire

Vingt-deux personnes, dont plusieurs Canadiens mais aussi des chercheurs en provenance d'Europe et d'Asie, sont engagées dans MIROS. Résolument interdisciplinaire, le projet rassemble notamment des épidémiologistes (Zhong Cheng Luo, François Audibert, Alexandre Dumont), des pédiatres (Anne Monique Nuyt, Grant Mitchell), une nutritionniste (Bryna Shatenstein), des chercheurs fondamentaux (Michelle Brochu et Blandine Compte), une sociologue (Denise Avard) et une juriste (Emmanuelle Lévesque). Il s'agit d'une recherche qui a des volets fondamentaux et cliniques. Plusieurs étudiants des cycles supérieurs profiteront de l'occasion pour entamer une maîtrise ou un doctorat.

Quatre axes principaux seront suivis. Le premier concerne les facteurs génétiques, nutritionnels et environnementaux liés à des problèmes de santé chez la mère, surtout la prééclampsie, et les retards de croissance chez le

Les enfants dont la mère a consommé des antioxydants durant sa grossesse seraient mieux armés contre certaines maladies

financement de la recherche que je souhaiterais, mais il faut reconnaître que des efforts majeurs ont été déployés pour remédier à la situation depuis une dizaine d'années.»

Avec la plus récente subvention des IRSC, qui s'ajoute aux 4,8 M \$ obtenus du même organisme en 2002 pour le projet INTAPP et à une initiative stratégique de formation en recherche de 1,8 M \$, le D^r Fraser figure en tout cas dans le peloton de tête des chercheurs canadiens en périnatalité. «Ce qui me rend surtout fier, c'est d'avoir composé une équipe d'hommes et de femmes capables de rivaliser avec les meilleurs du monde», tient-il à men-

tionner. L'appui de l'Université et de l'Hôpital Sainte-Justine a été déterminant.

Après avoir fait ses études médicales à l'Université Dalhousie, à Halifax, le D^r Fraser s'est spécialisé en gynécologie-obstétrique à l'Université McGill. Il a ensuite obtenu une maîtrise en épidémiologie et fait une spécialité en médecine maternelle et fœtale à l'Université de Calgary. Avant que l'Université de Montréal lui offre la Chaire de recherche du Canada en épidémiologie périnatale, en 2003, il était professeur à l'Université Laval.

Mathieu-Robert Sauvé

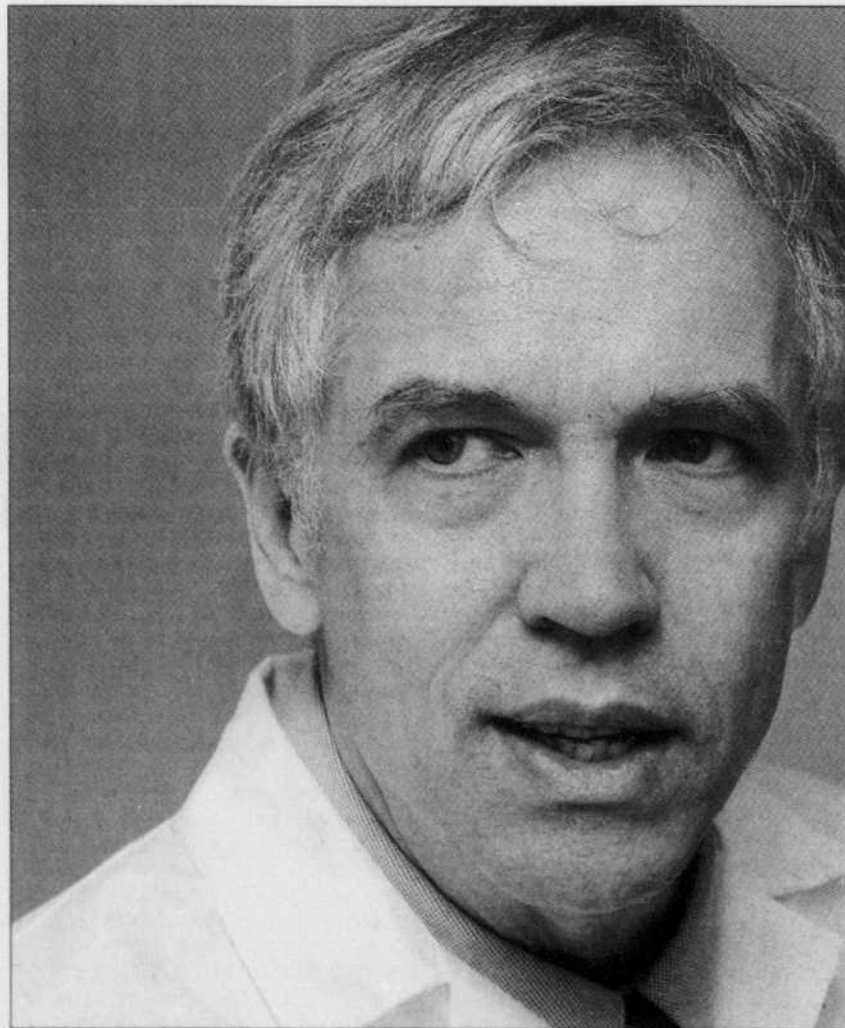
fœtus. Le deuxième tentera de préciser les bienfaits des suppléments d'antioxydants chez la mère en matière de programmation de désordres cardiovasculaires et métaboliques. Le troisième essaiera d'établir un modèle de prévention pour la prééclampsie à partir de signes précliniques. Un quatrième axe de recherche sur des modèles animaux s'ajoute à ces travaux.

Pour la plupart des femmes enceintes qui prendront part à MIROS, deux rencontres avec un membre de l'équipe de recherche suffiront, avant et après l'accouchement. On demandera à environ 3000 femmes au Canada d'y collaborer.

«Cette recherche interdisciplinaire va créer une synergie sans précédent et nous permettre de préciser le rôle des antioxydants dans la prééclampsie et possiblement dans la programmation fœtale», se réjouit le D^r Fraser.

Dundee, Halifax, Calgary, Québec, Montréal

Très attaché au Québec, où il possède des racines familiales de presque deux siècles à Dundee, au sud-ouest de Montréal, William Fraser est convaincu qu'on peut faire de l'excellente recherche en santé au Canada, même si les budgets ne sont pas toujours aussi mirobolants que chez nos voisins du Sud. «En vertu de nos valeurs et de notre système de santé publique, c'est plus facile de constituer ici des échantillons représentatifs pour la recherche clinique, affirme-t-il. Le Canada n'a pas encore atteint le niveau de



Le D^r William Fraser dirige des recherches cliniques auprès de 12 500 femmes.

FORUM

Hebdomadaire d'information de l'Université de Montréal

www.iforum.umontreal.ca
Publié par la Direction des communications et du recrutement (DCR)
3744, rue Jean-Brillant
Bureau 490, Montréal

Directrice des publications et rédactrice en chef de Forum: Paule des Rivières
Rédaction: Daniel Baril, Dominique Nancy, Mathieu-Robert Sauvé
Photographie: Claude Lacasse, Bernard Lambert
Secrétaire de rédaction: Brigitte Daversin
Révision: Sophie Cazanave
Graphisme: Cyclone Design Communications
Impression: Payette & Simms

pour nous joindre

Rédaction
Téléphone: (514) 343-6550
Télécopieur: (514) 343-5976
Courriel: forum@umontreal.ca
Calendrier: calendrier@umontreal.ca
Courrier: C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3J7

Publicité
Représentant publicitaire:
Accès-Média
Téléphone: (514) 524-1182



Neurosciences

L'homme qui plonge dans la matière grise

Le cerveau en action

John Kalaska estime que, comme ce fut le cas dans les années 50, les chercheurs sont à la veille de faire de très grandes découvertes sur le fonctionnement du cerveau.

«Ce qui m'intéresse, c'est de savoir de quelle façon fonctionne le cerveau comme organe de traitement de l'information afin de nous permettre d'interagir avec le monde», dit promptement John Kalaska à la journaliste de *Forum* avant même qu'elle ait pu poser une première question. Debout derrière son bureau, il pointe aussitôt l'écran de son ordinateur. «Voilà l'un des tests que nous utilisons pour étudier les mécanismes cérébraux qui gouvernent l'exécution d'un mouvement et la planification de tâches.»

Deux minutes en présence de ce professeur du Département de physiologie de l'Université de Montréal et déjà on se trouve plongé au cœur de ce qui a absorbé les 30 dernières années de sa vie: le fonctionnement des cellules du cortex cérébral. Il étudie les «grandes populations de neurones» du cortex cérébral, car isoler un neurone est aussi utile qu'un poteau télégraphique dans le désert. Il faut qu'il soit relié à d'autres pour détecter, mémoriser, réfléchir et réagir.

«Par exemple, si j'ai soif, explique M. Kalaska, le cerveau doit déterminer la position spatiale de ma tasse de café, évaluer la distance à parcourir et organiser un mouvement de saisie approprié pour

poser la main au bon endroit. Ce mouvement en apparence très simple implique des millions de neurones répartis dans différentes régions du cerveau.»

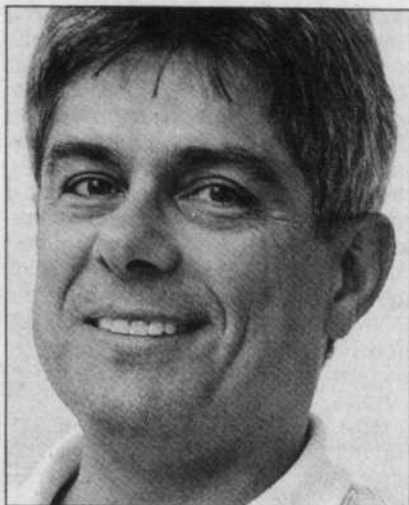
Comment les neurones du cortex cérébral recueillent-ils les éléments d'information nécessaires afin de déterminer la meilleure stratégie comportementale ou le mouvement le plus adéquat dans un contexte donné? Quels sont les mécanismes préalables à la prise de décision et de quelle façon le système moteur utilise-t-il ou transforme-t-il cette intention en action? Voilà des questions essentielles auxquelles John Kalaska cherche à apporter des réponses parce qu'il en va de la connaissance fondamentale de l'activité cérébrale. En effet, ce qu'on apprend sur le fonctionnement de tous ces réseaux pourrait offrir de formidables perspectives dans le traitement des affections neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, en plus de permettre une meilleure compréhension d'affections telle la schizophrénie.

Des animaux et des hommes

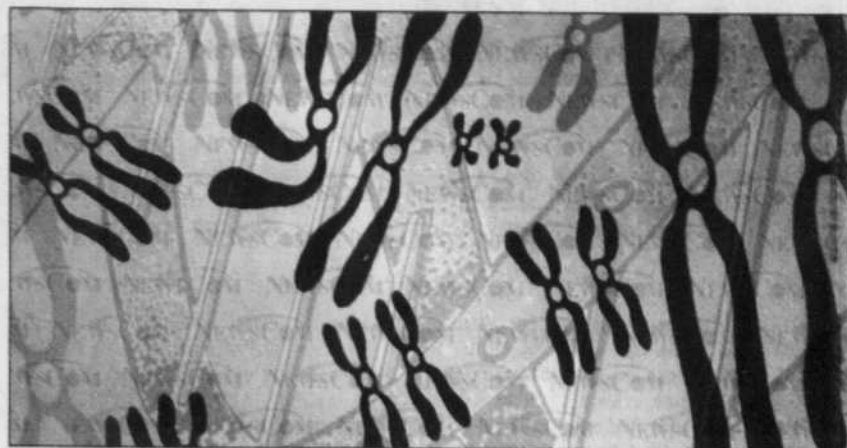
Même si plusieurs mécanismes précis du fonctionnement du cerveau demeurent encore obscurs, «nous sommes à la veille de faire des découvertes très importantes», affirme John Kalaska, qui compare cette période à celle des années 50, où les mécanismes de codage génétique de l'ADN ont été mis au jour. «En mesurant les variations des décharges électriques émises par les neurones, nous pouvons déjà associer leur activité à l'une ou l'autre des étapes de traitement de l'information qui sont essentielles à l'accomplissement d'une tâche comporte-

mentale, indique-t-il. À l'aide de modèles mathématiques et statistiques, nous pouvons ensuite déterminer quels sont les mécanismes d'encodage et de transformation des informations pertinentes, c'est-à-dire le langage interne du cerveau, dans les patrons d'activité des neurones.»

Pour effectuer de telles observations, John Kalaska a recours à des sujets animaux. Un primate spécialement entraîné peut ainsi avoir à activer un bras manipulateur afin d'atteindre une cible ou simplement devoir regarder un écran d'ordinateur pendant qu'une personne exécute la tâche. Une micro-électrode capte les décharges neuronales produites dans différentes aires du cortex cérébral à diverses étapes de l'expérience. «C'est fascinant, estime le cher-



John Kalaska s'attend à des percées en neurosciences.



cheur. On peut voir en temps réel les patrons d'activité des cellules et prédire, simplement en entendant les décharges, ce que l'animal va faire avant même qu'il passe à l'action.»

D'autres recherches psychophysiques sur la planification et le contrôle des mouvements, ainsi que sur l'apprentissage des habiletés motrices chez l'homme, lui permettent de comparer les comportements simiesques et humains. «Vous savez, la façon dont le cerveau des singes et celui des hommes traitent l'information semble globalement identique», fait remarquer le spécialiste du système nerveux.

Deux articles majeurs

Originaire de l'Ontario, cet éminent chercheur de 54 ans, financé par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et les National Institutes of Health des États-Unis, vient de publier avec un ancien stagiaire postdoctoral de son laboratoire, Paul Cisek, aujourd'hui boursier des IRSC et chercheur adjoint au Département de physiologie de l'Université de Montréal, deux articles majeurs dans les revues *Nature* et *Neuron*. Dans le premier, ils démontrent que les aires motrices du cortex cérébral non seulement contribuent au traitement de l'information qui mène à l'action, mais jouent aussi un rôle cognitif dans l'interprétation de la signification et les implications comportementales des événements sensoriels dans l'environnement. Dans le second, ils

communiquent les résultats d'une étude sur des primates qui révèlent que leur cerveau est capable de spécifier plusieurs actions potentielles en même temps et d'opérer un choix entre elles plus tard.

Outre le fait qu'elles peuvent engendrer des retombées cliniques significatives, les études des chercheurs modifient la manière dont il faut envisager le fonctionnement du cerveau. «Nos enregistrements neuronaux dans le cortex dorsal pré-moteur et pariétal ont montré le codage simultané de plusieurs directions de préhension potentielles dans ces deux régions corticales», souligne le professeur. Nous avons également trouvé des preuves que cette activité est modulée par des variables de décision, ce qui nous porte à croire que le comportement volontaire implique une compétition constante entre des représentations de plusieurs démarches possibles.»

Ces observations sont très importantes, car elles contredisent la théorie en vigueur depuis plusieurs années selon laquelle le cerveau agit selon trois niveaux de fonctionnement distincts, soit la perception, la cognition et l'action. «Nos données récentes s'opposent à cette hypothèse, mais elles n'entrent pas forcément en contradiction avec l'idée des trois grandes étapes du fonctionnement. Celles-ci ne sont tout simplement pas distinctes ni ségréguées à l'intérieur de différentes populations de neurones dans diverses aires du cortex cérébral», conclut-il.

Dominique Nancy

La médecine du sommeil, nouvelle spécialité médicale

En 1976, les spécialistes mondiaux de la médecine du sommeil tenaient dans une petite pièce. Le Dr Jacques Montplaisir en sait quelque chose, il était là. Stagiaire postdoctoral à l'Université Stanford, le psychiatre était parmi les neuf médecins et psychologues réunis au Hilton de Chicago pour jeter les bases de cette nouvelle discipline. «Je me souviens que nous avions fait l'inventaire des connaissances dans le domaine aux États-Unis, dit le lauréat du prix Léo-Pariseau 2004. Et nous avions constaté que la plupart des maladies du sommeil étaient inconnues dans les milieux de la santé.»

En trois décennies, la médecine du sommeil a fait des pas de géant, au point de devenir une spécialité médicale aux États-Unis, au même titre que la gastroentérologie, la cardiologie ou la chirurgie. Les centres de recherche se sont multipliés d'un bout à l'autre de la planète de sorte qu'aujourd'hui les rencontres des spécialistes de la médecine du sommeil déplacent des foules. Au dernier congrès de l'Association of Professional Sleep Society tenu à Denver, au Colorado, en juin 2005, ils étaient près de 5000. Jacques Montplaisir y a reçu le Distinguished Scientist Award, la plus haute distinction dans ce domaine. Témoin et acteur de l'évolution de cette science, le psychiatre Jacques Montplaisir dirige le plus important centre de recherche du pays consacré au sommeil, situé à l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal: le Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques. Dix chercheurs y sont rattachés de façon permanente et 25 étudiants à la maîtrise, au doctorat et au postdoctorat y mènent leurs travaux. Quatre grands axes les occupent: les insomnies, les hypersomnies, les parasomnies et les troubles des rythmes circadiens.

Fourmis dans les jambes

On doit à ce pionnier, notamment, une percée dans la compréhension d'une maladie peu connue mais fréquente, surtout au Québec, car elle touche une personne sur cinq: le syndrome des jambes sans repos. On voit ceux qui en souffrent marcher le long des couloirs dans les avions ou arpenter les corridors des cinémas durant la projection. Ils ont littéralement des fourmis dans les membres inférieurs. Des fourmis qui s'activent le plus souvent au moment de se mettre au lit et le nuit

durant. La plupart sont atteints du syndrome de façon relativement bénigne, mais on compte souvent plus de 100 sursauts en une seule nuit chez les cas lourds. Comme on s'en doute, les personnes qui se réveillent après une nuit aussi agitée ne sont guère reposées. Les travaux de Jacques Montplaisir ont permis de faciliter le diagnostic de ce mal grâce à une recherche auprès de 2000 sujets canadiens, mais aussi de mieux le traiter par un médicament aujourd'hui largement utilisé, le pramipexole. Avec la collaboration du généticien Guy Rouleau, son équipe a même contribué à la découverte d'un marqueur génétique de cette maladie.

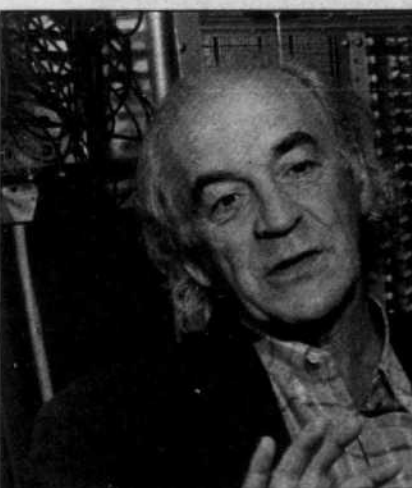
Son expertise relativement au somnambulisme et à la narcolepsie lui vaut aussi des invitations aux quatre coins du monde. Ce professeur de psychiatrie à la Faculté de médecine s'est vu attribuer, en 2001, la Chaire de recherche du Canada sur le sommeil, dotée d'un budget de 1,4 M \$ sur sept ans. Cette chaire lui a permis de refuser avec moins d'amertume les nombreuses offres des centres de recherche américains ou européens qui le courtisent. «Si j'ai refusé de quitter Montréal jusqu'à présent, c'est que j'ai trouvé tant à l'Université de Montréal qu'à l'Hôpital du Sacré-Coeur des conditions favorables et des collaborateurs de haut niveau, expliquait-il alors à *Forum*. Constituer une équipe de recherche prend du temps, et c'est chose faite ici. Notre centre est très productif et l'équipe est dynamique, compétente.»

Beaucoup reste à faire dans les prochaines années en ce qui concerne les maladies du sommeil. Le spécialiste s'attend notamment à des percées en génétique. «Cela peut paraître surprenant, mais plusieurs troubles du sommeil comme le somnambulisme, la narcolepsie et certains troubles des rythmes circadiens ont d'importantes composantes héréditaires.»

En tout cas, pas de retraite en vue pour le Prix Léo-Pariseau 2004. Au contraire, il est occupé comme jamais, et l'amateur de tango en lui devra attendre pour se consacrer entièrement à son art.

Dort-il bien, au moins? «Euh... oui et non. J'avoue que je suis, comme le tiers de la population, occasionnellement insomniaque.»

Mathieu-Robert Sauvé



À force d'étudier le sommeil, Jacques Montplaisir est devenu insomniaque.

Mourir par erreur à l'hôpital

7,5 % des hospitalisations mènent à des «événements indésirables»

Hémorragie intestinale non traitée entraînant la mort du patient; vessie perforée pendant un examen gynécologique de routine; lacération d'une vertèbre cervicale au cours d'une chirurgie; congé donné prématurément à un patient qui chute et qui subit de multiples fractures; ablation des ovaires d'une patiente durant une hystérectomie...

Ce ne sont là que quelques exemples d'«événements indésirables» qui sont survenus dans les hôpitaux canadiens dans le courant de l'année 2000. Au total, selon une équipe de recherche dirigée par Ross Baker, de l'Université de Toronto, 7,5 % des 2,5 millions d'admissions annuelles se terminent par un ou plusieurs de ces «événements indésirables» qui vont du prolongement du séjour à l'hôpital à l'incapacité permanente et même à la mort. En effet, sur les 185 000 victimes de ces événements, des milliers ne s'en remettent jamais. «Nos résultats suggèrent que [...] de 9250 à 23 750 décès auraient pu être évités», dit l'article publié dans l'édition du 25 mai du *Journal de l'Association médicale canadienne*.

C'est au cours d'opérations chirurgicales que surviennent le plus de ces accidents puisque plus du tiers s'y rapportent. Les effets inattendus des médicaments arrivent en deuxième place. «Il n'y a pas plus de cas ici qu'ailleurs», mentionne Régis Blais, professeur au Département d'administration de la santé et responsable du volet québécois de cette étude. Comparé à d'autres pays qui ont procédé à des études similaires, le Canada s'en tire même plutôt bien.»

Par exemple, en Angleterre, selon des travaux menés en 2000 dans deux hôpitaux, le taux serait de 10,9 %. En Nouvelle-Zélande, la proportion est de 12,9 % et en Australie de 16,6 %.

«Indésirable» et «évitable»

Avant que les médias s'emparent de ces résultats et confondent «événements indésirables» et «erreurs médicales», les chercheurs ont insisté sur le sens des mots. «Un événement indésirable n'est pas toujours évitable, explique Régis Blais, qui est rattaché au Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS). Ainsi, dans le cas d'un patient qui succombe à une allergie à la pénicilline alors qu'il ignore et être allergique, le décès n'est pas imputable à une erreur médicale. Dans le cas d'une infirmière qui interprète mal la prescription du médecin parce que celle-ci est mal écrite, c'est différent. On parle alors d'un événement évitable.»

Les chercheurs ont tout de même calculé que plus du tiers des événements indésirables auraient pu être évités. «C'est beaucoup», concède M. Blais.

Autre résultat étonnant: le taux d'événements indésirables grimpe à 10,8 % dans les hôpitaux universitaires. On s'expose donc davantage si l'on se présente dans ces hôpitaux spécialisés? «Les événements indésirables y sont plus nombreux parce que



Régis Blais épeluche les dossiers médicaux pour y déceler les «événements indésirables».

Au Canada, en 2000, de 9250

à 23 750 décès auraient pu

être évités, dit l'article du

Journal de l'Association

médicale canadienne

les cas sont plus lourds, répond prudemment M. Blais. Cette donnée paraît normale, car les hôpitaux régionaux dirigent leurs patients dont les cas sont les plus complexes vers ces hôpitaux.»

Mais le professeur ajoute que les centres hospitaliers multidisciplinaires ont les défauts de leurs qualités. Le cardiologue, le néphrologue, le radiologue, le pneumologue et les autres spécialistes qui se succèdent au chevet des malades peuvent avoir des lacunes sur le plan communicationnel. «C'est comme s'il y avait trop de chefs autour de la même soupe.»

De nombreux problèmes de transmission de l'information pourraient être évités, selon M. Blais, si l'on appliquait sans tarder la technologie de la carte santé informatisée. «Avec un seul dossier, le médecin traitant pourrait accéder à l'ensemble des antécédents du patient plutôt qu'à une partie. On réduirait ainsi un grand nombre d'erreurs dues à la simple circulation de l'information.»

La controverse autour du dossier médical informatisé s'appuie sur des

mauvaises prémisses, estime le professeur Blais. «Les gens pensent que l'État ou l'employeur pourraient mettre leur nez dans nos affaires personnelles. Il y a moyen d'éliminer ce problème tout en bénéficiant d'avantages considérables au chapitre de la santé publique.»

Méthodologie éprouvée

La méthodologie utilisée dans le protocole canadien, inspiré de celui créé par la Harvard Medical School en 1984, a prévu un échantillon de 20 hôpitaux dans cinq régions canadiennes: Colombie-Britannique, Alberta, Ontario, Québec et Nouvelle-Écosse. Une première sélection de dossiers, au hasard, comptant 230 cas dans les grands hôpitaux et 142 dans les petits (moins de 100 lits) a été présentée à une équipe d'infirmières de recherche. Ont été exclus les cas psychiatriques et obstétricaux, ainsi que les patients de moins de 18 ans.

Sur les 3745 dossiers retenus, on a sélectionné ceux qui présentaient au moins 1 des 18 indices de la présence d'un événement indésirable, de l'arrêt cardiaque à une nouvelle hospitalisation imprévue. Par la suite, des médecins ont analysé ces dossiers pour déterminer, sur une échelle de 1 à 6, le caractère évitable de chaque cas. Deux médecins de l'Université de Montréal, Richard Clément et Édouard Bastien, ont participé à la recherche.

Comment les hôpitaux ont-ils accueilli l'idée de laisser des chercheurs fouiller dans leurs archives à la recherche d'erreurs médicales? «Très bien, répond Régis Blais. Au Canada, un seul hôpital a refusé. Et il n'était pas au Québec.»

Cette collaboration s'est toutefois déroulée dans des conditions définies. Les chercheurs ont assuré aux directeurs généraux la plus totale confidentialité de traitement. Non seulement les noms des patients ont été effacés, mais aucun hôpital n'a été nommé et la banque de données s'est créée de façon à empêcher toute comparaison interprovinciale. Et lorsqu'on demande à Régis Blais de nommer un seul hôpital qui a participé à l'étude, il reste muet. Secret professionnel. «Ce n'est pas en désignant les coupables qu'on fait avancer les choses, commente-t-il toutefois. La chasse aux sorcières ne peut mener qu'à une réaction de repli. Les responsables vont se cacher.»

C'est aux Instituts de recherche en santé du Canada qu'on doit l'idée de cette étude, rappelle-t-il. Ross Baker, le responsable du projet qui a bénéficié d'une subvention de 800 000 \$, a fait appel au chercheur du GRIS en raison de son expertise dans le domaine des complications postopératoires. Au cours de l'étude, qui s'est déroulée sur les deux dernières années, le rôle de M. Blais a consisté à coordonner le travail de l'équipe québécoise et à faire approuver le protocole là où les comités d'éthique l'exigeaient.

Vous détestez la musique? C'est génétique!

Isabelle Peretz veut trouver le gène de l'amusie

Ce sont des anomalies congénitales au cerveau qui causent l'amusie, cette «absence de sens musical», selon *Le Petit Robert*. Voilà ce que la neuropsychologue Isabelle Peretz démontre dans deux articles parus en janvier 2002 dans des revues majeures: *Neuron* et *Brain*. Dans le premier, la professeure du Département de psychologie présente le cas de Monica, une femme dans la quarantaine pour qui la musique n'est qu'un «bruit causant du stress». Dans le second, la chercheuse communique les résultats d'une étude sur 11 sujets qui ne pensent pas autrement.

Selon M^{me} Peretz, l'amusie ne résulte pas de l'éducation ou de l'environnement, mais d'une malformation à la naissance. «La musique est propre aux humains, explique la chercheuse. Mais pour certains individus, le rythme, la mélodie, les accords n'ont pas de sens. Ce qui est fascinant dans le cas des gens que nous avons rencontrés, c'est que le langage n'est pas touché. Cela veut dire qu'il y a dans le cerveau une région qui est spécifiquement consacrée à la perception musicale.»

En effet, les personnes atteintes d'amusie peuvent mener une vie parfaitement normale. Monica, par exemple, est titulaire d'une maîtrise, a un quotient intellectuel de 111 et possède une excellente mémoire. Après lui avoir fait subir une batterie de tests, notamment en imagerie cérébrale, la professeure Peretz a établi formellement que Monica était insensible au rythme et à la mélodie. Son déficit n'est pas dû à une dégénérescence de l'ouïe, à un manque d'exposition à la musique ou à des faiblesses cognitives. Pour elle, l'*Hymne à la joie*, les premières notes de *La Marseillaise* ou le refrain de *Frère Jacques*, c'est du pareil au même. En revanche, elle est parfaitement capable de reconnaître la voix humaine et distingue sans peine un jappement de chien d'un klaxon de voiture.

L'anomalie de Monica, comme celle de milliers d'autres personnes, serait probablement située dans le cortex auditif, mais la recherche de M^{me} Peretz n'est pas allée jusque-là. Ses travaux mettent fin, toutefois, à l'énigme des origines de l'amusie. La première description de la dysfonction remonte à 1878, alors qu'un homme de 30 ans avait été décrit comme parfaitement incompetent en musique, même s'il parlait couramment trois langues en plus de sa langue maternelle. Malgré l'existence de tels cas, plusieurs pensaient que les causes de l'amusie étaient non biologiques.



Robert Zatorre et Isabelle Peretz au lancement du laboratoire UdeM-McGill sur le cerveau, la musique et le son.

11 «amusiques» dans *Brain*

Monica s'est avérée le cas le plus spectaculaire d'un groupe de 11 personnes atteintes d'amusie que l'équipe de recherche a recrutées par des petites annonces placées dans différents médias (dont le journal *Forum*). M^{me} Peretz et ses collaboratrices Julie Ayotte et Krista Hyde, étudiantes au doctorat, ont fait venir dans leur laboratoire du pavillon Marie-Victorin une cinquantaine de gens. Ceux-ci ont subi des tests très sophistiqués et moins d'une douzaine de cas patents ont été retenus.

Pour Monica, l'*Hymne à la joie*, les premières notes de *La Marseillaise* ou le refrain de *Frère Jacques*, c'est du pareil au même

L'article paru en 2002 dans la revue *Brain* rapporte que l'évaluation systématique de ces personnes qui se disaient sévèrement handicapées dans le domaine musical malgré leurs efforts pour apprendre la musique «confirme la présence d'un système déficient dans la compréhension de la musique». L'incompétence musicale apparaît comme un trouble accidentel dans leur système nerveux, qui ne présente par ailleurs aucune altération significative sur les plans cognitif et affectif.

L'article se termine par un appel à des recherches plus poussées dans la voie ouverte par la professeure Peretz. Les chercheurs doivent maintenant s'attaquer aux causes de cette anomalie congénitale. Les sources neurologiques de l'amusie sont probablement dans une mauvaise «connexion» du cortex auditif. Mais les technologies actuelles

d'imagerie cérébrale doivent encore en faire la preuve.

Là où la découverte pourrait s'avérer spectaculaire, c'est en génétique. «Si l'on isole le gène qui distingue les personnes atteintes d'amusie, on pourra connaître en quelque sorte le gène de la musique. Peut-être que cela n'arrivera pas de mon vivant, mais je crois que nous allons dans cette direction», confie-t-elle.

La révolution sans tango

Lorsque M^{me} Peretz donne une conférence sur l'amusie, il n'est pas rare qu'un spectateur vienne la voir après

sa présentation pour lui confier qu'il vient d'apprendre le nom de son problème. «On a des témoignages étonnants, relate la chercheuse. Un jour, quelqu'un m'a dit que pour lui, aller au concert, c'était comme d'entendre un discours dans une langue étrangère...»

La musique, dans notre monde, est un facteur d'intégration incontournable. Par pression sociale, Monica a chanté dans un chœur et participé à une fanfare. Mariée à un professeur de musique, elle assiste même occasionnellement à des spectacles musicaux dont elle ne retire aucun plaisir.

Avec une incidence probable de trois à six pour cent, l'amusie touche forcément beaucoup de gens. Le révolutionnaire cubain Ernesto Guevara, qui a soulevé son peuple durant les années 60, était sévèrement atteint d'amusie. Dans un pays où le tango est

un véritable rituel social, son inhabileté à suivre le rythme était ressentie comme un sérieux handicap.

Lorsque Isabelle Peretz a présenté le cas «clinique» du Che à une conférence d'experts au printemps 2001, elle ne s'attendait pas à ce que cette anecdote fasse le tour du monde. Pourtant, c'est ce qui est arrivé, car un journaliste de la revue *Science* a rapporté l'amusie du révolutionnaire latino-américain dans le numéro du 1^{er} juin 2001. Depuis, les demandes d'entrevues avec la professeure Peretz se multiplient pour des articles et des reportages dans des médias de différents pays. «La musique fascine tout le monde, explique-t-elle. Et représente un immense marché. L'industrie du disque dépasse en chiffre d'affaires l'industrie pharmaceutique.»

La chercheuse d'origine belge, qui étudie depuis 20 ans la perception musicale, dit que cette découverte sur l'origine congénitale de l'amusie constitue un moment fort de sa carrière. Depuis, elle a dirigé plusieurs autres recherches. Par exemple, ses travaux sur le traitement de la perception fine des hauteurs viennent d'être publiés dans *Psychological Science* et *Annals of Neurology*. Ses recherches sur l'amusie congénitale continuent de progresser et lui ont valu en 2004 près de 300 000\$ des Instituts de recherche en santé du Canada.

BRAMS connaît la musique

Au terme de deux ans de pourparlers entre l'Université de Montréal et l'Université McGill, Isabelle Peretz et Robert Zatorre ont annoncé en juin dernier la création du plus important centre mondial de recherche consacré à la perception musicale, domaine au carrefour des arts, de la psychologie et de la neurologie. Il porte le nom de Laboratoire international de recherche sur le cerveau, la musique et le son ainsi que l'acronyme BRAMS (pour Brain, Music and Sound Research). «Il y a dans notre nouveau centre une concentration d'experts dans le domaine de la neuroscience de la cognition auditive avec lesquels aucun autre groupe de recherche dans le monde ne peut actuellement rivaliser», explique M^{me} Peretz, qui codirigera le BRAMS avec M. Zatorre.

La fusion des équipes de recherche dans un nouveau pavillon de l'Université de Montréal (1420, boulevard du Mont-Royal) n'est pas une mince affaire. Chacun des 11 chercheurs qui font partie du BRAMS a une impressionnante feuille de route. On trouve par exemple parmi les membres fondateurs Evan Balaban, expert en neurosciences du comportement, de la cognition, du

langage et de la perception (McGill); Pascal Belin, spécialiste du traitement de la voix (UdeM); Christine Beckett, spécialiste de l'oreille absolue, de la lecture musicale et de la formation auditive (Université Concordia); Douglas Eck, expert en modélisation du rythme musical (UdeM); Sylvie Hébert, spécialiste de la musique, de la parole et des acouphènes (UdeM); Daniel Levitin, qui se consacre à l'étude de la cognition, de la mémoire et de l'expertise musicales (McGill); Stephen McAdams, expert en psychoacoustique et cognition (McGill); Caroline Palmer, spécialiste du contrôle moteur et de l'acquisition d'habiletés musicales (McGill); et enfin Virginia Penhune, spécialiste des bases neurales de l'apprentissage moteur et du rythme (Concordia).

L'établissement sur le versant ouest du mont Royal d'une telle concentration de chercheurs et de leurs équipes issues des universités McGill et Concordia est sans précédent dans l'histoire. Le protocole d'entente dit que l'Université McGill et l'UdeM «s'entendent pour reconnaître le caractère interinstitutionnel du Laboratoire». Cela signifie que la formation pourrait être en partie bilingue. De plus, le protocole souligne la «nécessité de coordonner et de renforcer leurs activités de recherche et de formation aux cycles supérieurs».

Mais que reste-t-il donc à découvrir à des chercheurs qui collaborent les uns avec les autres depuis 10 ans? «Presque tout», répond humblement M^{me} Peretz, pour qui les avancées de la science, même si elles ont paru parfois majeures, ne constituent encore que de petits pas dans le défrichage de l'immense mystère qui entoure le rythme, la mémoire musicale, l'oreille ou l'apprentissage technique d'un instrument. Existe-t-il un cerveau pour la musique? Comment les fonctions du système nerveux nous permettent-elles d'entendre, de mémoriser et de produire la musique, ainsi que d'y être sensibles sur le plan émotif? De quelle manière celles-ci interagissent-elles avec d'autres fonctions cognitives comme la compréhension de la parole? Comment se modifient-elles durant le développement et sont-elles altérées par la maladie? Toutes ces questions sont encore sans réponse.

En tout cas, la création du BRAMS permettra d'y voir plus clair. «Montréal bénéficiera grandement de cette expertise. Les gens viendront de partout dans le monde pour étudier dans notre centre», dit avec fierté la neuropsychologue.

Mathieu-Robert Sauvé

Entendre ce qu'on voit

Les aveugles «recyclent» leur cortex visuel pour d'autres tâches

Ariane (nom fictif) est aveugle de naissance. Assise au poste de travail du Centre de neuropsychologie et cognition (CENEC) du Département de psychologie de la Faculté des arts et des sciences de l'Université de Montréal, elle parvient sans difficulté à reproduire les formes simples qui sont affichées devant elle.

Comme plusieurs autres sujets non voyants, Ariane participe à une expérience de Maryse Lassonde sur la plasticité du cerveau chez les aveugles. Le casque d'écoute qu'elle porte retransmet en sons les lignes captées par une minuscule caméra fixée à ses lunettes. Elle balaie le plan de gauche à droite et de bas en haut par un mouvement de tête, et le son change de mode et de tonalité lorsque la caméra passe sur l'image. L'aveugle est ainsi en mesure d'entendre ce qu'on voit et de déduire quelle est la forme affichée devant lui, donc de «voir» ce qu'il entend.

Cet appareil, appelé «prothèse de substitution de la vision par l'audition» (PSVA), a été mis au point à l'Université catholique de Louvain et apporté à l'UdeM par Olivier Collignon dans le cadre d'une recherche doctorale effectuée dans les deux établissements. À l'UdeM, ces travaux sont entre autres subventionnés par les Instituts de recherche en santé du Canada.

On n'en est pas encore au point où un aveugle pourrait se déplacer avec une telle caméra fixée à son chapeau, mais à la Faculté de médecine de Louvain on travaille à la perception d'objets en trois dimensions à l'aide de ce procédé qui, à plus ou moins long terme, pourrait permettre d'améliorer grandement l'interaction d'un aveugle avec son environnement.

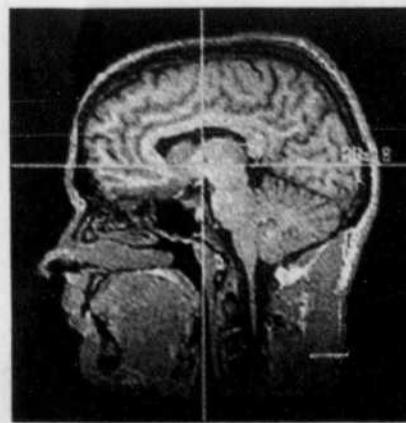
Réutilisation du cortex visuel

Au Département de psychologie de l'UdeM, on s'est intéressé à cet appareil afin de déterminer si le cortex visuel, en principe inutilisé, est sollicité à des fins autres que la vision chez les aveugles. «Nous savions, grâce aux expériences effectuées en Belgique, que le cortex visuel était activé chez les aveugles dans des tâches de la PSVA – qui sont des tâches auditives –



Maryse Lassonde

L'expérience montre que le cerveau ne laisse rien d'inutilisé



Le casque d'écoute retransmet en sons les lignes captées par une minuscule caméra fixée aux lunettes d'un sujet.

mais nous voulions savoir si ce cortex jouait un rôle essentiel dans l'exécution de ces consignes», précise Maryse Lassonde.

Pour ce faire, il fallait désactiver le cortex visuel. La professeure a donc combiné l'utilisation de la PSVA avec la technologie de stimulation magnétique transcrânienne. Cette technologie permet de désactiver temporairement et sans séquelle une région précise du cerveau à l'aide d'un courant électromagnétique. C'est précisément l'expertise acquise dans ce domaine par Maryse Lassonde et Franco Lepore, directeur du CENEC, qui a amené Olivier Collignon à l'Université de Montréal.

L'expérience mise au point par les chercheurs nécessite, dans un premier temps, d'obtenir une image par résonance magnétique de la boîte crânienne de chaque sujet afin de localiser précisément le cortex visuel, ce qui a été fait à l'hôpital Notre-Dame du CHUM. À l'aide de cette carte du cerveau, l'opérateur est en mesure d'appliquer la stimulation magnétique au bon endroit et d'observer s'il se produit des modifications de performance dans la réalisation des tâches de la PSVA.

L'expérience a été menée avec des non-voyants et avec des voyants à qui l'on avait bandé les yeux afin que leur cortex visuel ne soit pas stimulé. Chez les voyants, la désactivation du cortex n'a entraîné aucun changement dans la performance, ce qui montre qu'ils ne recourent pas à cette zone pour décoder les «formes sonores» produites par la PSVA.

Par contre, la performance des aveugles a diminué de 30 % après la désactivation de leur cortex visuel. «Ceci nous indique que les non-voyants se servent de ce cortex à d'autres fins», affirme Maryse Lassonde.

L'expérience montre en fait que le cerveau ne laisse rien d'inutilisé et qu'il récupère les zones «inutiles» pour maximiser le rendement des autres fonctions. C'est ce qui pourrait expliquer, par exemple, l'hypersensibilité de l'ouïe et du toucher chez les non-voyants.

Daniel Baril

Il serait possible de prévenir la maladie d'Alzheimer

Sylvie Belleville conçoit des stratégies de mémorisation

«Pour mémoriser le nom d'un homme qui s'appelle M. Jardin, imaginez sa barbe remplie de fleurs», recommande Sylvie Belleville, chercheuse à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

Selon cette neuropsychologue, exercer son imagerie mentale pourrait être une véritable bouée de sauvetage pour les personnes âgées qui risquent de sombrer dans la maladie d'Alzheimer. Depuis 10 ans, elle conçoit des stratégies de mémorisation dans le but de donner quelques mois, voire quelques années, de répit aux futurs malades. Et ses résultats sont prometteurs.

Un grand nombre de gens âgés se plaignent de troubles de mémoire. Bien sûr, tous ne souffrent pas de la maladie d'Alzheimer. Mais une personne sur quatre en sera atteinte à 85 ans. De plus en plus, les scientifiques apprennent à prévenir la maladie. Certains individus se situent ainsi dans une zone floue caractérisée par des «troubles cognitifs légers» (*mild cognitive impairment* ou MCI). «Ils payent plusieurs fois la même facture ou oublient systématiquement un achat d'une liste de courses», fait observer Sylvie Belleville. Ces gens se trouvent légèrement au-dessous des normes dans les tests cognitifs. Ils représentent environ 12 % de la population âgée et ont un risque accru de souffrir à terme d'une quelconque forme de démence.

Cartographie de la mémoire

Sylvie Belleville et son équipe se sont donné pour tâche d'entretenir la mémoire de ces sujets à risque bien qu'encore autonomes. Leur but: améliorer la qualité de vie de ces personnes et retarder le plus possible l'apparition de la maladie. Les patients suivent des séances d'entraînement de leur mémoire axées sur la confiance en soi, la gestion du stress, l'imagerie mentale, l'attention et les différents moyens de mieux se souvenir d'une information. «Nous faisons aussi appel aux connaissances intellectuelles des individus afin qu'ils encodent le plus richement possible les nouveaux éléments d'information», remarque-t-elle.

Une trentaine d'hommes et de femmes chez qui ont été diagnostiqués des MCI ont déjà pris part à ces séances par petits groupes de quatre ou de cinq. «Après huit séances, les sujets ont de bien meilleures notes aux tests de mémoire et leur bien-être est plus grand: ils sont moins déprimés», affirme la neuropsychologue.

Ces résultats sont visibles aussi à l'intérieur de leur cerveau. «Quand nous effectuons un travail de mémoire, nos neurones produisent des ondes électriques particulières, indique Sylvie Belleville. En posant un casque couvert d'électrodes reliées à un moniteur sur le cuir chevelu d'une personne, nous visualisons ces ondes et pouvons évaluer ses capacités de mémorisation.»

Un écran présente au patient des stimuli qu'il doit mémoriser. Quand une personne récupère des mots dans sa mémoire, les neurones d'un sujet sain émettent des ondes spécifiques appelées «P2» et «tardive». Ces ondes sont anormales chez les personnes atteintes de troubles cognitifs légers. «Nous les avons pourtant vues se normaliser chez les individus souffrant de MCI qui ont suivi notre programme», se réjouit la chercheuse.

Retarder les symptômes

Encore faudrait-il pouvoir faire la différence entre les sujets qui développeront inéluctablement la maladie et ceux dont l'état va rester stable. C'est l'autre champ de recherche de Sylvie Belleville: «Nous cherchons à affiner les outils de diagnostic de MCI afin de ne pas déclarer à haut risque d'Alzheimer des personnes qui ne souffriront jamais de la maladie», dit-elle.

La chercheuse voudrait ainsi suivre un groupe de patients atteints de MCI sur plusieurs années. À la première rencontre, ces individus passent une batterie de tests cognitifs, un électroencéphalogramme de leur cerveau et une scanographie par résonance magnétique fonctionnelle pendant qu'ils exécutent des exercices de mémoire. Ils sont examinés de nouveau tous les six mois. «Après trois ou quatre ans, notre groupe sera composé de personnes atteintes de démence et d'autres dont l'état se sera stabilisé. Nous analyserons de nouveau leur dossier et espérons repérer à postériori certaines différences entre les deux groupes», explique la chercheuse.

Sylvie Belleville compte ainsi mettre au point des outils diagnostiques puissants de sujets «pré-Alzheimer» qui s'appuient sur des tests tant cognitifs que neurobiologiques. Cette approche évitera aussi aux médecins de pathologiser à outrance le processus naturel du vieillissement.

Isabelle Cuchet
Collaboration spéciale

Maladies du cœur

Les Tremblay de Chicoutimi participent à une percée médicale

Pavel Hamet traque les sources génétiques de l'hypertension

M. Tremblay ne fume pas et ne présente pas d'excès de poids. Pourtant, au cours d'une visite de routine chez son médecin de famille, il voit celui-ci plisser les yeux en relevant le compteur : 140/90. «C'est haut», dit simplement le professionnel de la santé.

Comme cinq millions de Canadiens, M. Tremblay fait de l'hypertension artérielle. Mais de quelle forme d'hypertension est-il atteint ? «Cette question est importante, car il y a plusieurs formes d'hypertension, et si vous traitez la mauvaise vous prescrivez à votre patient un médicament inutile», explique l'endocrinologue Pavel Hamet, l'un des chercheurs les plus réputés de l'heure en matière d'hypertension artérielle.

Le professeur Hamet traque les origines multiples de ce fléau qui touche près du quart de la population adulte. On sait depuis longtemps que l'élévation anormale de la pression artérielle est accentuée par le stress, la sédentarité et l'obésité, mais c'est sa composante génétique qui intéresse surtout le médecin originaire de Prague. «Comme pour de nombreuses maladies complexes, l'environnement joue un rôle majeur dans l'hypertension, explique-t-il. Mais on estime que le facteur génétique est responsable d'environ 50% de son incidence.»

Cela signifie que même les personnes qui ont un poids santé et qui détestent l'odeur du tabac peuvent souffrir d'hypertension artérielle. Leur seul bagage génétique les place en état de risque de mort subite, surtout si elles ne s'alimentent pas adéquatement et font peu d'exercice.

Ce n'est pas le seul mystère de l'hypertension artérielle. On sait que les effets de cette affection sont diffé-

rents selon notre origine. Chez les Noirs, on note plus de problèmes rénaux, chez les Asiatiques plus de problèmes cérébrovasculaires et chez les Blancs plus d'infarctus.

C'est l'approche pharmacologique qui pourrait avoir le plus à gagner si l'équipe de Pavel Hamet précise les composantes génétiques de l'hypertension. Ce qui pourrait arriver d'ici 10 ans.

Si une telle percée se réalise, M. Tremblay pourrait recevoir un médicament beaucoup plus approprié à son état que celui que son médecin peut aujourd'hui lui offrir. La procédure serait simple : une analyse de sang au laboratoire de l'hôpital serait effectuée afin d'identifier les gènes associés à une forme ou l'autre de la maladie, et la pharmacie de l'hôpital achèterait au patient le bon médicament.

Grâce au Saguenay

L'hypertension artérielle tue. Mais c'est un tueur silencieux, car sur les cinq millions de Canadiens qui en souffrent 43% d'entre eux l'ignorent, selon un sondage Ipsos-Reid publié en 2003. Du nombre, 21% des Québécois souffrent d'hypertension, une proportion légèrement inférieure à la moyenne canadienne (22%). «Mais ils fument davantage», précise le D^r Hamet.

Avec son équipe du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (où il dirige le centre de recherche et le Service de médecine génique), le D^r Hamet a contribué à la découverte de deux formes d'hypertension. L'une est liée à l'obésité et à des troubles métaboliques, et l'autre non. Ce deux formes nécessitent des interventions thérapeutiques très distinctes.

Les connaissances médicales acquises au CHUM seront utiles aux mé-

decins des quatre coins du monde, mais c'est grâce à la population canadienne-française qu'elles ont été acquises. Plus particulièrement grâce aux innombrables M. et M^{me} Tremblay du Saguenay. «On a choisi la population du Saguenay non parce qu'elle est plus nombreuse à présenter des symptômes, mais parce qu'elle est plus facile à reconstituer, génétiquement, jusqu'à ses origines, dit-il. Après avoir désigné des individus souffrant de différentes formes d'hypertension, on a pu remonter jusqu'à 15 générations, soit jusqu'aux premiers arrivants. On a donc pu établir des effets fondateurs.»

C'est grâce au fichier Balzac, mis sur pied par Gérard Bouchard, professeur au Département de démographie de l'Université du Québec à Chicoutimi, qu'une telle plongée dans l'histoire a été possible. «Nous avons utilisé deux pistes pour parvenir à nos fins. La première, assez classique, consiste à travailler avec les patients issus de recherches cliniques. La seconde est la piste démographique, qui nous a permis de remonter quatre siècles en arrière chez 113 familles composées d'environ 20 000 membres. Nous étions le seul endroit du monde où une telle entreprise était réalisable», relate le D^r Hamet.

L'équipe a aussi utilisé des modèles animaux pour confirmer ses hypothèses. Et des études auprès de centaines de patients sont également en cours dans plusieurs pays. Tout est pris en compte : les gènes, le stress et les facteurs émotifs, l'alimentation, la pharmacothérapie, l'exercice, l'environnement socioéconomique et géographique, etc. «Les gens du Saguenay ont participé admirablement à la recherche», louange-t-il.

La prévention comme économie

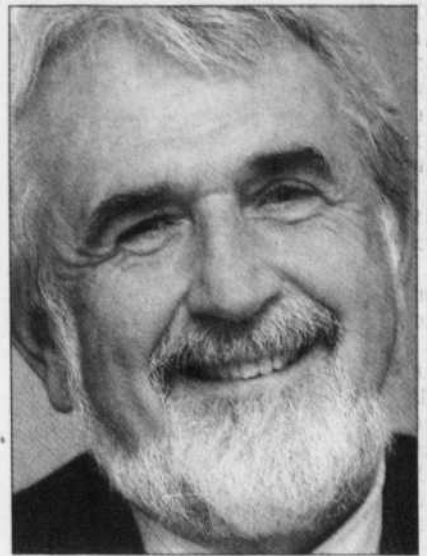
Depuis qu'il a déposé ses valises à Montréal en provenance d'Europe de l'Est afin de poursuivre ses études à l'Université McGill, en 1968, le chercheur n'a jamais cessé de faire progresser son champ d'études. Il a signé plus de 400 publications et prononcé plus de 700 conférences dans des congrès internationaux. On peut dire qu'à force d'étudier l'hypertension le D^r Hamet est devenu... hyperactif.

Quelques jours avant son entrevue avec *Forum*, il était à Salt Lake City, au congrès de l'American Society of Human Genetics pour faire part des avancées de ses travaux, parallèlement au lancement de la carte haplotype du génome humain par la revue *Nature*. Et le lendemain, il partait pour deux jours à Paris, où il espérait trouver un petit moment pour aller marcher au bord de la Seine.

Ce qui le fait courir ? «Prévenir la maladie», dit-il sans broncher. À l'écouter prétendre que les chercheurs sont capables de repousser la mort, on se demande s'il ne va pas un peu loin... «Pas du tout, répond-t-il. À 12 ans, j'ai connu des élèves de ma classe qui sont morts de la polio, à Prague. L'année après, les vaccins sont arrivés et on n'a plus connu de décès dus à la polio. L'espérance de vie ne cesse d'augmenter. Elle était de 45 ans au Québec, il n'y a pas si longtemps.»

La recherche en santé, poursuit-il, permet de s'attaquer aux maladies à leur source. Cela constitue autant d'économies au bout de la ligne, car des gens moins malades ont moins besoin de soins.

Mathieu-Robert Sauvé



Pavel Hamet

La recherche en santé, poursuit-il, permet de s'attaquer aux maladies à leur source. Cela constitue autant d'économies au bout de la ligne, car des gens moins malades ont moins besoin de soins

Athérosclérose

Le D^r Jean-Claude Tardif s'attaque à la maladie la plus meurtrière du monde

«Voyez ici la couche foncée: c'est l'athérosclérose. Le Big Mac, si vous préférez», lance le cardiologue Jean-Claude Tardif en pointant avec son crayon l'intérieur d'une artère coronaire d'un patient de 61 ans. Sur la prise de vue d'une qualité remarquable, on a l'impression d'être dans un sous-marin au milieu du vaisseau. Nous sommes en route pour le cœur et observons au passage la couche de cholestérol, de lipides et d'autres matières indésirables calcifiées sur l'endothélium.

Jamais, avant les travaux du D^r Tardif, on n'avait pu examiner avec une telle précision les parois internes des artères. Pour visualiser l'état des vaisseaux, il fallait obligatoirement colorer le sang et observer son écoulement à l'aide de différentes techniques d'imagerie. Avec l'Intravascular Ultra Sound Imaging, que le chercheur a mis au point à partir de ses travaux de postdoctorat à la Tufts University, à Boston, en 1992, ce sont des milliers de patients qui ont bénéficié de ce voyage fantastique au centre des artères.

Encore aujourd'hui, des cardiologues étrangers (pour la plupart d'anciens étudiants du professeur Tardif) continuent d'envoyer leurs images à l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) dans le cadre d'un des quatre projets de recherche du chercheur de 39 ans. Il y en a d'Espagne, de Nouvelle-Zélande, des Pays-Bas, d'Allemagne, d'Australie, d'Afrique du Sud et bien entendu des États-Unis et du Canada... De plus, un autre projet appelé ARISE (Aggressive of Reduction of Inflammation Stops Events) regroupe à lui seul 6000 patients et dispose d'un budget de 50 M \$ US.

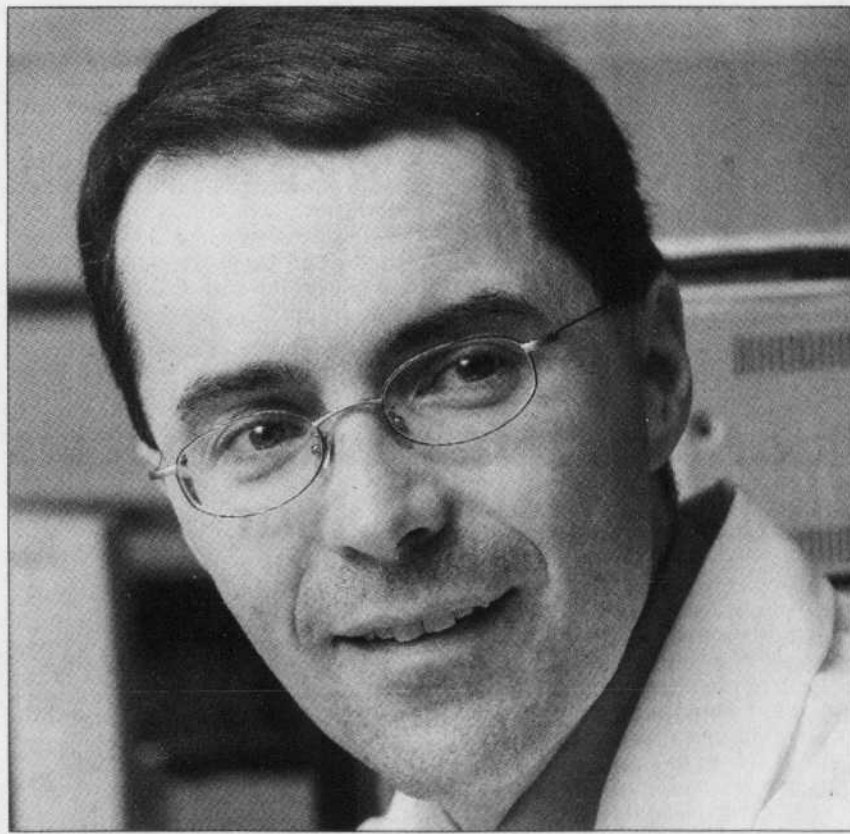
Le D^r Tardif tient à dire qu'il n'est pas seul à se consacrer à ces projets de grande envergure. Son équipe compte plus de 40 collaborateurs.

Effet-choc de la maladie: la mort

Bien que très courante, l'athérosclérose est mal connue du grand public, estime le cardiologue. «La plupart des gens perçoivent cette maladie comme le résultat d'une obstruction des artères semblable à celle des canalisations causée par la rouille. L'athérosclérose est plus compliquée, précise-t-il. C'est une maladie inflammatoire qui est de la même ampleur, pour les artères, que l'arthrite pour les articulations.»

Le drame de cette maladie, c'est qu'elle se développe dès l'adolescence et demeure asymptomatique jusqu'à sa première manifestation, entre 40 et 60 ans. Or, des épidémiologistes ont calculé que, pour 20% des gens, cette première manifestation est... fatale. L'infarctus emporte ainsi un malade sur cinq. Pas étonnant que cette maladie soit la principale cause de décès dans le monde.

L'athérosclérose fait des ravages en provoquant morts subites, angines,

Jamais de viande rouge pour le D^r Tardif. «On tue le bœuf, puis le bœuf nous tue!»

infarctus et accidents vasculaires cérébraux, et touche des personnes de plus en plus jeunes. «Il semble que les membres de la nouvelle génération seront les premiers de l'histoire à mourir plus jeunes que leurs parents», déplore le médecin.

Spécialiste des antioxydants et des anti-inflammatoires utilisés dans la lutte contre l'athérosclérose, le D^r Tardif suit actuellement plusieurs pistes pour le traitement de la maladie. Mais il rappelle que les moyens de prévention sont simples et bien connus: abandon du tabac, meilleure alimentation et plus d'exercice.

Qu'est-ce que ça mange, un expert international de l'athérosclérose? «Je suis presque végétarien, répond-il. Le régime méditerranéen si vous préférez: légumes, fruits, huile d'olive, poisson.

- Et du vin rouge?
- Bien sûr.
- Jamais de filet mignon?
- Jamais. Je dis à mes patients: on tue le bœuf, puis le bœuf nous tue.»

Une chaire au partenariat idéal

Le 3 février 2004, l'Institut de cardiologie a annoncé la création de la chaire Pfizer sur l'athérosclérose. En versant 1,5 M \$ à ce projet, la compagnie pharmaceutique prend une place importante en recherche sur l'athérosclérose. Mais les Instituts de recherche en santé du Canada (350 000 \$) et l'ICM y sont aussi engagés. «Pour moi, c'est un partenariat

idéal qui unit l'enseignement, le pharmaceutique et le secteur public de la santé», commente le titulaire de la nouvelle chaire.

Quand on pense que le budget total des essais cliniques du D^r Tardif liés à l'athérosclérose depuis l'an 2000 dépasse les 100 M \$, on peut être porté à penser que le million et demi de la chaire Pfizer représente une goutte d'eau. Le chercheur ne le voit pas ainsi. «La chaire nous donne une crédibilité extraordinaire, explique-t-il avec enthousiasme. Rassembler les intérêts de l'industrie, du milieu universitaire et des organismes gouvernementaux, c'est ce qu'on peut souhaiter de mieux.»

Même si la plus grande société pharmaceutique du monde s'associe aux travaux du D^r Tardif, celui-ci assure qu'il ne se mettra pas pour autant à la recherche du médicament miracle. Mais il espère tout de même qu'à terme les connaissances acquises dans le domaine de l'athérosclérose contribueront à sauver des vies.

En avril 2002, l'édition canadienne de *Time* présentait le D^r Tardif comme un des chercheurs les plus prometteurs de sa génération. Pas mal pour un homme qui, dès l'âge de cinq ans, affirmait qu'il voulait devenir médecin.

Chose certaine, le nouveau directeur scientifique du centre de recherche de l'ICM n'a pas fini d'étonner.

On peut diminuer la mortalité de 25% chez certains insuffisants cardiaques

1378 patients participent à une recherche internationale dirigée de Montréal

Chaque année, 400 000 personnes s'ajoutent aux cinq millions de Nord-Américains qui souffrent d'insuffisance cardiaque. De ce nombre, une sur quatre a un problème supplémentaire au cœur, la fibrillation auriculaire, qui la met en danger de mort presque quotidien. «Devant ces patients, les médecins ont deux choix de traitement et rien ne permet actuellement de savoir lequel est objectivement le plus efficace, explique le cardiologue Denis Roy. Mais nous leur donnerons une réponse bientôt.»

L'objectif de ce chercheur, également directeur du Département de médecine de l'Université de Montréal et président de la Société canadienne de cardiologie, est de diminuer de 25% la mortalité chez les patients qui présentent cette double affection. Une telle réduction de la mortalité associée à l'insuffisance cardiaque et à la fibrillation auriculaire pourrait se traduire par des économies substantielles pour le système de santé. Au Québec, les frais d'hospitalisation uniquement pour la fibrillation auriculaire s'élèvent à quelque 30 M \$ par année, ce qui n'inclut pas les frais liés aux médicaments.

Comment le chercheur compte-t-il parvenir à son but ? En combinant la prescription d'un médicament anti-arythmique, l'amiodarone, et la cardioversion, un choc électrique qui permet de rétablir le rythme normal du cœur. Ensuite, il comparera cette stratégie avec un traitement plus simple qui se limite à contrôler la fréquence cardiaque sans tenter la cardioversion. «Quoi qu'il arrive, nous allons avoir une réponse utile sur le plan médical au terme de notre analyse», commente le chercheur avec enthousiasme.

Entamée en 2001, la recherche a accepté en juin 2005 le dernier sujet prévu par le protocole. Tous les participants ont été rencontrés périodiquement afin que soit rapportée l'évolution de leur état de santé. D'ici deux ans, on passera à l'analyse des résultats.

Étude multicentrique

Présenté comme cela, tout a l'air simple. Mais pour réaliser une telle recherche clinique, il faut d'abord réunir des centaines de cliniciens prêts à collaborer avec son instigateur principal. Et surtout, il faut regrouper un nombre de cas qui présentent le profil souhaité, soit près de 1400, et se plier aux multiples exigences des comités d'éthique.

Au chapitre de la collaboration internationale, le D^r Roy a pu constater qu'il jouissait d'une excellente crédibilité. Des chercheurs de 123 hôpitaux situés dans 10 pays (dont l'Argentine, le Brésil, les États-Unis, Israël et plusieurs pays d'Europe) ont répondu présents. Un grand nombre de patients proviennent du Canada, mais c'est en Argenti-

ne qu'on a recruté le plus de participants.

Le projet Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Trial (AFCHF) fait suite à une étude qui démontrait hors de tout doute la supériorité de l'amiodarone sur toute autre pharmacothérapie pour lutter contre la fibrillation auriculaire et dont les résultats ont paru en mars 2000 dans une revue de renom, le *New England Journal of Medicine*.

La particularité du AFCHF est de ne procéder à aucune thérapie expérimentale, mais de comparer deux traitements médicaux très courants pour déterminer lequel est le plus efficace.

Quand on pense que la mortalité chez les personnes souffrant de la fois d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire atteint 25% après deux ans, on comprend qu'une réduction des décès pourrait avoir des effets notables sur le système de soins. «Un tel pronostic est grave. Ces patients sont plus à risque que s'ils souffraient de certains cancers», lance le spécialiste.

On sait déjà que plusieurs centaines de patients engagés dans ce protocole sont décédés. Mais le traitement qu'ils ont reçu a-t-il prolongé leur vie ? C'est ce qu'on saura en 2007.

Peu d'argent pour la relève

Lorsque le D^r Roy a reçu les 5,8 M \$ initiaux des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), en 2001, cette somme était la plus grosse versée par un organisme subventionnaire à un chercheur canadien. En 2005, les IRSC ont accordé à l'équipe une nouvelle subvention de près de 1 M \$. Denis Roy est particulièrement fier du fait que cette recherche multicentrique se déroule sans la participation financière des compagnies pharmaceutiques, ce qui lui assure une totale indépendance. «Je ne dis pas que la recherche pharmaceutique n'est pas valable, précise-t-il. Je dis simplement qu'il est important qu'un pays comme le Canada puisse financer la recherche clinique indépendante.»

Partageant son temps entre la clinique et la recherche à l'Institut de cardiologie de Montréal, et l'administration du plus gros département de la Faculté de médecine, le D^r Roy continue de se passionner pour la discipline qu'il a choisie au début des années 80. S'il ne s'inquiète pas de la relève, il constate que les jeunes chercheurs ont beaucoup de difficulté à obtenir des fonds, principalement dans le secteur de la recherche fondamentale. «Ils sont parfois nombreux à compétitionner pour quelques dizaines de milliers de dollars. Je me trouve privilégié.»

Mathieu-Robert Sauvé

Génétique

Guy Rouleau cherche les gènes de l'autisme et de la schizophrénie

Le laboratoire du chercheur reçoit 17,8 millions de Génome Canada et Génome Québec

Sur les 25 000 gènes qui composent le génome humain, lesquels sont responsables de l'autisme et de la schizophrénie? C'est ce que cherchent à savoir Guy Rouleau et son équipe, qui viennent de recevoir 17,8 M \$ pour ce projet d'envergure qui occupera, pendant quatre ans, une vingtaine de chercheurs en plus du personnel permanent de leur laboratoire de l'Université. À terme, de 5 à 10 gènes devraient être découverts pour chaque maladie.

Pour ce généticien de premier plan à qui l'on doit plusieurs découvertes majeures depuis 15 ans (gène de la neurofibromatose de type 2; premier et second gène de la sclérose latérale amyotrophique, une dizaine de gènes responsables de maladies héréditaires, dont plusieurs importantes au Québec), il ne s'agit pas d'un projet ordinaire. Oui, l'idée de partir à la recherche de prédispositions génétiques pour des maladies du cerveau est audacieuse et sa réalisation jonchée d'obstacles. Mais c'est surtout dans la méthode de travail que son approche est inhabituelle. «Nous allons étudier tous les gènes liés au développement des synapses afin de découvrir ceux qui jouent un rôle dans ces maladies. C'est le contraire de la méthode habituelle, qui consiste à cibler un petit nombre de gènes potentiellement actifs», indique le chercheur avec enthousiasme.

Certaines conditions ont été réunies pour permettre d'envisager cette avenue. D'abord, le chercheur possède, grâce aux recherches du Britannique Seth Grant, la liste des 1024 gènes du génome humain liés au développement et au fonctionnement des synapses, ces connexions entre deux neurones qui permettent la transmission d'un signal nerveux. «Notre recherche va s'y concentrer parce que je suis convaincu que ces maladies passent par les défaillances des synapses», explique-t-il.

Le séquençage des gènes isolés chez les 288 sujets de recherche en provenance de quatre continents (144 souffrant d'autisme grave et autant de schizophrénie) permettra d'identifier les précieux gènes. Chaque gène pouvant contenir de 4000 à 10 000 paires de bases, ce sont plus de trois milliards de paires d'adénine, de cytosine, de guanine et de thymine (ACGT) qui défilent dans les ordinateurs du CHUM. Moins d'une centaine de gènes devraient franchir cette étape, à partir de laquelle on tentera des expériences sur des modèles animaux. Si tout va bien, Guy Rouleau mettra au jour plusieurs mutations génétiques responsables de ces maladies, ce qui sera une première mondiale.

Maladies complexes

L'autisme et la schizophrénie ne sont pas des maladies génétiques au sens classique du terme, signale le cher-



Le généticien Guy Rouleau a plusieurs découvertes de gènes à son actif. D'autres sont dans sa mire.

cheur dans son bureau de l'hôpital Notre-Dame. On sait que l'environnement immédiat (famille, milieu physique et social, éducation) joue un rôle dans le développement de ces maladies, mais on ne conteste plus, aujourd'hui, le rôle de l'hérédité. «La part génétique chez certains malades gravement atteints est indiscutable, mentionne le généticien. Il est certain que plusieurs gènes sont concernés. Quand on les aura découverts, les applications sociétales et commerciales pourraient être très intéressantes.»

Pour élaborer une médication plus adaptée au profil de chaque patient, l'industrie pharmaceutique pourrait bénéficier des connaissances scientifiques acquises grâce aux recherches de Guy Rouleau. Mais c'est au chapitre de la recherche fondamentale que son apport pourrait être le plus significatif.

«Actuellement, les équipes ciblent un nombre limité de gènes avant de les tester. Nous voulons au contraire séquencer le plus grand nombre possible de gènes. Cette méthode d'investigation est très couteuse, c'est pourquoi elle est inusitée. Mais dans 10 ou 20 ans, vous verrez, elle sera largement utilisée», prédit-il.

Si l'on devait procéder de la sorte pour l'ensemble du génome, il faudrait des années de travail et des milliers de sujets de recherche. Le fait que le projet de Guy Rouleau se penche sur les 1024 gènes synaptiques et les 288 patients ciblés par l'équipe interna-

le du chercheur permet d'envisager des résultats dans un délai raisonnable.

Il est ravi d'être parvenu à convaincre Génome Canada, Génome Québec et leurs partenaires d'investir dans ce projet, qui place le Canada dans le peloton de tête de la recherche sur le génome humain. «Nous ne pouvons plus dire que nous sommes un petit joueur sur la scène internationale», affirme-t-il.

On a longtemps pensé que l'autisme et la schizophrénie étaient dus à un manque d'affection des parents. Aujourd'hui, on ne met plus en doute les composantes héréditaires de ces maladies. Mais la filiation s'applique à des degrés divers. Il y a des cas lourds dont la composante génétique est très importante et des cas légers principalement induits par l'environnement. On estime l'hérédité de la schizophrénie à 70% et celle de l'autisme à 90%. Cela signifie que, lorsqu'une personne est lourdement atteinte, sa maladie est très largement due à ses chromosomes. Mais l'environnement peut en alléger les symptômes. «Si l'on découvre les gènes responsables de ces maladies, nos résultats permettront de présenter un spectre de possibilités: d'un côté des gens très atteints dont le bagage génétique exerce une forte influence, de l'autre des gens pour lesquels ce rôle a été peu marquant. Entre les deux, une multitude de nuances.»

Mathieu-Robert Sauvé

La chimiothérapie qui tue

Mona Nemer a découvert l'effet protecteur de la protéine GATA-4 sur les cellules cardiaques

Les effets secondaires de la chimiothérapie ne se limitent pas aux nausées, à la fatigue ou à la perte des cheveux. Dans certains cas, ils peuvent s'avérer beaucoup plus graves. Ainsi, les anthracyclines sont parmi les agents de chimiothérapie les plus efficaces, entre autres dans le traitement des cancers du sein, de la prostate et de plusieurs leucémies. Mais ces agents qui tuent les cellules cancéreuses causent aussi la mort de cellules du cœur. «C'est un problème clinique majeur, dit Mona Nemer, directrice de l'unité de recherche en développement et différenciation cardiaques de l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Chez les enfants traités pour des leucémies, plus de la moitié développent des problèmes cardiaques.»

C'est un coup de foudre pour Montréal qui, en 1977, a amené cette chercheuse d'origine libanaise, titulaire d'un doctorat en chimie organique, à dire adieu à l'Université du Michigan, qui lui avait pourtant offert une bourse généreuse, et à poursuivre ici sa carrière scientifique. Aujourd'hui reconnue sur la scène internationale comme chef de file dans le domaine de la cardiologie moléculaire, Mona Nemer vient de publier dans le prestigieux journal *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* les résultats de travaux sur une protéine qui pourrait réduire les effets nocifs des traitements de chimiothérapie sur le cœur.

Les effets des anthracyclines peuvent se présenter de deux façons. Dans certains cas, une dysfonction cardiaque aiguë apparaîtra pendant le traitement. On pourra la circonscrire, mais seulement en limitant l'utilisation du médicament. Dans les autres cas, l'effet des anthracyclines sera latent: la destruction des cellules cardiaques ne se manifesterait que plus tard, jusqu'à deux ans après la fin du traitement. Les patients, guéris de leur cancer, feront une crise cardiaque, souffriront d'arythmies ou d'autres problèmes cardiaques qui, dans les pires cas, exigeront une transplantation. «Ce qui est terrible avec les cardiomyopathies, c'est qu'elles sont irréversibles, souligne Mona Nemer. On peut parfois en réduire les conséquences, mais on ne peut les guérir.»

Prévenir le mal

On voit bien, dans un tel contexte, l'intérêt d'une stratégie thérapeutique visant à prévenir le mal. Et c'est justement ce que propose Mona Nemer. Son équipe a découvert que la présence d'une protéine cardiaque nommée GATA-4 diminuerait de façon significative l'action néfaste des anthracyclines sur les cellules du cœur. Effectivement, lorsqu'on utilise chez des souris un médicament qui permet d'augmenter la quantité de protéines GATA-4 dans le cœur, la fonction cardiaque est préservée des conséquences dommageables d'un traitement aux anthracyclines.

Comment la chercheuse a-t-elle été mise sur la piste de la protéine GATA-4? «Avant que les cellules cardiaques meurent sous l'effet des anthracyclines, on peut détecter la déplétion des protéines GATA-4, explique Mona Nemer. On a donc émis l'hypothèse que la déplétion de ces protéines menait à la mort des cellules.» De fait, des expériences in vitro ont montré que, en augmentant ou en diminuant la quantité de protéines GATA-4, on pouvait moduler la survie des cellules et la fonction cardiaque. Chez les souris, une diminution de l'ordre de 50% des GATA-4 accroissait de beaucoup le risque de défaillance cardiaque au moment d'un stress important.

En terrain connu

Le médicament qui permet d'augmenter la quantité de GATA-4, la phényléphrine, sert en clinique à d'autres fins, notamment à soigner l'hypotension. On est donc en terrain connu. «C'est un médicament qui est déjà utilisé chez l'être humain et qui est même présent en petites doses dans les décongestionnants. C'est un avantage considérable, car il ne sera pas nécessaire de passer par l'étape des études de toxicité avant d'entreprendre les essais cliniques», précise la chercheuse.

Les premières études qui seront menées sur le dosage de la phényléphrine porteront probablement sur le cancer du sein. «Le fait que les traitements de chimiothérapie sont administrés dans un cadre hospitalier déjà très bien balisé facilitera la mise en œuvre des essais cliniques», observe Mona Nemer. Une équipe du Texas serait désireuse d'entreprendre de telles études.

La stratégie thérapeutique visant à augmenter la concentration de protéines GATA-4 pourrait également être employée pour prévenir des défaillances cardiaques causées par des facteurs génétiques ou un surcroît de stress.

Près de 25 ans après son arrivée en ville, Mona Nemer aime toujours passionnément Montréal, où elle a d'ailleurs fait venir sa famille. «Montréal, c'est chez moi», dit-elle avec ferveur. Honorée au gala Femmes de mérite 2004 de la Fondation Y des femmes de Montréal dans la catégorie «Sciences et technologie», elle reste aussi une grande amoureuse de son métier qui a à cœur de soutenir les efforts des étudiantes qui souhaitent se consacrer à la recherche scientifique. «Il faut cesser de leur dire que la maternité est un empêchement à la carrière universitaire, dit la chercheuse, elle-même mère d'une adolescente de 14 ans. Elles finissent par le croire.» Selon elle, ces jeunes femmes ont surtout besoin d'exemples positifs. En tout cas, on peut dire que celles qui s'activent dans son laboratoire en ont tout un sous les yeux.

Marie-Claude Bourdon
Collaboration spéciale

Pourquoi certains Québécois résistent à la douleur

On sait que tous ne réagissent pas de la même façon à la douleur. À une extrémité du spectre, certains sont si sensibles que la moindre activité ou hausse des températures leur causent des rougeurs, des enflures douloureuses aux mains et aux pieds et des sensations de brûlure. À l'opposé, certains n'éprouvent aucune sensation de douleur.

Ces extrêmes sont très rares, mais on trouve au Québec un syndrome particulier de résistance à la douleur qui serait lié à l'effet fondateur des premiers colons établis en Nouvelle-France. Les travaux parallèles de deux équipes dirigées par des professeurs de l'Université de Montréal, les D^{rs} Guy Rouleau et Bernard Brais, du Département de médecine, ont permis de découvrir le gène du syndrome de l'insensibilité congénitale et héréditaire à la douleur de type 2 (HSAN2) dont 50% des cas connus se retrouvent chez les Canadiens français.

«Ce syndrome se caractérise par une perte de sensibilité au toucher, à la chaleur et à la douleur ainsi que par une faiblesse ou une absence de réflexes», explique Guy Rouleau, qui présentait aux Journées de la douleur, tenues au début du mois d'octobre. «Ces symptômes apparaissent dans l'enfance et deviennent parfois plus marqués avec l'âge. Certains enfants peuvent être incapables de manipuler de petits objets comme des lacets de souliers.»

Les personnes qui en sont atteintes peuvent ressentir le froid ou la chaleur, mais pas la douleur causée par les températures extrêmes et les lacérations. Ceci entraîne souvent de graves ulcérations aux extrémités nécessitant des amputations.

Cinq variantes

Les chercheurs distinguent cinq variantes de HSAN2, mais les frontières ne sont pas toujours nettes entre el-

les cas d'insensibilité à la douleur sont concentrés dans la région de Lanaudière

les. La principale distinction du type 2 est que la maladie apparaît plus tôt dans l'enfance et qu'elle est due à un gène récessif.

Ce gène, auquel l'équipe de D^r Rouleau a donné le même nom que le syndrome, a été repéré en comparant le génome de cas connus à Terre-Neuve avec celui de cas semblables sur lesquels Bernard Brais travaillait au Québec. De tous les cas du Québec, soit une vingtaine, 80% se trouvent dans la région de Lanaudière.

La découverte du gène a été une surprise pour les chercheurs puisque rien ne permettait de prédire que ce segment du génome pouvait être un gène codant. «Le gène n'a rien de commun avec les autres et les combinaisons ne ressemblent à aucune autre», affirme le D^r Rouleau.

La protéine qu'il code a été appelée sensine et pourrait jouer un rôle dans le développement ou le maintien des neurones sensoriels du système nerveux périphérique. Il s'agit en fait de la découverte du cinquième gène lié à la perception de la douleur, mais aucun d'eux ne fait partie de la même famille; chacun intervient dans un élément différent du système nerveux.

Les travaux de l'équipe de D^r Brais ont par la suite révélé deux mutations chez les familles québécoises atteintes de HSAN2, alors que les cas terre-neuviens relèveraient d'une troisième mutation du même gène. Sans qu'il puisse pour l'instant expliquer pour-

quoi les cas sont concentrés dans Lanaudière, Bernard Brais estime que la fréquence de ces mutations dans la région pourrait aller de 1 personne sur 100 à 1 sur 18. Si les deux parents sont porteurs de ces mutations sur le gène, l'enfant court un risque sur quatre d'être atteint de la maladie.

Nouveau traitement de la douleur?

Le gène de la sensine a également été trouvé chez la souris et chez le poisson zébré, mais il serait inexistant chez les invertébrés. Chez le poisson zébré, les travaux de D^r Rouleau ont montré que le gène est principalement actif dans les terminaisons nerveuses de la ligne latérale qui permettent au poisson de se situer dans l'espace et de ressentir les changements de pression ou les déplacements d'eau. Lorsque le gène est désactivé, le poisson semble désorienté et roule sur lui-même.

«La sensine joue donc un rôle important dans le système sensoriel du poisson», conclut le chercheur, qui poursuit ses travaux afin d'observer l'effet de la désactivation du gène chez la souris.

À l'origine, le D^r Rouleau dirigeait ce programme de recherche pour le compte d'une compagnie pharmaceutique qui espérait que la découverte du gène ouvre la porte à un nouveau procédé de traitement de la douleur. Le chercheur croit qu'une telle avenue est possible. Les enfants dont les deux parents sont porteurs de mutations sur le gène HSAN2 mais qui ne présentent pas les caractéristiques du syndrome semblent être moins sensibles à la douleur. Ceci permet de penser qu'on peut atténuer l'effet du gène ou de sa protéine sans nécessairement provoquer la maladie.

Le D^r Brais a cherché pour sa part à objectiver cet état de choses chez les sujets en question et ses résultats seront connus sous peu.

Daniel Baril

Dimanche
20 novembre

Salon des études

Pour tout savoir sur :

- nos programmes de 1^{er}, 2^e et 3^e cycle,
- les bourses d'études,
- les équivalences scolaires,
- le processus d'admission,
- les services aux étudiants, etc.

3200, rue Jean-Brillant, de 11 h à 16 h
Stationnement gratuit

Station de métro Université-de-Montréal

514.343.6032 - www.umontreal.ca/portesouvertes

Université
de Montréal