

RECHERCHE EN SANTÉ

JOURNAL PUBLIÉ PAR LE FONDS DE LA RECHERCHE EN SANTÉ DU QUÉBEC NUMÉRO 20 juin 1999

DOSSIER

Le réseau en santé mentale du Québec



ÉDITORIAL

La recherche
enfin à l'agenda
des priorités
gouvernementales

CHERCHEURS-BOURSIERS

Portrait des
nouveaux boursiers
1998-1999 (volet 3)

ÉQUIPE

Prothèses dentaires
et biofilms microbiens:
une liaison dangereuse ?

FRSQ

Fonds
de la recherche
en santé
du Québec



Photo de la page couverture: Marcel La Haye
En vignette: œuvre de Steven Brodtkin, client du Centre Contact de l'Hôpital Douglas.

DOSSIER LE RÉSEAU EN SANTÉ MENTALE DU QUÉBEC

On estime qu'un Canadien sur cinq souffrira d'une maladie mentale au cours de sa vie. Qu'il s'agisse d'une dépression consécutive au décès d'un être cher, de démence, de schizophrénie ou d'anxiété, le spectre des maladies mentales est vaste et les efforts de recherche doivent se poursuivre pour en découvrir les causes et les traitements. A l'instar des percées scientifiques récentes dans la compréhension des causes des démences de type Alzheimer, chaque nouveau développement est un pas de plus vers l'amélioration du bien-être et de la santé mentale de la population. Ce dossier présente un rapide tour d'horizon des travaux de recherche menés dans chacun des huit axes du Réseau en santé mentale du Québec, soutenu par le FRSQ: 1) alcoolisme et toxicomanie, 2) démences et maladie d'Alzheimer, 3) psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, 4) schizophrénie, 5) services, 6) suicide, 7) troubles affectifs et 8) troubles du sommeil.



PAGE
24

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

ÉDITORIAL

LA RECHERCHE ENFIN À L'AGENDA DES PRIORITÉS GOUVERNEMENTALES

PAGE
3

TRIBUNE LIBRE

CHERCHEURS-BOURSIERS CLINIENS ET RECHERCHE CLINIQUE

PAGE
4

NOUVELLES DU FRSQ

PAGE
5

NOUVELLES

PAGE
9

MONITORAGE DES PROGRAMMES

PROGRAMMES DE FORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

PAGE
11

CENTRES DE RECHERCHE

LES PLANS DE DÉVELOPPEMENT DE L'IRCM, DU CENTRE DE RECHERCHE FERNAND-SEGUIN ET DE L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL

PAGE
15

CHERCHEURS-BOURSIERS

PORTRAIT DES NOUVEAUX CHERCHEURS-BOURSIERS 1998-1999, 3^E ET DERNIER VOLET

PAGE
20

ÉTUDE

LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN SANTÉ MENTALE

PAGE
45

ÉQUIPE

PROTHÈSES DENTAIRES ET BIOFILMS MICROBIENS: UNE LIAISON DANGEREUSE?

PAGE
49



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

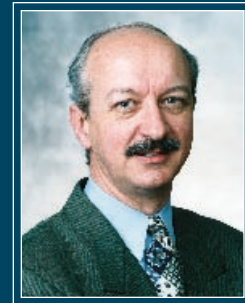


par Michel A. Bureau, M.D., président, et Pierre Boyle, Ph.D., directeur général

LA RECHERCHE enfin à l'agenda des priorités gouvernementales



Dr Michel A. Bureau



Dr Pierre Boyle

Depuis quelques mois, plusieurs signaux concordent pour suggérer que le développement de la recherche, de la science et du transfert technologique figurent enfin à l'agenda des priorités des gouvernements fédéral et provincial; cependant tout n'est pas fait.

Après plusieurs années, les économistes et les chercheurs ont finalement eu gain de cause: l'économie du savoir s'impose désormais comme la voie de la prospérité du Québec. Le Québec devance maintenant le Canada quant à ses investissements en R&D et l'approche gouvernementale passablement énergique à cet égard soulève de nouveaux espoirs.

C'est bien sûr l'assainissement des finances publiques qui permet au Canada et au Québec d'avoir les moyens de leurs ambitions. Le ministre des Finances du gouvernement fédéral annonçait en mars dernier un budget prévoyant des investissements de l'ordre de 1,8 milliard de dollars pour le soutien à la recherche, au transfert technologique et à la commercialisation; soit 550 millions pour la recherche en santé dont 240 millions réservés aux Instituts

canadiens de recherche en santé auxquels s'ajouteront les 280 millions actuels du Conseil de recherches médicales du Canada (CRMC). Au Québec, l'effort est encore plus évident. Un ministre fort à la recherche, science et technologie, une place réservée au comité des priorités du Gouvernement et un secrétariat spécial pour inciter chaque ministère à réserver à la recherche la part qui lui est due. S'ajoutent à cette structure des moyens de 406 millions de dollars dont 173 millions pour soutenir le personnel de recherche dans les industries et 100 millions pour favoriser la valorisation des connaissances et le transfert technologique des institutions universitaires (l'organisme mandataire de ces 100 millions –Valorisation Québec– est une corporation privée à distance du Gouvernement). S'ajoutent à cela 75 millions de dollars d'investissements stratégiques dont 17 millions au FRSQ, ainsi qu'une enveloppe de 35 millions pour le développement des ressources humaines et 24 millions de nouvelles initiatives de recherche.

DES RETOMBÉES CONCRÈTES POUR LES CHERCHEURS

Cette injection de nouveaux fonds dès l'année 1999-2000 a permis au FRSQ d'accroître de manière significative le taux de financement des candidats méritoires à plusieurs des concours de bourses et subventions. Le bilan provisoire comparatif de ces concours apparaît aux pages 5 et 6 du présent numéro de *Recherche en santé*. Soulignons en particulier l'accent mis sur les bourses postdoctorales ainsi que les chercheurs-boursiers juniors 1, programmes dont le taux de financement des candidats méritoires est passé de 30% à 50%. Ces mesures témoignent de la volonté du FRSQ d'investir en priorité dans la relève scientifique pour mieux relever le défi de l'innovation et de son apport à la collectivité. Quatre millions de dollars sont consentis au financement d'un programme de chercheurs nationaux: après avoir bénéficié de 12 ans de soutien salarial du FRSQ, les chercheurs notoires du Québec recevront du FRSQ les deux tiers de leur salaire pour une période additionnelle de cinq ans. En outre, le FRSQ accroîtra le financement global de ses réseaux de recherche thématique de près de



par Jean-Luc Malo, M.D., vice-doyen à la recherche
et aux études supérieures de la Faculté de médecine,
Université de Montréal

100%, selon les besoins et de manière progressive. Enfin, il compte augmenter le financement des centres de recherche en fonction de critères de productivité.

Ce nouveau contexte a de quoi nous réjouir mais nous ne devons pas nous reposer sur nos lauriers. Il s'agit d'un pas dans la bonne direction. Le Canada était au sixième rang des pays du G7 pour son investissement en recherche et développement, le Québec le devançait et le devance encore grandement mais c'est loin d'être suffisant. Les Américains investissent dix fois plus que nous en R&D.

Le FRSQ se préoccupe vivement de la relève. Le désintéressement des jeunes envers les sciences se manifeste déjà au FRSQ: il enregistre une diminution du nombre des demandes aux concours de bourses de maîtrise, de doctorat et de chercheurs-boursiers, qui a chuté du tiers cette année. Le même phénomène a été constaté au Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche (FCAR). Il faut redonner confiance aux jeunes Québécois et préparer la relève scientifique dès le niveau secondaire.

En ce qui concerne le transfert technologique, il reste beaucoup à faire. Aux États-Unis, les universités ont l'obligation légale de commercialiser leurs découvertes. Le Canada et le Québec ont encore du chemin à faire à ce chapitre. Le FRSQ mise beaucoup sur le dernier budget et sur la corporation privée Valorisation Québec pour exercer le rattrapage nécessaire à la prospérité économique basée sur le savoir. Les organismes subventionnaires ont la chance de jouer là un rôle clé, de concert avec les universités et le milieu des affaires. Les espoirs sont grands et le FRSQ fera tout en son pouvoir pour exécuter ce virage avec succès. ▣

Chercheurs-boursiers cliniciens et RECHERCHE CLINIQUE

Dans l'étude sur la recherche effectuée par les chercheurs-boursiers cliniciens publiée dans le précédent numéro de *Recherche en santé* (numéro 19, février 1999), je comprends que la définition fort pertinemment retenue et qui est la clef de voûte de cette étude est la suivante: «Le chercheur peut avoir plusieurs volets de recherche; dès qu'il en mentionnait un, si petit soit-il, impliquant des patients, il était classifié comme œuvrant en recherche clinique». Cette étude véhicule deux messages: le premier est celui, également connu du Conseil de recherches médicales du Canada (CRMC), que le nombre de postes de chercheurs-boursiers cliniciens a diminué à partir de 1997-1998, principalement à cause d'une diminution des demandes. Ce problème de la réduction du nombre des «cliniciens scientifiques» est aussi vécu aux États-Unis¹. Le second message est celui du type de recherche effectué par les médecins qui est moins «clinique» dans son sens étymologique (klinos: plan incliné, lit sur lequel les gréco-romains s'allongeaient) mais plus orientée vers la maladie.

Nous sommes donc confrontés à deux problèmes: 1) la désaffectation des médecins pour la recherche, 2) l'orientation de recherche des médecins qui est de plus en plus comparable à celle des Ph.D. En ce qui a trait au premier problème, j'émettrais quelques hypothèses:

1. l'instabilité de la carrière de recherche par comparaison avec la stabilité de la carrière de dispensation de soins;
2. l'impact du contingentement en spécialités dites tertiaires qui sont celles qui suscitent des carrières en recherche;
3. la féminisation de la profession médicale;
4. le nouvel enseignement de premier cycle sous forme d'APP (Apprentissage par problème) où les praticiens sont omniprésents et les chercheurs cruellement absents.

Néanmoins, le principal problème est, à mon point de vue, la rémunération. Que notre société consente aux chercheurs M.D. le même salaire qu'aux M.D. praticiens, et nous assisterons rapidement à un revirement complet de la tendance! Ce n'est pas en offrant 22 000 \$ annuellement à un chercheur-boursier clinicien commençant une carrière de recherche dans laquelle il s'engage à consacrer 60% de son temps à la recherche que le FRSQ attirera des candidats! Ce n'est pas non plus en niant la recherche comme possibilité de rémunération forfaitaire (alors que l'administration et l'enseignement sont acceptables) comme le

¹ *Physician Scientists-Endangered and Essential*, Leon E. Rosenberg, *Science* (vol 283) p.331-332, 15 janvier 1999

président de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ) et Madame Pauline Marois, ministre de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'ont fait récemment, que les M.D. s'orienteront en recherche. Pour ce problème, ma proposition au FRSQ est la suivante: puisque les universités et les facultés de médecine n'ont joué que des rôles d'ombres silencieuses dans les discussions entre le MSSS et la FMSQ pour défendre un forfait de rémunération «recherche» pour les médecins, je propose que le FRSQ, justifié qu'il est par l'administration du programme de chercheurs-boursiers cliniciens, amorce avec la FMSQ une négociation pour faire reconnaître un forfait «recherche» par une contribution financière mixte provenant de la FMSQ et du FRSQ.

En ce qui a trait à l'orientation de recherche des M.D., les solutions doivent d'abord venir des facultés. Il faut proposer aux candidats des cycles pré- et post-M.D. des programmes de maîtrise et de doctorat en «recherche clinique» au même titre (voire préférablement) que des programmes en physiologie, biologie moléculaire, etc., programmes qui tendent vers une recherche orientée vers la maladie et non vers le patient. Nous créons actuellement une telle option de «recherche clinique» à l'intérieur de notre programme facultaire de sciences biomédicales, option dont les assises méthodologiques sont celles de la recherche évaluative et de l'épidémiologie clinique. Nous espérons que le programme de bourses M.D.-M.Sc. et M.D.-Ph.D. que le FRSQ a eu la sagesse de créer cette année favorisera principalement des candidats étudiant dans le paradigme de la recherche clinique. Il faudra aussi, de la part du FRSQ, que les comités de pairs qui évaluent les demandes de chercheurs-boursiers cliniciens comprennent bien le but du programme «chercheur-cliniciens» tel qu'énoncé par le FRSQ et lisent l'article de Goldstein et Brown² cité dans l'étude.

Je pense que la recherche en santé doit continuer à être menée par des équipes formées de professionnels (incluant des M.D.) et de Ph.D. La pertinence de la recherche en santé qui doit se traduire par des bénéfices pour le malade (les Anglo-saxons utilisent l'expression «*translational research*») dépend de l'implication des professionnels, en particulier des médecins. ❧

2 *Clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered - but still beloved.* J. Clin. Invest., 1997, vol.99 (12), pp. 2803-2812

Vous êtes invités à exprimer vos commentaires sur les sujets abordés dans ce numéro, (plus particulièrement l'éditorial et la rubrique sur les programmes) **ou sur tout autre sujet d'intérêt lié à la recherche en santé.**

Vos commentaires pourront être publiés dans cette revue à l'intérieur de cette nouvelle rubrique intitulée **Tribune libre.**

Adressez-nous vos commentaires par courrier électronique à l'adresse suivante :

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

Bourses et subventions 1999-2000: un financement à la hausse

Grâce aux crédits additionnels dont il dispose cette année (voir éditorial), le FRSQ se réjouit d'être en mesure d'augmenter le taux de financement de plusieurs de ses programmes de bourses et de subventions.

Cette année, le FRSQ compte hausser de 17% le taux de financement global des bourses de formation, qui passera de 36% (moyenne des trois dernières années) à 53%. C'est le programme des bourses postdoctorales (post 3^e cycle) qui bénéficiera de la plus forte augmentation de son taux de financement, passant de 31% à 56%. Par ailleurs, les nouveaux crédits alloués au FRSQ lui ont permis de rehausser le montant de chaque bourse de formation, le portant maintenant à 90% de celui des bourses du Conseil de recherches médicales du Canada.

Dans la catégorie des subventions aux projets de recherche, le taux de financement en 1999-2000 (38%) demeure stable comparative-ment à la moyenne des trois dernières années (41%), mais il s'avère supérieur à celui de l'année précédente (29%). Ce sont les projets de recherche sur les services de santé qui bénéficieront de la plus forte augmentation.

Quant aux programmes de chercheurs-boursiers (réguliers et cliniciens), depuis deux ans la quasi-totalité des boursiers junior 2 et senior ont obtenu du financement. En plus de cela, il a été possible cette année de faire passer le taux de financement des junior 1 de 34% à 50% des candidats méritoires. ❧

Bourses et subventions 1999-2000 (octroyées en mars 1999)

PROGRAMMES	1998-1999				% octroyé (moyenne des trois dernières années)	1999-2000			
	Nombre de demandes reçues	Nombre de demandes scientifiquement acceptables	Nombre d'octrois	% octroyé		Nombre de demandes reçues	Nombre de demandes scientifiquement acceptables	Nombre d'octrois	% octroyé
PROGRAMMES DE BOURSES DE FORMATION									
Formation post 3 ^e cycle	136	85	29	34%	31%	99	71	40	56%
Formation 2 ^e cycle-professionnel	28	14	4	29%	53%	37	16	7	44%
Formation 3 ^e cycle-professionnel	31	21	6	29%	38%	38	21	9	43%
Formation diplôme professionnel santé	10	6	4	67%	64%	15	8	5	63%
TOTAL	205	126	43	34%	36%	189	116	61	53%
PROGRAMMES DE SUBVENTIONS AUX PROJETS DE RECHERCHE									
Subventions d'infrastructure pour l'émergence	1	1	1	100%	75%	2	1	1	100%
Subventions aux intervenants de 1 ^{ère} ligne	15	6	2	33%	49%	7	5	3	60%
Subventions à la recherche évaluative-épidémiologique	50	40	12	30%	48%	44	29	9	31%
Subventions à la recherche évaluative sur les services de santé						18	17	8	47%
Subventions à la recherche en santé mentale	21	14	4	29%					
Subventions à la recherche clinique	30	19	4	21%	26%	23	14	4	29%
TOTAL	117	80	23	29%	41%	94	66	25	38%
PROGRAMMES DE CHERCHEURS-BOURSIERS (C-B)									
C-B J1	68	41	14	34%		65	46	23	50%
C-B J2	50	32	20	63%		38	31	21	68%
C-B S	45	33	26	79%		31	27	21	78%
TOTAL	163	106	60	57%	52%	134	104	65	63%
C-B cliniciens J1	19	12	8	67%		19	15	11	73%
C-B cliniciens J2	19	16	10	63%		14	12	8	67%
C-B cliniciens S	7	6	6	100%		6	5	4	80%
TOTAL	45	34	24	71%	55%	39	32	23	72%
GRAND TOTAL	208	140	84	60%	53%	173	136	88	65%

Note 1: les octrois présentés dans ce tableau proviennent du budget global et du budget des chercheurs-boursiers (ils n'incluent pas les bourses financées par les budgets protégés et les partenariats)

Note 2: Toutes les données de ces tableaux proviennent des budgets octroyés en mars 1999 et ne tiennent pas compte des annulations et remplacements qui surviennent durant l'année.

Prospectus 2000-2001

Veillez noter que le Prospectus des programmes de bourses et subventions du FRSQ sera désormais disponible uniquement en version électronique, sur notre site WEB, à l'adresse suivante :

www.frsq.gouv.qc.ca

Programme de chercheurs nationaux

Le FRSQ met sur pied un nouveau programme (programme de chercheurs nationaux) afin d'accroître la capacité du Québec à attirer et retenir des chercheurs chevronnés et rentabiliser les investissements déjà consentis aux programmes des chercheurs-boursiers, en finançant la majeure partie du salaire des chercheurs admissibles arrivant au terme des bourses de chercheurs-boursiers.

Le montant de la bourses sera équivalent à 67% du salaire universitaires du candidat jusqu'à concurrence de 60 000\$ par an; le reste sera assumé par l'université et le cas échéant, par l'hôpital d'accueil. La bourse, non renouvelable, sera versée pour une période de cinq ans au terme de laquelle le salaire du candidat sera entièrement à la charge de l'université. Sera admissible à ce programme tout chercheur arrivé au terme des programmes de chercheurs-boursiers du FRSQ ainsi que tout chercheur arrivant au terme d'une bourse chercheur-boursier d'un organisme reconnu et n'étant plus admissible aux programmes de chercheurs-boursiers du FRSQ. Une mesure de transition est prévue pour les bénéficiaires d'une bourse du FRSQ en 1998-1999 dans le cadre du «programme complémentaire de soutien temporaire à la carrière des chercheurs» qui seront automatiquement intégrés au programme des chercheurs nationaux pour une durée maximale de quatre ans au cours de laquelle le FRSQ défrayera 67% de leur salaire universitaire. Toutes les informations relatives à ce programme seront disponibles sous peu sur le site web du FRSQ. ❑

Nominations au conseil d'administration

Neuf des membres du conseil d'administration du FRSQ ont vu récemment leur mandat renouvelé dont ceux des docteurs Michel Bureau*, président du conseil, Pierre Boyle*, directeur général, Nicole Gallo-Payet, Marielle Gascon-Barré, Jacques Gauthier, Kathleen Glass, Réjean Hébert*, Sylvie Marcoux* et Julien Veilleux. Sylvie Marcoux remplace Marielle Gascon-Barré à la vice-présidence.

En outre, cinq nouveaux membres du conseil d'administration du FRSQ viennent d'être nommés. Il s'agit des docteurs Pierre Chartrand*, du CHUM, Cheri Deal, de l'Hôpital Sainte-Justine, Lucie Germain, du LOEX au CHA-pavillon Saint-Sacrement, Jonathan Meakins, du CUSM-Royal Victoria et Rémi Quirion*, du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas. Le FRSQ leur souhaite la bienvenue. ❑



Dre Cheri Deal



Dr Pierre Chartrand



Dr Jonathan Meakins



Dr Rémi Quirion



Dre Lucie Germain

*membres du comité exécutif

Groupe de travail

CENTRE DE RECHERCHE: DÉVELOPPER DES INDICATEURS DE PERFORMANCE

Un groupe de travail a été formé au printemps afin de proposer un ensemble d'indicateurs fiables pour juger et apprécier l'excellence et la performance des centres soutenus par le FRSQ en regard de l'accomplissement de leurs diverses missions. Présidé par le docteur Réjean Hébert, le groupe est composé des personnes suivantes: Gerald Batist, Jean-Pierre Chicoine, Yvan Guindon, Alain Lesage, Sylvie Marcoux, Raynald Pineault, Marek Rola-Pleszczynski, Jacques Simard, Emil Skamene, ainsi que Raymond Leblanc et Josée Charest, respectivement directeur des affaires scientifiques et des programmes et agente de recherche du FRSQ. Le rapport final du groupe est attendu au début de l'an 2000. ❑

PARTENARIAT



Club de Recherches Cliniques du Québec

Programme du 41^e Congrès du CRCQ
Du 14 au 16 octobre 1999
– Château Montebello

Jeudi le 14 octobre 1999:

19h à 21h Dîner conférence avec Dr Michel Bureau,
Président du FRSQ
Thème: Perspectives de financement et stratégies
gagnantes.

Vendredi le 15 octobre 1999:

- 8h à 10h30 Enjeux de la Recherche en Santé au Québec:
Sessions concomitantes :
1. Développement de la recherche clinique:
la place du Québec et les défis de demain
Conférenciers: Dr Pierre Boyle, FRSQ
Dr Serge Carrière, Servier Canada
Dr Phil Gold, CUSM
M. Paul l'Archevesque,
Glaxo Wellcome
CHUM (conférencier à confirmer)
 2. Évaluation de la performance des centres
et des chercheurs
Conférenciers: Dr Fernand Labrie,
pavillon CHUL du CHUQ
Dr Patrick Vinay,
Université de Montréal
INRS (conférencier à confirmer)
NIH (conférencier à confirmer)
 3. Les nouveaux consensus en matière de propriété
intellectuelle et leurs implications pour
les centres FRSQ
Conférenciers: Dr Denis Beaudry,
École Polytechnique (Polymalor)
Dr Michel A. Bureau, FRSQ
Yves Quenneville,
Institut de Biotechnologie
Université Laval (conférencier
à confirmer)
CUSM (conférencier à confirmer)

10h45 à 11h30 Prix Michel Sarrazin
11h30 à 12h30 Lunch
12h30 à 14h Posters (incluant les prix Hans Selye)
14h à 17h Matinée des Chercheurs-Boursiers
17h à 17h30 Prix du Jeune Chercheur « André Dupont »
17h30 à 18h30 Réunion d'affaire

Samedi le 16 octobre 1999:

8h30 à 10h30 Symposium du Président: « Maladies Génétiques »
10h30 à 12h Présentations orales (6 x 6)
12h à 13h Lunch
13h à 15h Posters
15h à 17h Présentations orales (6 x 8)

Fin de la 41^{ème} Réunion.

Pour information:
Jean St-Louis
Tél. (514) 345-4931
crc.cuse.usherb.ca/crcq

Partenariat Réseau en santé cardiovasculaire – FRSQ – SmithKline Beecham Pharma

Le Réseau de recherche en santé cardiovasculaire du FRSQ, SmithKline Beecham Pharma et Health One ont annoncé en avril dernier la signature d'une entente de partenariat pour réaliser une étude sur l'échange électronique de données pour la recherche clinique et les soins aux patients. L'implantation de ce système devrait permettre de partager rapidement et en toute sécurité, entre divers milieux cliniques, les données pertinentes à des ensembles de patients (dossiers médicaux, images, bandes vidéo et sonores). Le projet de recherche qui fait l'objet de cette étude est réalisé dans trois centres de soins du Québec et un centre en Belgique. ■

Entente FRSQ-INSERM

Le FRSQ et l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) ont conclu une entente de principe pour renouveler le protocole de coopération qui permettrait de supporter des stages postdoctoraux et des échanges de chercheurs entre les deux pays. S'ajoute dorénavant un nouveau volet pour la réalisation de colloques favorisant la coopération internationale entre les réseaux thématiques du FRSQ et les Instituts fédératifs de recherche de l'INSERM. Ces derniers constituent une structure partenariale entre les laboratoires de l'INSERM et d'autres laboratoires scientifiques, universitaires et hospitaliers présents sur le même site. Ce nouveau volet vise à faire un maillage entre les réseaux québécois et français pour permettre et accroître les chances de succès, lors de compétitions internationales, des chercheurs des deux pays travaillant conjointement.

La partie de l'entente qui prévoit l'échange entre le Québec et la France de jeunes chercheurs en formation post-troisième cycle et de personnel scientifique (chercheurs, ingénieurs et techniciens de laboratoire) se réalisera selon des modalités qui seront décrites dans le prochain prospectus du FRSQ, bientôt disponible sur notre site web. ■



De gauche à droite: Andrew Grant, directeur du Centre de recherche et d'évaluation en diagnostic du Centre de recherche du CUSE, Pierre Boyle, directeur général du FRSQ, Eddie Gray, p.d.g. de SmithKline Beecham Pharma et Alain Madgin, chef des politiques de santé et relations stratégiques du bureau de Québec de SmithKline Beecham Pharma.

NOUVELLES

Résultats de la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI)

Lors de son dernier conseil d'administration tenu en mars dernier, la FCI a approuvé le financement de 59 projets canadiens soumis dans le cadre du Fonds d'innovation (projets de plus de 350 000 \$). Parmi ceux-ci, cinq des six projets québécois présentés par les établissements de santé ont été retenus. Le financement de ces cinq projets totalise 18 278 856 \$ dont plus de 7 millions de dollars proviendront du gouvernement québécois. Une deuxième série de projets de plus de 350 000 \$ est présentement en cours d'évaluation. ■

Projets acceptés en mars 1999 dans le cadre du Fonds d'innovation (plus de 350 000 \$)

RESPONSABLE DU PROJET	INSTITUTION	TITRE DU PROJET	FINANCEMENT DU GOUVERNEMENT DU QUÉBEC	COÛT TOTAL DU PROJET
GUINDON, Yvan	IRCM	Animaleries.	609 090 \$	1 521 457 \$
HUDSON, Thomas	CUSM - multi-pavillons	Centre génomique de Montréal.	4 251 210 \$	10 649 482 \$
LABRIE, Fernand	CHUQ - Pavillon CHUL	Formation et mécanismes d'action des hormones stéroïdiennes.	1 511 938 \$	3 779 844 \$
NATTEL, Stanley	Institut de cardiologie de Montréal	Cardio 2000+.	573 229 \$	1 433 073 \$
RAYMOND, Vincent	CHUQ - Pavillon CHUL	Création d'une unité de séquençage et de génotypage à haut débit, axe de recherche en génétique moléculaire des maladies héréditaires de l'adulte.	358 000 \$	895 000 \$
TOTAL			7 303 467 \$	18 278 856 \$

DISTINCTIONS



Dr Julie Carrier

Julie Carrier honorée pour ses travaux sur le sommeil

La docteure Julie Carrier est la récipiendaire, pour l'année 1998, du Young Investigator Award décerné par la *Sleep Research Society* pour ses travaux sur les modifications du sommeil au cours du vieillissement, en particulier durant la période de 20 à 60 ans. Ses recherches ont notamment montré que la détérioration du sommeil au cours de cet âge de la vie pourrait être liée aux changements de l'horloge biologique. Elle a également reçu, au cours de la même année, une mention honorable de la *American Sleep Disorders Association Young Investigator Award*. Julie Carrier a obtenu son diplôme de doctorat en 1995 de l'Université de Montréal en neuropsychologie. Elle a ensuite effectué un stage postdoctoral à l'Université de Pittsburgh, au Centre du sommeil et de chronobiologie. Cette jeune chercheuse adjointe au département de psychiatrie de l'Université de Montréal, est actuellement boursière du Conseil de recherches médicales du Canada, et bénéficie d'une subvention d'établissement du FRSQ. ■



Dr Martin Olivier

Martin Olivier obtient un prix du Burroughs Wellcome Fund

Le docteur Martin Olivier, du Centre de recherche en infectiologie du CHUQ-pavillon CHUL et boursier du FRSQ, est le deuxième Canadien à remporter le *Burroughs Wellcome Fund New*

Investigator Award en parasitologie moléculaire. Ce prix s'accompagne d'une bourse de 200 000 \$ US qui permettra au docteur Olivier de poursuivre ses recherches sur les interactions hôte-pathogène en utilisant le parasite protozoaire *Leishmania* comme modèle expérimental. Le docteur Olivier détient un doctorat de l'Université McGill (1988) et a effectué des études postdoctorales à l'Université de Colombie-britannique ainsi qu'à l'Institut de recherche de l'Hôpital général de Montréal du CUSM. ■



Dr Nabil Seidah

Nabil Seidah, membre de l'Ordre du Canada

Le docteur Nabil Seidah a été fait membre de l'Ordre du Canada en 1998. Après des études doctorales en biophysique et en chimie-physique à l'Université Georgetown de Washington, le docteur Seidah poursuit sa carrière au Québec et arrive à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) en 1974. En 1976, il s'illustre par la découverte de la β -endorphine humaine. Il devient le grand spécialiste de la biosynthèse de cette molécule et découvre les enzymes qui la fabriquent. Ces convertases produisent la β -endorphine ainsi que d'autres substances biologiquement actives (hormones, neuropeptides, etc.). Le docteur Seidah est récipiendaire de nombreux prix dont celui du *Clarke Institute of Psychiatry* (1978), de la Distinction de la Fondation Manning (1994) et a été élu membre de la Société royale du Canada (1992) et Officier de l'Ordre du Québec (1997). Il a reçu une bourse de scientifique émérite du Conseil de recherches médicales du Canada en 1995. ■

Création d'une chaire en génétique moléculaire à l'IRCM



Dr Jacques Drouin

Le docteur Jacques Drouin, chercheur à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), est le titulaire de la chaire de recherche en génétique moléculaire, inaugurée en février dernier. Le financement de cette chaire (750 000 \$) est assuré par la compagnie pharmaceutique Glaxo Wellcome et s'inscrit dans la grande campagne de financement de l'IRCM, *Investissez dans la vie*. Le docteur Drouin étudie une famille de gène régulateurs du développement embryonnaire dont le prototype a été découvert par son groupe. Le rôle d'un gène de cette famille dans les neurones affectés dans la maladie de Parkinson constituera un axe important de la recherche soutenu par la chaire Glaxo Wellcome en génétique moléculaire. ■

Cette chronique intitulée «monitorage des programmes» témoigne de la volonté du FRSQ de se doter d'outils informationnels adéquats pour suivre, de façon continue, l'évolution des programmes et de leurs retombées. Chaque chronique fait le point sur ce qui se dégage de l'exercice de monitoring d'un programme ou d'un type de programmes. Dans le numéro précédent, la première chronique était consacrée aux programmes des chercheurs-boursiers. Dans le présent numéro, nous nous sommes intéressés aux programmes de bourses de formation offerts spécifiquement aux professionnels de la santé.

Nous vous invitons à nous faire part des commentaires ou suggestions que vous inspire cette chronique qui, nous l'espérons, pourra servir de forum d'échange et de catalyseur en matière d'amélioration continue des programmes du FRSQ.

Programmes de formation pour les PROFESSIONNELS de la SANTÉ

par Julie Gaudreau, agente de recherche, FRSQ

Le programme de formation en recherche pour les détenteurs d'un diplôme professionnel en santé (*fellow*) a été créé en 1988-1989, soit la même année que le programme de chercheurs-boursiers cliniciens. L'objectif principal du programme *fellow* est de permettre aux professionnels de la santé d'acquérir une formation solide et reconnue en recherche dans le domaine de la santé, sans pour autant que cette formation soit sanctionnée par l'obtention d'un diplôme (M.Sc. ou Ph.D.).

Dix ans après la création de ce programme et compte tenu de la multiplicité des programmes structurés de bourses de formation (M.Sc., Ph.D., Ph.D. pendant la formation M.D., etc.), on peut se questionner sur la pertinence de maintenir un programme de bourse ne menant pas à l'obtention d'un diplôme, tel que celui des *fellow*. Comment le programme a-t-il évolué en termes de demandes et de récipiendaires? Quels types de professionnels fréquentent ce programme? Comment ce programme influence-t-il la carrière en recherche des récipiendaires?, etc. Voilà les principales questions auxquelles nous tenterons de répondre. De plus, pour permettre de mieux juger de l'état de la situation, certaines des données du programme *fellow* seront mises en parallèle avec celles des programmes de formation de niveau M.Sc. et Ph.D. pour les professionnels de la santé également offerts au FRSQ depuis 1993-1994.

ÉVOLUTION DES PROGRAMMES DE BOURSES DE FORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Le **tableau 1** résume les investissements du FRSQ depuis la création des programmes de bourses de formation pour les professionnels de la santé et le nombre de récipiendaires inscrits dans les cohortes jusqu'en 1998-1999. Ainsi, on constate que depuis la création de ces programmes, 153 professionnels de la santé en ont bénéficié durant environ deux ans et que le FRSQ a investi près de 60 000 \$ pour chacun d'entre eux pour un total de 9,1 millions de dollars jusqu'à maintenant.

Tel que présenté à la **figure 1a**, le nombre de demandes au programme de bourses *fellow* diminue

graduellement depuis 1993-1994 passant de 50, en 1992-1993, à 10, en 1998-1999. Pour les programmes menant à l'obtention d'un diplôme d'études supérieures, le nombre de demandes est plutôt stable pour le niveau M.Sc. mais augmente sensiblement pour les Ph.D. L'évolution du nombre de récipiendaires suit exactement le même profil que celui des demandes (**figure 1b**).

On pourrait être tenté d'évoquer la création des programmes M.Sc. et Ph.D. en 1993-1994 pour expliquer la baisse importante du nombre de demandes au programme *fellow* observée depuis cette année-là. La **figure 2** nous permet de constater qu'il n'en est rien car les clientèles aux deux types de programmes sont totalement différentes. En effet, les récipiendaires de bourses *fellow* sont presque exclusivement des médecins (96%) comparativement à seulement 13% des candidats au niveau M.Sc. et Ph.D. Les récipiendaires de bourses au niveau M.Sc. et Ph.D. sont principalement des infirmières, des physiothérapeutes, des ergothérapeutes et des psychologues.

SUIVI DES ANCIENS RÉCIPiENDAIRES FELLOW

Les statistiques qui suivent concernent uniquement les récipiendaires d'une bourse *fellow* car elles résument en quelque sorte le devenir des récipiendaires après leur bourse de formation de recherche; les programmes au niveau M.Sc et Ph.D. ont été implantés trop récemment pour qu'on puisse extraire de telles données. Nous nous sommes posés la question suivante: comment et jusqu'à quel point le passage au programme de bourses *fellow* influence-t-il la poursuite d'une carrière en recherche?

Rappelons que le programme de bourses de formation *fellow* permet

Tableau 1

Données résumées sur l'investissement et les récipiendaires pour les programmes de bourses de formation du FRSQ offerts aux professionnels de la santé jusqu'en 1998-1999

	PROGRAMMES DE BOURSE				TOTAL
	Fellow	M.Sc.	Ph.D.	Total diplôme	
Début du programme	1988-1989	1993-1994	1993-1994		
Nombre total de récipiendaires	71	32	50	82	153
Investissement total	4.2M\$	1.5M\$	3.4M\$	4.9M\$	9.1M\$
Investissement moyen par récipiendaire	59 155 \$	46 875 \$	68 000 \$	59 756 \$	59 477 \$
Nombre moyen d'années de bourse*	2 ans	1.6 an	2.3 ans	2 ans	2 ans

* ne tient pas compte des récipiendaires actuels pour l'année 1998-1999

Tableau 2

Obtention d'un diplôme d'études supérieures chez les anciens récipiendaires d'une bourse fellow

M.Sc. obtenu pendant ou après <i>fellow</i>	19	29%
Ph.D. obtenu pendant ou après <i>fellow</i>	11	17%
Total	30	45%
TOTAL DES ANCIENS RÉCIPiENDAIRES	66	

Tableau 3

Participation des anciens récipiendaires de bourses de formation *fellow* aux programmes de chercheurs-boursiers du FRSQ

N'ont jamais fait de demande de chercheurs-boursiers au FRSQ	37	56%	
Ont fait une demande de chercheurs-boursiers au FRSQ	bourse offerte	18	27%
	bourse non offerte	11	17%
TOTAL*	66		

* le total n'inclut pas les 5 récipiendaires de 1998-1999

Tableau 4

Présence d'activités de recherche en 1998-1999 chez les anciens récipiendaires d'une bourse *fellow* du FRSQ

Actifs en recherche	41	62%
Non actifs en recherche	20	30%
Indéterminés	5	8%
TOTAL	66	

* n'inclut pas les 5 récipiendaires de 1998-1999

Figure 1
Évolution du nombre de demandes et de récipiendaires aux programmes de bourses de formation du FRSQ pour les professionnels de la santé

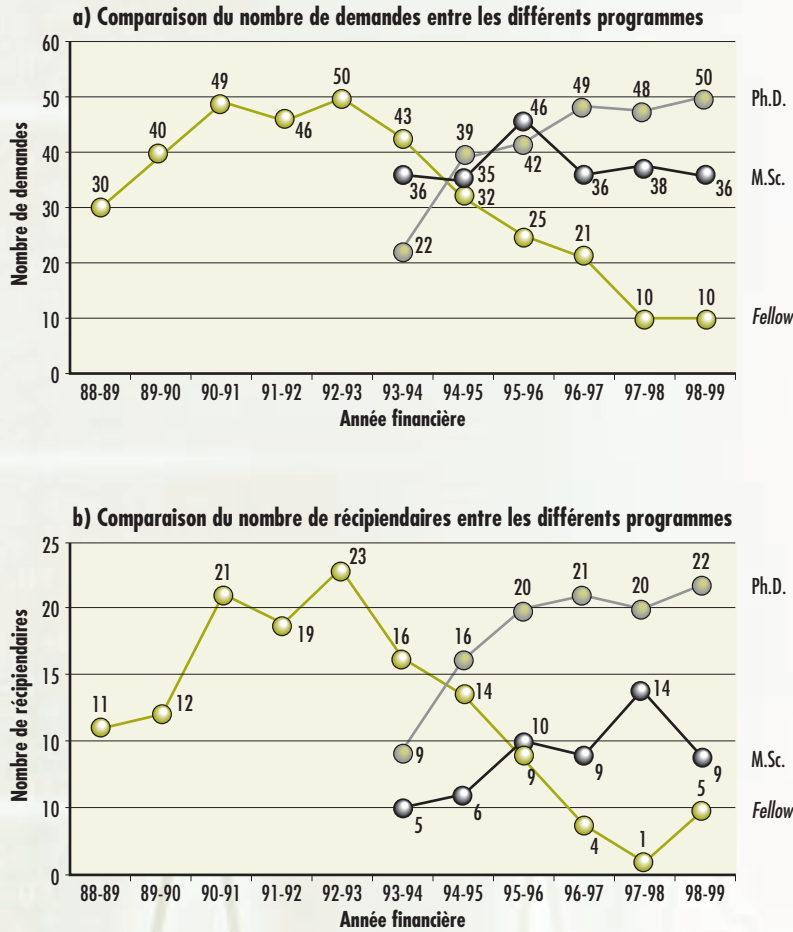
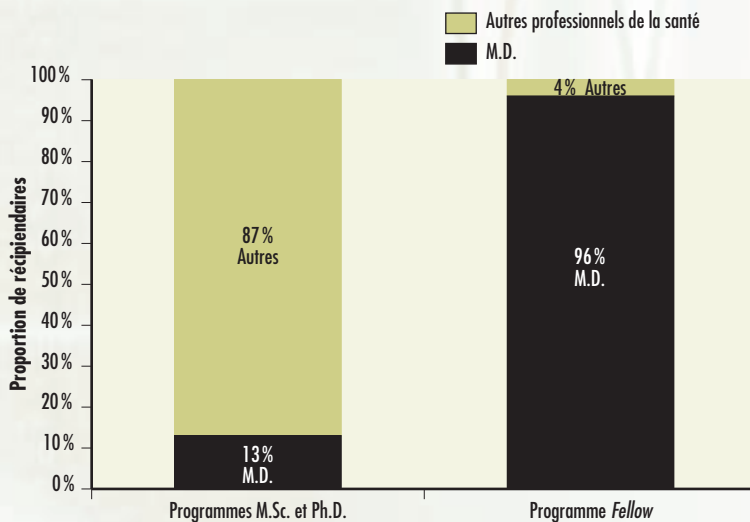


Figure 2
Comparaison de la clientèle selon la formation de base des récipiendaires de bourses de formation pour les professionnels de la santé (fellow, M.Sc. et Ph.D.)



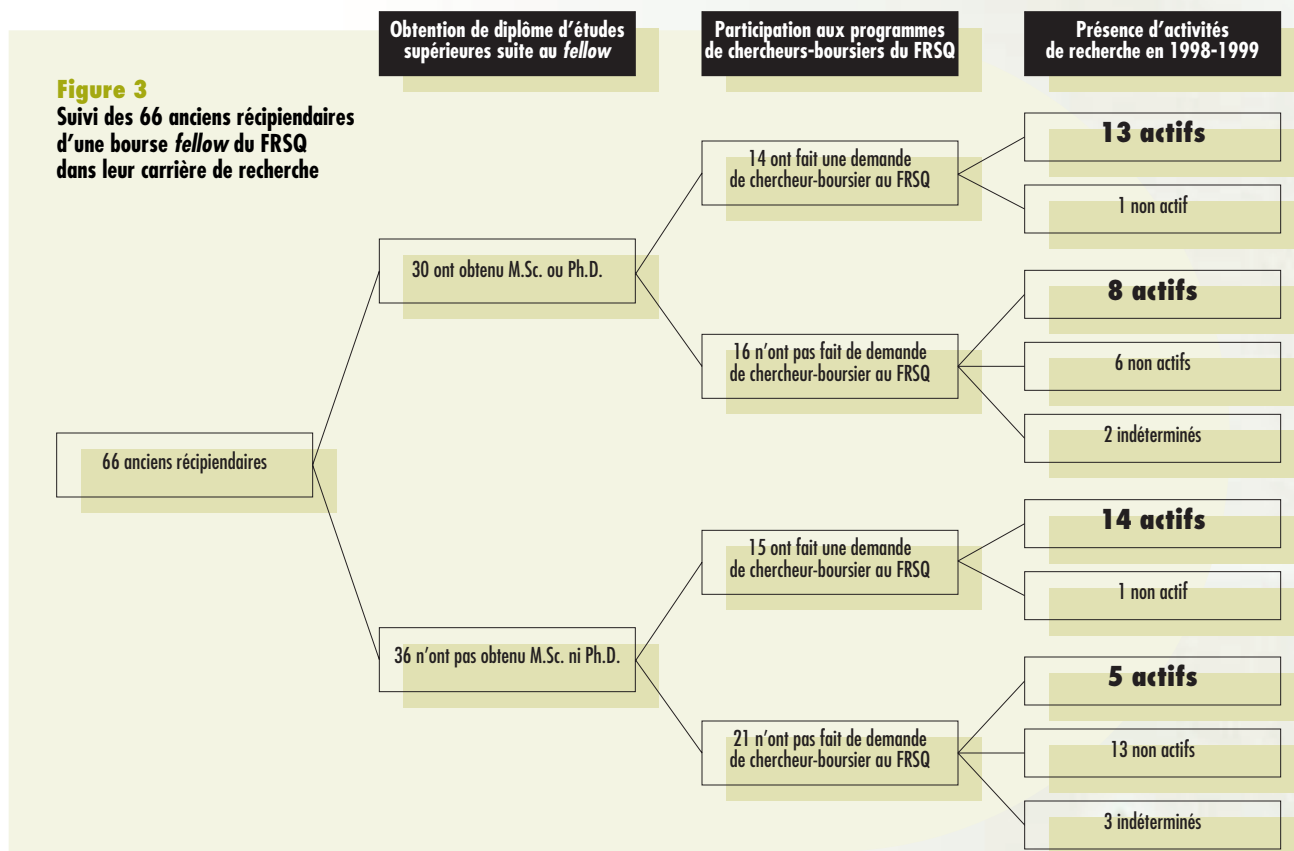
la reconnaissance d'un stage solide de perfectionnement en recherche mais ne mène pas à l'obtention d'un diplôme. Aussi, il est intéressant de constater qu'en plus de ce stage, 45% des anciens récipiendaires *fellow* ont tenu à poursuivre leur formation en recherche en décrochant un diplôme de maîtrise ou de doctorat (pendant ou après leur *fellowship*), ce qui démontre un intérêt certain pour la recherche de la part de ces candidats (tableau 2).

Nous avons également mesuré l'intérêt des anciens récipiendaires *fellow* pour la recherche en étudiant leur histoire de chercheur-boursier au FRSQ. Ainsi, tel que présenté au tableau 3, 29 anciens récipiendaires (44%) ont déjà fait une demande de chercheur-boursier au FRSQ et 62% d'entre eux se sont vus offrir une bourse. Le taux de succès au concours de chercheurs-boursiers du FRSQ ne varie pas vraiment selon que l'on ait été récipiendaire *fellow* ou non. Évidemment, les 37 anciens récipiendaires qui n'ont pas fait de demande de chercheur-boursier au FRSQ l'ont peut-être fait auprès d'un autre organisme mais cette situation est difficilement vérifiable.

La mesure ultime de l'impact du programme *fellow* sur une éventuelle carrière en recherche est de dénombrer les anciens récipiendaires toujours actifs en recherche à l'heure actuelle. La réponse à cette question est illustrée au tableau 4 : la majorité des anciens récipiendaires, soit 41 d'entre eux (62%), sont toujours actifs en recherche au Québec en 1998-1999. À l'inverse, 20 anciens récipiendaires *fellow* (30%) ont abandonné la recherche ou consacrent moins de 15% de leur temps à des activités de recherche (à titre de collaborateur). Un schéma récapitulatif du suivi des anciens récipiendaires est présenté à la figure 3.

Enfin, mentionnons que six anciens récipiendaires *fellow* (8%)

Figure 3
Suivi des 66 anciens récipiendaires d'une bourse fellow du FRSQ dans leur carrière de recherche



ont accepté des postes à l'extérieur du Québec (principalement des postes universitaires et dans les hôpitaux).

FELLOW, M.Sc. ET Ph.D., DES PROGRAMMES COMPLÉMENTAIRES

La reconstitution de l'historique des programmes de bourses de formation pour les professionnels de la santé de même que le suivi des anciens récipiendaires fellow ont permis de dégager certaines problématiques mais aussi de mieux comprendre les relations pouvant exister entre ces programmes et de mieux mesurer l'impact de ceux-ci sur le développement et la formation d'éventuels chercheurs autonomes.

Un des faits inquiétants dont il faut se préoccuper est la diminution graduelle mais importante du nombre de demandes au programme de bourses fellow observée depuis 1993-

1994. La diminution observée dans le nombre de demandes au programme de chercheurs-boursiers cliniciens (voir numéro précédent) serait-elle en partie expliquée par la chute du nombre de récipiendaires fellow? Heureusement, les données du concours de 1999-2000 indiquent une augmentation sensible des demandes au programme des fellow.

L'analyse des données a aussi permis de constater que le programme fellow d'une part et les programmes M.Sc et Ph.D. pour professionnels de la santé d'autre part étaient très complémentaires et semblaient répondre à des besoins distincts étant donné leur clientèle totalement différente.

Finalement, le suivi des anciens récipiendaires fellow indique que ce programme en incite plus d'un à poursuivre une carrière en recherche. Ainsi, plusieurs décideront de se perfectionner davantage en obtenant un diplôme d'études supé-

rieures à la suite de leur fellowship du FRSQ. De plus, près de la moitié des boursiers fellow ont fait une demande de chercheur-boursier clinicien au FRSQ. En conclusion, le fait de vouloir devenir chercheur-boursier est un gage pratiquement assuré de persévérance et d'intérêt pour les activités de recherche puisque seulement 2 des 29 anciens récipiendaires fellow à avoir fait une demande de chercheur-boursier au FRSQ (qu'ils l'aient reçue ou non) ont abandonné la recherche depuis (voir figure 3).

Les efforts des prochaines années consisteront donc, dans un premier temps, à comprendre la baisse d'intérêt pour le programme fellow et ensuite, à envisager les solutions qui permettront de lui donner un nouveau souffle. C'est une situation qu'il faut suivre de près puisque ce programme a un impact certain sur la formation de futurs chercheurs cliniciens au Québec. ❑

Plans de DÉVELOPPEMENT

Tel qu'indiqué dans ses orientations stratégiques 1997-2000, le FRSQ souhaite que les conseils d'administration des centres désignés, les CHU (Centre hospitalier universitaire), IU (Institut universitaire) et CAU (Centre affilié universitaire), se dotent d'une politique de soutien et de développement de la recherche. Soutenu par cette politique au caractère permanent, qui couvre l'ensemble des activités de recherche de l'établissement, le centre ou l'institut de recherche logé au sein de cet établissement doit, pour sa part, et à la de-

mande du FRSQ, élaborer un **plan de développement** d'une durée de quatre ans. Ce plan reconnaît les axes prioritaires de recherche et leurs thèmes respectifs, en concertation étroite avec l'université à laquelle le centre est affilié. Les plans de développement de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, du Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal et du Centre Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine ont été acceptés récemment par le conseil d'administration du FRSQ. Leurs grandes lignes sont présentées ci-dessous.

L'Institut de recherches cliniques de Montréal

L'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) est un centre de recherche biomédicale dédié à l'étude des causes des maladies et à l'amélioration de leurs traitements. C'est aussi un centre de formation où chaque année plus de 150 étudiants et stagiaires postdoctoraux viennent parfaire leur éducation en médecine, bioéthique, sciences fondamentales et appliquées. Enfin, par la présence de la clinique et de chercheurs-cliniciens, l'IRCM et son personnel contribuent à la dispensation de soins médicaux spécialisés dans des domaines tels que la greffe de moelle, le sida, l'hypertension artérielle, les hyperlipidémies et hypercholestérolémies ainsi que la santé préventive cardiovasculaire. Le Centre comprend cinq axes de recherche présentés ci-après à l'intérieur desquels est privilégiée une approche intégrant des expertises cliniques, biochimiques, moléculaires, cellulaires et expérimentales.

Directeur:
Dr Yvan Guindon

Pour information:
Institut de recherches cliniques
de Montréal
110, avenue des Pins Ouest
Montréal (Québec)
H2W 1R7

www.ircm.umontreal.ca

Tél. (514) 987-5500
Télec. (514) 987-5679



Institut de recherches cliniques de Montréal

1997-1998

CHERCHEURS	
Nombre de chercheurs	47
Nombre de chercheurs-boursiers*	13
Nombre d'équivalents plein temps	37.45
ÉTUDIANTS	
Nombre aux 2 ^e et 3 ^e cycles	95
Nombre au post 3 ^e cycle	46
TOTAL	141
Nombre d'étudiants-boursiers*	25
OCTROIS D'ORGANISMES SUBVENTIONNAIRES RECONNUS	
Subventions	7 097 132.27 \$
Bourses	1 161 238.03 \$
TOTAL	8 258 370.30 \$
PUBLICATIONS 1997	
Nombre d'articles (comité de lecture)	176
Nombre d'articles (sans comité de lecture)	5
Nombre de chapitres/volumes	24
TOTAL	205

* D'organismes subventionnaires reconnus par le FRSQ

1 BIOÉTHIQUE

Le Centre de bioéthique de l'IRCM dirige actuellement cinq programmes de recherche. Ceux-ci touchent: 1) l'éthique, le cancer et le programme de soins palliatifs, 2) l'éthique du VIH/sida, 3) la génétique des maladies multifactorielles, 4) l'éthique et la télésanté, et 5) le réseau de recherche en éthique clinique soutenu par le FRSQ.

2 CANCER ET DÉVELOPPEMENT

Les chercheurs de cet axe emploient des approches complémentaires visant à définir les mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent la différenciation et la survie cellulaire dans le système hématopoïétique ainsi que dans le déve-

loppement embryonnaire normal et leurs implications dans plusieurs cancers dont la leucémie et le cancer du sein. Les travaux portent également sur divers aspects de la chimie médicinale et de la pharmacologie moléculaire, et visent à développer de nouvelles molécules thérapeutiques et à élucider les mécanismes de résistance ou de toxicité aux agents chimiothérapeutiques.

3 MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Les recherches du domaine cardiovasculaire se regroupent sous deux grands thèmes: l'hypertension et ses complications, d'une part, et l'athérosclérose, d'autre part. Les chercheurs du premier thème s'intéressent à la biologie et au traitement de l'hypertension artérielle et/ou de

ses complications, plus particulièrement du développement de l'hypertrophie ventriculaire. Les thèmes d'intérêt comprennent le contrôle neuronal et endocrinien de la pression artérielle, le rôle de l'endothélium et les mécanismes du remodelage vasculaire dans les complications de l'hypertension, ainsi que les mécanismes qui contrôlent la fonction cardiaque et qui participent au développement de l'hypertrophie ventriculaire. Les chercheurs qui étudient l'athérosclérose travaillent sur les aspects génétiques des maladies coronariennes et des hyperlipidémies primaires, sur les aspects nutritionnels, métaboliques et épidémiologiques de l'athérosclérose, et la pharmacologie clinique et les interventions thérapeutiques dans l'athérosclérose. Les chercheurs visent également le développement d'instruments biomédicaux et le traitement de signaux et d'images biomédicales.

4 IMMUNOLOGIE ET VIROLOGIE

Les travaux des chercheurs de cet axe portent sur trois thèmes: 1) les interactions moléculaires impliquées dans l'activation des lymphocytes T, 2) la pathogénèse de l'infection par le VIH, et 3) des études cliniques. Dans le cadre du premier thème, les recherches visent à élucider les mécanismes de l'activation des cellules du système immunitaire. Trois molécules interviennent dans la reconnaissance par les lymphocytes CD4⁺ de leur antigène spécifique, soit le récepteur spécifique à l'antigène des lymphocytes T (RCT), la molécules CD4, ainsi que les molécules de classe II du Complexe majeur d'Histocompatibilité. Ces interactions peuvent conduire à l'activation ou à la mort des lymphocytes. Quant aux travaux du

deuxième thème, ils ciblent la pathogénèse du SIDA, par l'intermédiaire du développement de modèles animaux et d'études chez des patients. Enfin, les chercheurs de cet axe participent à la mise sur pied de plusieurs études cliniques.

5

NEURO- ENDOCRINOLOGIE

Les recherches dans le domaine de la neuroendocrinologie à l'IRCM se regroupent sous deux grands thèmes: les neurosciences et l'endocrinologie. En ce qui a trait aux neurosciences, les principaux sujets abordés incluent l'étude des mécanismes impliqués dans la différenciation et la fonction de diverses cellules neuronales, l'étude des mécanismes participant notamment à la mémoire et à la douleur. Dans ce thème, comme en endocrinologie, les chercheurs s'intéressent à l'analyse génétique et biochimique des récepteurs hormonaux, des facteurs de transcription et des enzymes de conversion (convertases) qui sont impliquées dans la génération de plusieurs hormones peptidiques actives, de facteurs de croissance et de neurotrophines. Les approches utilisées comprennent la chimie médicinale, la pharmacologie, l'électrophysiologie, l'analyse biochimique, génétique et cellulaire, incluant le clonage et la caractérisation de nouveaux gènes et le développement de nouvelles lignées de souris transgéniques. Quant aux laboratoires d'endocrinologie, des études ont pour but de comprendre le rôle des convertases et des récepteurs hormonaux dans plusieurs maladies telles que l'obésité, le diabète, la reproduction et l'athérosclérose. Les principales approches utilisées sont la biochimie, la biologie cellulaire et moléculaire et l'étude génétique chez la souris.

Le Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal



Créé officiellement en 1974, le Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal se consacre entièrement à la recherche sur les maladies cardiovasculaires. En outre, il accorde une importance particulière à la recherche clinique et à ses relations avec la recherche fondamentale et appliquée. Les travaux réalisés au Centre de recherche se regroupent à l'intérieur de trois axes, décrits ci-dessous.

Directeur:
Dr Stanley Nattel

Pour information:
5000, rue Bélanger Est
Montréal (Québec)
H1T 1C8

www.icm-mhi.org

Tél. (514) 376-3330,
poste 3990
Télec. (514) 593-2540

1

MALADIE CORONARIENNE ET VASCULAIRE

La recherche fondamentale sur les maladies coronariennes et vasculaires porte sur les mécanismes sous-jacents à la fonction vasculaire (rôle de l'endothéline, des neutrophiles, facteurs inflammatoires, etc.). La recherche clinique est surtout reliée à la maladie coronarienne athérosclérotique;

les chercheurs étudient la progression et la régression de la maladie à l'aide de plusieurs techniques telles que l'angiographie quantitative et l'ultrason intravasculaire. La maladie coronarienne aiguë et le rôle du système de coagulation sont d'un intérêt particulier. Ils étudient également différentes interventions dont notamment les médicaments hypolipidémiants, antiplaquettaires et les anti-oxydants. Quant à la recherche appliquée, de nouvelles molécules

Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal

1997-1998

CHERCHEURS	
Nombre de chercheurs	68
Nombre de chercheurs-boursiers*	22
Nombre d'équivalents plein temps	26.42
ÉTUDIANTS	
Nombre aux 2 ^e et 3 ^e cycles	35
Nombre au post 3 ^e cycle	32
TOTAL	67
Nombre d'étudiants-boursiers*	15
OCTROIS D'ORGANISMES SUBVENTIONNAIRES RECONNUS	
Subventions	3 071 414.00 \$
Bourses	1 308 220.46 \$
TOTAL	4 379 634.46 \$
PUBLICATIONS 1997	
Nombre d'articles (comité de lecture)	219
Nombre d'articles (sans comité de lecture)	5
Nombre de chapitres/volumes	24
TOTAL	248

* D'organismes subventionnaires reconnus par le FRSQ

sont évaluées en clinique (molécules antisens pour prévenir la resténose par thérapie génique, nouveaux antioxydants, etc.). De nouvelles méthodes de revascularisation transmyocardique, de nouveaux cathéters, des moyens de perfectionner l'imagerie radiologique, et bien d'autres dispositifs sont développés en collaboration avec l'industrie.

2 ÉLECTROPHYSIOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Les projets de recherche fondamentale portent sur les caractéristiques ioniques de l'électrophysiologie du cœur sain et du cœur malade (arythmie). Les chercheurs utilisent notamment les techniques de la biologie moléculaire, du *patch clamp*, l'enregistrement des potentiels

d'action, la cartographie épicaudique et la modélisation mathématique. En recherche clinique, différents projets sont en cours. Un projet multicentrique (CTAF) évalue le traitement pharmacologique optimal de la fibrillation auriculaire, d'autres études sont menées sur de nouveaux dispositifs pour prévenir la mort subite ou sur la pharmacologie des antiarythmiques. Les chercheurs s'intéressent également à la cryothérapie pour traiter les arythmies ou à la thérapie par ablation de la fibrillation auriculaire. En recherche appliquée, les chercheurs travaillent en collaboration avec l'industrie dans le but de développer la cryothérapie des arythmies cardiaques, d'améliorer les dispositifs médicaux et de développer, évaluer et optimiser de nouvelles molécules pour traiter les arythmies.

3

DÉFAILLANCE CARDIAQUE ET RÉADAPTATION

La recherche fondamentale touche différents sujets: le contrôle de l'expression génique et la physiopathologie de la défaillance cardiaque chez des modèles transgéniques. Des études se penchent notamment sur le rôle des protéines kinases dans la régulation de la fonction cardiaque, sur le contrôle de la contractilité cardiaque par les facteurs endothéliaux ainsi que sur le rôle des cytokines et le stress oxydatif dans la défaillance cardiaque. Les chercheurs évaluent également les changements dans la concentration plasmatique des substances relâchées par l'endothélium dans les maladies cardiaques. Plusieurs projets de recherche clinique multicentriques se déroulent sur la défaillance cardiaque et son traitement. Les chercheurs étudient la protection myocardique afin de prévenir les dommages cardiaques lors de chirurgies. En réadaptation, des recherches évaluent les facteurs psychosomatiques liés à la défaillance cardiaque et à la maladie coronarienne. Par ailleurs, d'autres études portent sur le rôle de l'exercice physique pour prévenir les événements cardiaques. Enfin, on évalue les interventions infirmières dans le domaine de la réadaptation. En recherche appliquée, on vise à développer une nouvelle pompe pour assister le cœur défaillant, on étudie de nouvelles molécules pour traiter la défaillance cardiaque et on évalue l'efficacité des molécules psychoactives et de la psychothérapie chez les patients atteints de maladie cardiaque.

Le Centre de recherche Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine

Le Centre de recherche Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine a pour mission de contribuer à l'amélioration de la santé mentale des Québécois et des Canadiens par des recherches visant : 1) à mieux comprendre les facteurs qui influencent la santé mentale, 2) à concevoir, mettre en place et évaluer des approches innovatrices pour promouvoir la santé mentale, et 3) prévenir les troubles mentaux et développer des interventions à visées thérapeutiques et de réadaptation. Les principales psychopathologies à l'étude sont la schizophrénie, l'autisme, le suicide, les troubles d'anxiété, les toxicomanies et les troubles du comportement. Le Centre compte quatre axes de recherche présentés ci-après.

Directeur:
Dr Hugues Cormier

Pour information:
Centre de recherche Fernand-Seguin
7331, rue Hochelaga
Montréal (Québec)
H1N 3V2

<http://sunapsis.crfs.umontreal.ca/crfs/>

Tél. (514) 251-4015
Télec. (514) 251-2617



1 NEUROBIOLOGIE FONDAMENTALE

Les travaux de recherche en neurobiologie fondamentale visent une meilleure compréhension : 1) des fonctions monoaminergiques dans le cerveau de sujets victimes de suicide, et 2) du fonctionnement des voies nerveuses du système limbique dans des modèles animaux de troubles psychiatriques ou d'abus de drogues psychotropes.

Responsable: Dr Richard Warren

2 RECHERCHE CLINIQUE

Cet axe regroupe deux thématiques : 1) la neurobiologie humaine et les interventions psychologiques. En neurobiologie humaine, le programme de recherche se caractérise par des travaux de psychopharmacologie clinique, de neuropsychologie psychiatrique et d'électrophysiologie du sommeil. Le programme de recherche sur les interventions psychologiques porte principalement sur la conception et l'évaluation de traitements cognitivo-comportementaux ou interpersonnels des troubles obsessionnels-compulsifs, des troubles d'anxiété, des tics et du syndrome de Gilles de la Tourette.

Responsables: Drs Pierre Landry, Kieron O'Connor et Emmanuel Stip

3 PSYCHIATRIE SOCIALE ET SERVICES DE SANTÉ

Cet axe regroupe trois thèmes de recherche : 1) le soutien évaluatif au développement des services psychiatriques, 2) le suicide et 3) l'épidémiologie psychiatrique. Cet axe revêt une importance particulière dans le

contexte actuel de l'ampleur du problème du suicide et celui de la réorganisation des services. Les travaux sur les services sont largement mis à contribution dans le but d'optimiser l'efficacité et la pertinence des interventions dans le milieu et d'appuyer le processus de transformation des services de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine et d'autres milieux de services de santé mentale au Québec.

Responsable: Dr Alain Lesage

4

PSYCHIATRIE DÉVELOPPEMENTALE ET PRÉVENTIVE

Les objectifs généraux de cet axe sont de comprendre les mécanismes qui mènent au développement des problèmes de santé mentale et d'évaluer

les mesures qui peuvent être mises en place pour prévenir le développement de ces problèmes. Les chercheurs ont mis sur pied un ensemble d'études longitudinales de larges cohortes de familles et d'études expérimentales d'interventions préventives qui s'intègrent à l'intérieur de trois programmes de recherche: 1) l'étude des problèmes de santé mentale pendant la petite enfance, 2) l'étude des facteurs génétiques et environnementaux qui conduisent aux troubles de la conduite, aux problèmes de toxicomanie et à d'autres problèmes de contrôle des impulsions à l'adolescence et au début de l'âge adulte, et 3) l'étude des programmes de prévention des problèmes de santé mentale pendant la grossesse, l'enfance et l'adolescence.

Responsable: Dr Richard Tremblay

Centre de recherche Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine

1997-1998

CHERCHEURS	
Nombre de chercheurs	30
Nombre de chercheurs-boursiers*	11
Nombre d'équivalents plein temps	23.31
ÉTUDIANTS	
Nombre aux 2 ^e et 3 ^e cycles	130
Nombre au post 3 ^e cycle	22
TOTAL	152
Nombre d'étudiants-boursiers*	8
OCTROIS D'ORGANISMES SUBVENTIONNAIRES RECONNUS	
Subventions	2 629 658.51 \$
Bourses	559 404.79 \$
TOTAL	3 189 063.03 \$
PUBLICATIONS	
	1997
Nombre d'articles (comité de lecture)	90
Nombre d'articles (sans comité de lecture)	7
Nombre de chapitres/volumes	18
TOTAL	115

* D'organismes subventionnaires reconnus par le FRSQ

PORTRAIT DES NOUVEAUX CHERCHEURS- BOURSIERS 1998-1999

TROISIÈME ET DERNIER VOLET

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

Cette chronique présente le dernier volet d'une chronique sur les nouveaux chercheurs-boursiers juniors (I et II) qui ont obtenu une bourse du FRSQ en 1998-1999. Rappelons que ces bourses, d'une durée maximale de quatre ans, sont remises sur concours après évaluation par des comités de pairs. Après ces deux périodes, les chercheurs peuvent concourir afin d'obtenir une bourse de chercheur senior pour une autre période de quatre ans.



Adel Giaid

Chercheur-boursier junior 2
Ph.D. Médecine 1990

*CUSM – Hôpital général
de Montréal*

*Tél. (514) 937-6011, poste 3841
mdga@musica.mcgill.ca*

DÉFAILLANCE CARDIAQUE: ENDOTHÉLINE ET OXYDE D'AZOTE

La défaillance cardiaque est de plus en plus fréquente en raison du vieillissement de la population et du traitement plus efficace de la maladie cardiaque. Les travaux de recherche du docteur Adel Giaid ont pour but de caractériser l'activité biologique de deux substances vasoactives dérivées de l'endothélium dans la défaillance cardiaque: l'endothéline-I et l'oxyde d'azote.

La première partie des travaux du chercheur portera sur les tissus humains. Il comparera l'expression cellulaire de ces deux substances vasoactives, ainsi que celle des récepteurs de l'endothéline, du facteur NFκB et des enzymes de conversion de l'endothéline, dans les cœurs de patients atteints de défaillance cardiaque due à une maladie cardiaque ischémique, à une cardiomyopathie ou à une valvulopathie et dans des cœurs normaux. Il utilisera les différentes techniques de biologie moléculaire pour ses mesures sur le tissu cardiaque humain. La seconde partie de ses travaux portera sur l'étude d'un modèle de la

défaillance cardiaque chez le rat provoquée par ischémie et infarctus du myocarde. Ces travaux pourraient conduire au développement de nouveaux traitements pour la défaillance cardiaque.



Michael Greenwood

Chercheur-boursier junior 1
Ph.D. Biologie 1993

CUSM – Hôpital Royal Victoria
Tél. (514) 843-1664

greenwo@rvhmed.lan.mcgill.ca

PROTÉINES G ET ANGIOTENSINE II

Récemment découverts, les régulateurs de signalisation des protéines G (RGS) forment une classe de protéines dont le rôle physiologique exact demeure inconnu. Plusieurs données semblent toutefois indiquer que ces protéines pourraient agir à titre de régulateur global dans des conditions normales et pathologiques.

Pour déterminer plus précisément le rôle des RGS, le docteur Michael Greenwood a entrepris une vaste étude des gènes de ces RGS exprimés dans les muscles lisses vasculaires. Il étudiera la régulation de ces gènes de même que leur rôle dans la régulation de la signalisation des récepteurs couplés à la protéine G de l'angiotensine II. L'angiotensine II joue un rôle important dans la régulation de la pression sanguine, le tonus vasculaire et la prolifération

des cellules des muscles lisses vasculaires.

Les travaux du docteur Greenwood permettront une meilleure compréhension du rôle des RGS dans les muscles lisses vasculaires. Étant donnée l'importance clinique de moduler la signalisation médiée par l'angiotensine II, ces travaux pourraient avoir des retombées cliniques notamment dans le domaine de l'hypertension artérielle.



Yola Moride

Chercheuse-boursière junior 1
protocole FRSQ-CCP
Ph.D. Épidémiologie 1993

*Faculté de pharmacie
Université de Montréal*
Tél. (514) 343-6111, poste 3011
moridey@ere.umontreal.ca

MÉDICAMENTS ET PERSONNES ÂGÉES

Bien que gros consommateurs de médicaments, les personnes âgées sont généralement exclues des essais thérapeutiques. Ainsi, lors de la mise en marché d'un médicament, on ne possède que très peu de données sur ses effets, bénéfiques et indésirables, en conditions réelles d'utilisation. Puisque les personnes âgées constituent une population vulnérable, l'évaluation de l'effet des médicaments apparaît comme une priorité afin d'optimiser l'état de santé des patients et de prévenir des effets

médicamenteux potentiellement graves.

Les travaux de la docteure Yola Moride ont pour but d'évaluer l'utilisation ainsi que les effets indésirables et bénéfiques des médicaments en conditions réelles d'utilisation chez les personnes âgées, et de permettre le développement d'interventions pour en assurer une utilisation et une prescription rationnelle. Son programme comporte trois axes: 1) l'évaluation du risque d'événements indésirables associés à la prise de médicaments, 2) l'évaluation des effets bénéfiques observés en conditions réelles d'utilisation et 3) l'évaluation de l'utilisation des médicaments et de ses déterminants. Ses recherches touchent principalement les troubles cognitifs et psychiatriques et sont réalisées à l'aide de banques de données dont celles de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ).



Anie Philip

Chercheuse-boursière junior 2
Ph.D. Endocrinologie
de la reproduction 1986

CUSM – Hôpital général
de Montréal
Tél. (514) 937-6011
mcap@musica.mcgill.ca

TGF- β ET GUÉRISON DES PLAIES

La guérison des plaies est un processus complexe qui met en jeu divers phénomènes tels que migration cellulaire, prolifération, néovascularisa-

tion et synthèse de la matrice extracellulaire. De nombreuses études menées chez des modèles animaux ont montré que le facteur de croissance TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*) accélérerait la guérison des plaies de la peau. Cependant, les résultats d'essais cliniques du TGF- β chez l'humain se sont avérés décevants.

La docteure Anie Philip s'intéresse à deux classes de composés qui semblent moduler l'action du TGF- β sur la peau: 1) les protéines de la matrice extracellulaire et 2) les stéroïdes et l'acide rétinoïque. Réalisés *in vitro* sur des cultures de cellules de peau humaine ainsi qu'*in vivo* sur des modèles animaux de guérison des plaies, les travaux de la chercheuse visent à étudier la biodisponibilité du TGF- β ainsi que l'expression des récepteurs du TGF- β .

Le processus de guérison des plaies est souvent entravé chez les personnes âgées ou souffrant de diabète, d'arthrite rhumatoïde ou de malnutrition. Ces travaux devraient améliorer notre compréhension du rôle du TGF- β dans la guérison des plaies et contribuer au développement de traitements optimaux de guérison des plaies par le TGF- β .



Wayne Sossin

Chercheur-boursier junior 2
Ph.D. Biologie 1989

Institut neurologique de Montréal
Tél. (514) 398-1486
mdws@musica.mcgill.ca

MIEUX COMPRENDRE LA MÉMOIRE INTERMÉDIAIRE

Tout expérience vécue n'est pas automatiquement mémorisée. Ainsi, les mécanismes qui gouvernent la mémoire à court terme se distinguent de ceux de la mémoire à long terme. Selon l'hypothèse du docteur Wayne Sossin, la particularité de la mémorisation à long terme serait de faire intervenir une forme de mémoire intermédiaire. Les travaux du chercheur ont donc pour objectif de comprendre les processus biochimiques à l'origine de cette mémoire intermédiaire. Ses travaux sont menés chez l'aplysie, un mollusque dont le système nerveux composé d'environ 10 000 neurones se prête bien à ce genre d'étude.

Le docteur Sossin s'intéresse tout particulièrement au rôle des récepteurs de tyrosine kinases dans les changements temporaires des propriétés synaptiques et à l'activation des protéines kinases C (indépendantes du Ca^{2+}) et des facteurs de translation. L'augmentation du taux de translation et l'activation persistante des protéines kinases C serviront à «marquer» les synapses. Ceci devrait permettre de mieux comprendre comment les changements synaptiques temporaires se traduisent en mémoire à long terme.

Les travaux de recherche du docteur Sossin devraient permettre d'améliorer nos connaissances des mécanismes biochimiques et moléculaires de la mémoire à long terme et pourraient contribuer à mettre au point de nouveaux traitements des troubles de la mémoire.



Jacques Thibodeau

Chercheur-boursier junior 2
Ph.D. Biologie moléculaire 1991

Département de microbiologie –
immunologie
Université de Montréal
Tél. (514) 343-6279
thibodj@magellan.umontreal.ca

CANCER ET IMMUNITÉ

Lorsqu'une infection microbienne survient, les antigènes protéiques étrangers sont liés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classes I et II de l'hôte et activent la réponse immunitaire respectivement par l'entremise des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Au cours de l'évolution, plusieurs virus et parasites ont développé les moyens de déjouer ces réactions immunitaires en modulant les différentes étapes de présentation des antigènes. Les cellules cancéreuses, pour leur part, présentent généralement peu d'antigènes tumoraux à leur surface et parviennent ainsi à échapper aux attaques du système immunitaire.

Les travaux de nature fondamentale du docteur Jacques Thibodeau ont pour but de découvrir la fonction et la spécificité de la molécule intracellulaire HLA-DO qui empêche la liaison des antigènes sur les molécules classe II du CMH et inhibe ainsi le développement de la réponse immunitaire. La découverte d'un défaut de régulation de HLA-DO pourrait peut-être expliquer pourquoi les cellules cancéreuses parviennent à déjouer la surveillance immunitaire.

Les travaux du docteur Thibodeau permettront une meilleure compréhension des mécanismes ainsi que des structures cellulaires et moléculaires impliqués dans la présentation des antigènes. Ces connaissances devraient contribuer à développer de nouvelles méthodes thérapeutiques pour combattre le cancer et à mettre au point des vaccins et des adjuvants plus efficaces.



Guy Tremblay

Chercheur-boursier junior 1
protocole Glaxo
Ph.D. Médecine expérimentale
1993

Centre de recherche
Hôpital Laval
Tél. (418) 656-8711, poste 5386
guy.tremblay@med.ulaval.ca

ÉLAFINE ET MALADIES PULMONAIRES

La présence d'inhibiteurs de protéases est essentielle pour protéger le poumon contre le potentiel destructeur de nombreuses protéases dont l'élastase neutrophilique. Une trop grande quantité d'élastase par rapport à ses inhibiteurs survient dans les cas d'emphysème (héréditaire ou lié au tabagisme), de fibrose kystique et favoriserait la progression tumorale (cancer).

Le docteur Guy Tremblay a récemment montré la présence d'élafine, un inhibiteur spécifique de l'élastase, dans le poumon. L'élafine, de même que son précurseur actif, la pré-élafine, présentent plusieurs

caractéristiques suggérant qu'elles pourraient être utilisées pour améliorer le système de défense anti-élastase pulmonaire. Le chercheur a démontré que l'on pouvait produire de l'élafine et de la pré-élafine humaines recombinantes actives et il évalue leur potentiel thérapeutique dans un modèle expérimental d'emphysème chez le hamster. Éventuellement, des molécules recombinantes génétiquement modifiées et potentiellement plus actives seront produites.

Ces travaux de recherche appliquée sont complétés par des études portant sur l'expression de l'élafine autant dans le poumon normal que dans différentes maladies pulmonaires, incluant le cancer. Ces études permettront de mieux comprendre le rôle de l'élafine dans l'homéostasie et l'inflammation pulmonaire ainsi que dans le cancer du poumon.



Rhian Touyz

Chercheuse-boursière junior 1
Ph.D. Médecine expérimentale
1992

Institut de recherches cliniques
de Montréal
Tél. (514) 987-5747
touyzr@ircm.umontreal.ca

BIOLOGIE CELLULAIRE DE L'HYPERTENSION

L'hypertension se caractérise par une augmentation de la contraction vasculaire et un épaississement de la paroi vasculaire. Ces changements sont liés à des anomalies de la structure et de la fonction des

membranes cellulaires qui induisent ensuite des modifications de la transmission des signaux à l'intérieur de la cellule.

La docteure Rhian Touyz a pour objectif de découvrir les voies de signalisation qui règlent la contraction et la croissance des cellules vasculaires des muscles lisses et de mieux comprendre comment sont modulées les voies de signalisation dans l'hypertension artérielle chez l'humain. Ses travaux portent plus particulièrement sur l'action de l'angiotensine-II sur les cellules musculaires lisses, en culture et chez l'humain.

La mise à jour d'interactions entre des agents thérapeutiques et les voies de signalisation intracellulaires pourraient permettre de nouvelles percées dans le choix de cibles thérapeutiques pour l'hypertension. Ces travaux pourraient également conduire à la découverte de nouveaux gènes candidats de l'hypertension au sein des populations de patients.



Marisa Tucci

Chercheuse-boursière clinicienne junior 2
M.D. 1987
M.D. Pédiatrie 1991

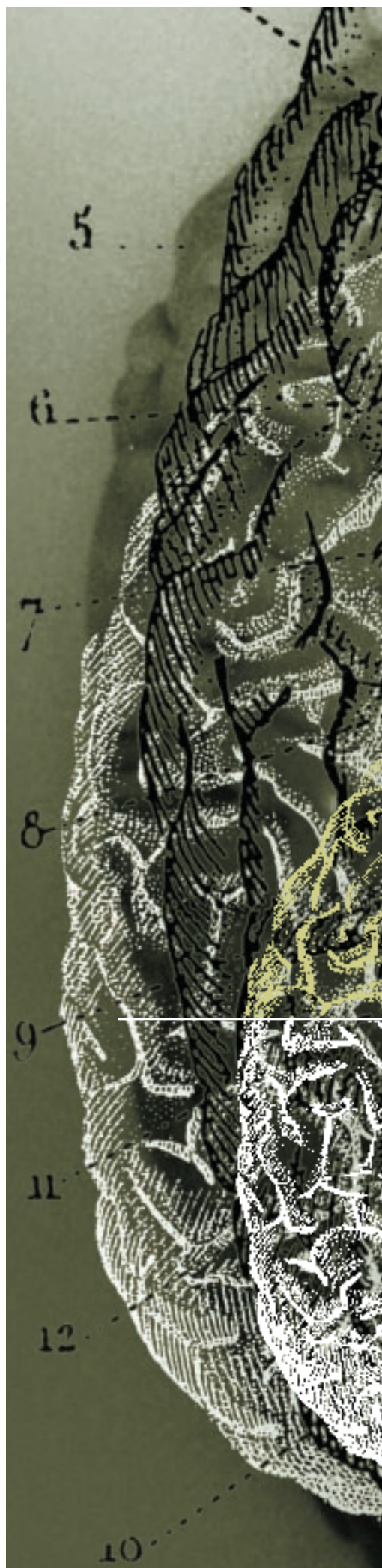
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
Tél. (514) 345-4931, poste 3261
mtucci@cam.org

IGF, OXYDE D'AZOTE ET HYPOXIE

L'IGF-I (*Insulin-like Growth Factor I*) est un polypeptide sécrété par la plupart des tissus de l'organisme. Chez certaines personnes très malades, les taux d'IGF sont particulièrement faibles et l'administration de suppléments d'IGF est une option thérapeutique envisagée pour réduire le catabolisme chez ces patients, plusieurs d'entre eux souffrant de sérieux troubles respiratoires et de fréquents épisodes d'hypoxie.

De récents travaux suggèrent que le métabolisme de l'oxyde d'azote est lié à la production d'IGF. L'IGF et l'oxyde d'azote influencent respectivement le remodelage vasculaire dans le poumon normal et affectent la prolifération de certaines des composantes des cellules pulmonaires. La docteure Marisa Tucci mène des expériences *in vitro* et *in vivo* afin de déterminer le lien entre l'IGF-I et le métabolisme de l'oxyde d'azote dans le poumon normal et le poumon hypoxique.

Ces travaux devraient améliorer nos connaissances des anomalies de structure qui surviennent dans les maladies du poumon telles que l'hypertension pulmonaire et les syndromes de détresse respiratoire.



LE RÉSEAU EN SANTÉ MENTALE DU QUÉBEC

par Michelle Dubuc, conseillère en communication scientifique, FRSQ

On estime qu'un Canadien sur cinq souffrira d'une maladie mentale au cours de sa vie. Qu'il s'agisse d'une dépression consécutive au décès d'un être cher, de démence, de schizophrénie ou d'anxiété, le spectre des maladies mentales est vaste et les efforts de recherche doivent se poursuivre pour en découvrir les causes et les traitements. A l'instar des percées scientifiques récentes dans la compréhension des causes des démences de type Alzheimer, chaque nouveau développement est un pas de plus vers l'amélioration du bien-être et de la santé mentale de la population.

Ce dossier, loin d'être exhaustif, présente un rapide tour d'horizon des travaux de recherche menés dans chacun des huit axes du Réseau en santé mentale du Québec, soutenu par le FRSQ:

- 1 alcoolisme et toxicomanie
- 2 démences et maladie d'Alzheimer,
- 3 psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent,
- 4 schizophrénie,
- 5 services,
- 6 suicide,
- 7 troubles affectifs et
- 8 troubles du sommeil.

Le réseau

Pour information:

Rémi Quirion, directeur du réseau

Tél. (514) 762-3048

✉ mcou@musica.mcgill.ca

Richard Brière, assistant coordonnateur

Centre de recherche Fernand-Seguin

Tél. (514) 251-4000, poste 2342

✉ brierer@ere.umontreal.ca

Site web du réseau : www.mcgill.ca/rsmq



AXE	RESPONSABLE DE L'AXE	LIEU	TÉLÉPHONE COURRIER ÉLECTRONIQUE
1. ALCOOLISME ET TOXICOMANIE	Roberta Palmour	Université McGill	(514) 398-7303 mc23@musica.mcgill.ca
2. DÉMENCES ET MALADIE D'ALZHEIMER	Sonia Lupien	Hôpital Douglas	(514) 762-3048 slupien@microtec.net
3. PSYCHOPATHOLOGIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	Alex Schwartzman	Université Concordia	(514) 848-2240 alexes1@vax2.concordia.ca
4. SCHIZOPHRÉNIE	Suzanne King	Hôpital Douglas	(514) 762-3048 kinsuz@douglas.mcgill.ca
5. SERVICES	Céline Mercier	Hôpital Douglas	(514) 762-3048 mercel@douglas.mcgill.ca
6. SUICIDE	Michel Tousignant	Université du Québec à Montréal	(514) 987-3000, poste 4846 tousignant.michel@uqam.ca
7. TROUBLES AFFECTIFS	Nicholas Barden	CHUQ – pavillon CHUL	(418) 654-2152 barden@crchul.ulaval.ca
8. TROUBLES DU SOMMEIL	Jacques Montplaisir	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal	(514) 338-2693 j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

Note: le réseau compte deux responsables par axe, dont les coordonnées se retrouvent dans le texte du dossier sous la rubrique qui lui est consacrée. Pour alléger le texte, ce tableau ne contient qu'un des deux responsables.

Une banque de cerveaux

Pour information:

Danielle Cécyre, coordonnatrice
Tél. (514) 761-6131, poste 22939

✉ cecdan@douglas.mcgill.ca

Depuis sa création, en 1980, la Banque de cerveaux du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, financée par la Fondation de l'Hôpital Douglas, et depuis quelques années en partie par le RSMQ, a amassé quelque 1130 spécimens. Grâce à son programme de donateurs, des échantillons congelés à -80°C ou fixés en formaline sont disponibles sans frais aux chercheurs qualifiés qui en font la demande. Les spécimens reçus sont examinés avec grand soin et un diagnostic neuropathologique est établi pour chacun d'eux. Les principales maladies représentées dans la Banque sont les démences (de type Alzheimer, démences vasculaires, démence à corps de Lewy, etc.) et la maladie de Parkinson. On retrouve également, en moins grand nombre, des spécimens de maladies psychiatriques (schizophrénie, dépression, etc.) ainsi que des spécimens témoins. Bien que la Banque de cerveaux soit ouverte aux chercheurs du monde entier, la majorité des utilisateurs proviennent du Québec. Ainsi, par exemple, de janvier 1997 à avril 1999, la Banque a distribué près de 900 échantillons à 22 chercheurs québécois et 5 chercheurs étrangers.

Le RSMQ: historique et perspective

Le Réseau Santé mentale du Québec/FRSQ (RSMQ) existe depuis cinq ans seulement mais il est solidement enraciné dans le milieu de la recherche. Dès la fin des années 1980, le FRSQ décidait de favoriser l'essor de la recherche en santé mentale en créant deux groupes de chercheurs travaillant dans ce domaine; l'un à l'Université de Montréal, sous la direction du docteur Jacques Montplaisir, l'autre à l'Université McGill, sous la direction des docteurs Claude de Montigny et de Rémi Quirion. Quelques années plus tard, le docteur Michel Maziade, directeur du Centre de recherche Université-Laval/Robert-Giffard, se joignait à Jacques Montplaisir et à Rémi Quirion dans l'élaboration d'un consortium québécois consacré à la recherche sur les maladies mentales. À peine créé, ce consortium allait, à la suggestion du FRSQ, constituer la base du Réseau en santé mentale.

Le RSMQ regroupe la majorité des chercheurs québécois intéressés aux problèmes liés aux maladies mentales et, plus globalement, à la santé mentale. Toutes les universités québécoises y sont représentées, de même que plusieurs CLSC et plusieurs organismes communautaires. Notre approche est résolument biopsychosociale et s'intéresse aussi bien aux gènes impliqués dans diverses maladies mentales ou au développement d'approches cliniques novatrices qu'à la recherche épidémiologique et évaluative centrée dans le contexte du virage ambulatoire sur la satisfaction des usagers et sur leur qualité de vie.

Un conseil d'administration assure la direction scientifique et administrative du RSMQ, veille à son bon fonctionnement et oriente son

développement. En plus du directeur nommé par le FRSQ (Rémi Quirion) et du coordonnateur (Richard Brière), le conseil compte deux représentants par axe de recherche généralement nommés par les membres de l'axe. Une préoccupation majeure du Réseau consiste à favoriser les échanges d'idées autant à l'intérieur de chaque axe qu'entre eux afin de promouvoir une approche globale et véritablement multidisciplinaire de la recherche en santé mentale au Québec. La formation d'une relève scientifique de qualité est un autre objectif important du RSMQ, notre discipline accusant un retard à cet égard par rapport à d'autres domaines de la médecine.

Le RSMQ s'est aussi donné comme mission de promouvoir les échanges d'expertise au Québec. Il a donc mis à la disposition de tous les chercheurs intéressés divers modèles d'animaux transgéniques, des banques de cerveaux et de tissus lymphoblastiques, et un répertoire d'instruments de mesure validés en recherche évaluative en santé mentale (voir notre site web: www.mcgill.ca/rsmq). Cette mise en commun d'outils de recherche a déjà permis de belles percées bien québécoises tel le développement d'une souche de souris transgéniques qui constitue un modèle animal de la maladie d'Alzheimer (résultats du groupe de Joséphine Nalbantoglu publiés dans la prestigieuse revue *Nature*). La normalisation des mesures d'efficacité clinique, en collaboration avec l'industrie pharmaceutique, est en cours à travers le Québec et représentera un atout majeur dans l'évaluation de nouveaux médicaments en santé mentale.

Bien entendu, le financement des activités de recherche du Réseau est fragile et a subi au cours des deux dernières années de sérieuses compressions (de 1 million en 1997 à 500 000\$ cette année). Heureusement, nous avons obtenu, avec le concours de la direction du FRSQ, le soutien d'Hydro-Québec pour quatre ans (230 000\$ par an). De plus, l'atteinte de l'équilibre budgétaire plus tôt que prévu par le gouvernement provincial devrait permettre de rétablir notre financement à ce qu'il était au milieu des années 90. Ceci est certes appréciable sans être suffisant si on considère qu'un Québécois sur cinq souffrira d'une maladie mentale pendant sa vie.

Le RSMQ et ses divers axes de recherche organisent de multiples activités parmi lesquelles la journée de recherche annuelle du Réseau, la dernière a eu lieu le 21 mai dernier à l'Université Laval, occupe une place privilégiée. Au cours de cette journée, chaque axe présente un résumé de ses activités de recherche. L'accent est mis sur la participation des étudiants et des prix sont attribués aux meilleures présentations. Enfin, le RSMQ encourage les activités de la *Fondation d'Art brut et thérapeutique du Québec* (100, rue Sherbrooke Est, Montréal) et Rémi Quirion est membre de son conseil d'administration.

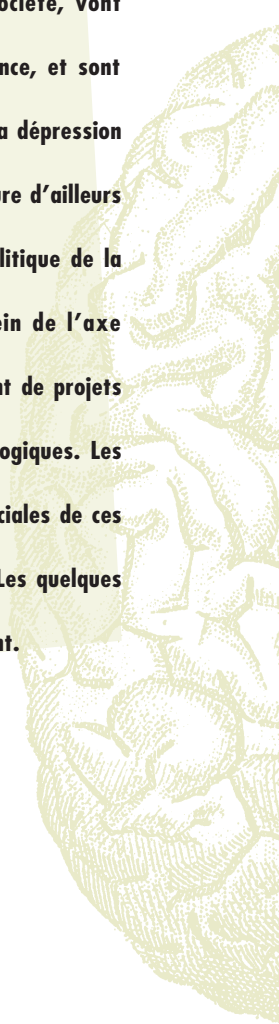
Nous sommes confiants dans l'avenir de notre Réseau et nous vous invitons à nous contacter. Nos programmes de recherche ne peuvent que s'enrichir par des collaborations avec des collègues provenant d'autres milieux et ayant des expertises complémentaires. Notre objectif ultime est de découvrir les causes des maladies mentales.

Alcoolisme et toxicomanie

L'alcoolisme et la toxicomanie, qui sont parmi

Divers projets multidisciplinaires et multisites sont menés par de jeunes chercheurs dans le cadre de cet axe du Réseau. Par exemple, les docteurs Kenneth Bruce, du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, et David LeMarquand, affiliés aux départements de psychologie des universités McGill et de Montréal, étudient les aspects psychologiques liés à une intervention biologique menée auprès de sujets montrant différents degrés de vulnérabilité aux drogues. Antonio Perihakis, étudiant dans le laboratoire de la docteure Kathryn Gill de l'Hôpital général de Montréal du CUSM, pour sa part, évalue les effets d'interventions psychologiques auprès de patients cocaïnomanes. Rebecca Grant, étudiante dans le laboratoire du docteur Paul Clarke, du département de pharmacologie de l'Université McGill, s'intéresse aux aspects fondamentaux de la dépendance à la nicotine. Le docteur LeMarquand, en collaboration avec d'autres chercheurs de l'Axe, tente d'établir des liens entre certains génotypes et des comportements comme l'impulsivité, les dysfonctions cognitives et le goût du risque, qui indiquent une vulnérabilité à l'alcoolisme et à la toxicomanie. Caroline Desbiolles, étudiante aux départements de psychiatrie et de biologie de l'Université McGill, recherche les facteurs de risque biologiques et comportementaux qui prédisposent certains primates à manifester un penchant marqué pour la consommation de drogues. Enfin, mentionnons que d'autres études menées dans le cadre du réseau ont pour but de réviser les critères diagnostiques de l'alcoolisme et de la toxicomanie, à l'aide d'une banque de données issues d'une

les troubles mentaux les plus fréquents et les plus coûteux pour la société, vont souvent de pair avec la violence familiale, les traumatismes et l'itinérance, et sont fréquemment associés à des troubles mentaux tels que la schizophrénie, la dépression et le suicide. La diminution de la consommation d'alcool et de drogues figure d'ailleurs parmi les objectifs du ministère de la Santé et des Services sociaux (politique de la santé et du bien-être, 1992). Le regroupement des chercheurs au sein de l'axe «alcoolisme et toxicomanie» a pour objectif de favoriser le développement de projets multidisciplinaires qui intègrent les approches psychosociales et neurobiologiques. Les chercheurs visent à mieux comprendre les causes biologiques et psychosociales de ces phénomènes de dépendance afin de mieux les traiter et de les prévenir. Les quelques projets décrits ci-dessous donnent un aperçu des travaux réalisés récemment.





étude de collaboration avec l'Organisation mondiale pour la santé (OMS). Ce projet est dirigé par le docteur Maurice Dongier, directeur du programme de recherche sur l'alcoolisme à l'Hôpital Douglas.

Les quelque vingt chercheurs de l'Axe ont réalisé dernièrement plusieurs contributions importantes. Par exemple, une analyse des patrons d'alcoolisme et de toxicomanie chez 600 volontaires a révélé que les critères du DSM-IV ont tendance à sur-diagnostiquer la dépendance à l'alcool et aux drogues. Par ailleurs, plusieurs chercheurs dont les docteurs Maurice Dongier, K. Bruce, Christina Gianoulakis, du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, Roberta Palmour, de l'Université McGill, et Richard Tremblay, de l'Université de Montréal, ont montré qu'une bonne partie des gros buveurs parviennent à cesser de boire sans aucune intervention.

LA BIOLOGIE DE L'ALCOOLISME ET DE LA TOXICOMANIE

Une série d'études menées notamment par les docteurs Gianoulakis, Jordan Peterson et Robert Pihl, du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, sur les fondements biologiques de l'alcoolisme et de la toxicomanie ont notamment montré qu'il existe différents sous-types psychophysiques liés au sexe, au degré d'anxiété et à la fonction cognitive. L'un de ces sous-types se caractérise par une élévation rapide de la bêta-endorphine plasmatique en réponse à une augmentation rapide du taux d'alcool sanguin. Ces données suggèrent que ce sous-type d'individus pourrait constituer de bons candidats à un traitement au naltrexone. Une meilleure connaissance des caractéristiques psychophysiques

liées à l'alcoolisme et à la toxicomanie pourrait conduire à un traitement individualisé de l'alcoolisme. Par ailleurs, les travaux de la docteure Palmour et de ses collaborateurs ont révélé qu'environ 50 % des alcooliques montrent une transduction exagérée du signal de l'AMP-cyclique dans les lymphocytes, alors que cette transduction n'est pas affectée chez ceux qui manifestent des comportements impulsifs, agressifs et antisociaux (15 à 20 % des individus). L'augmentation de cette transduction du signal est également associée à une réponse électrodermique accrue et à une augmentation de la fréquence cardiaque. Les chercheurs tentent d'établir un parallèle entre ces différents phénotypes et la variation de marqueurs génétiques. Si ces données peuvent être généralisées à l'ensemble de la population, elles pourraient ouvrir la voie à un traitement pharmacothérapeutique individualisé. Un projet pilote sous la direction du docteur Jose Mejia, du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, a pour but d'identifier les marqueurs génétiques qui pourraient prédire la réponse à ce type de traitement individualisé.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

Enfin, plusieurs projets dirigés par les docteurs Robert Ladouceur, de l'Université Laval, Richard Tremblay et Frank Vitaro, de l'Université de Montréal, s'intéressent à la prévention et au traitement. En ce qui a trait à la prévention, les chercheurs de l'Axe tentent de découvrir les prédicteurs précoces de la vulnérabilité à la toxicomanie, à l'alcoolisme et aux jeux de hasard dans le but de développer des interventions dès le plus jeune âge. En effet, des études menées par les chercheurs du Réseau, dont notamment par les docteurs Louise Masse et Richard

Tremblay, ont montré que les garçons manifestant dès l'âge de six ans une propension à rechercher les sensations fortes et présentant une faible inhibition risquaient de commencer plus tôt à consommer cigarettes, alcool et drogues. Ces résultats indiquent qu'il est possible d'intervenir très tôt dans le développement de l'enfant pour identifier les jeunes à risque qui pourraient bénéficier d'une intervention préventive.

Des études précliniques menées chez des primates par les docteurs Palmour, Frank Ervin et Desbiolles, ont confirmé, chez un sous-groupe de mâles, que le fait de reporter les premières expériences de consommation d'alcool après l'adolescence diminue la quantité d'alcool consommée (mesurée en milligrammes par kilogramme). Toutefois, chez le groupe de sujets montrant le penchant le plus marqué envers l'alcool, l'âge de la première consommation n'avait pas d'effet. Les résultats de ces études pourraient avoir des répercussions importantes pour la planification des politiques de santé, et mettent en exergue la difficulté de développer des stratégies efficaces pour traiter la portion la plus réfractaire de la population. Quant aux travaux sur les traitements, une équipe de chercheurs comprenant les docteurs Bruce, Tremblay, Dongier, Pihl et Frank Vitaro, évalue une intervention thérapeutique communautaire effectuée dans dix sites.

Pour information:

Roberta Palmour, Ph.D.

Tél. (514) 398-7303

✉ mc23@musica.mcgill.ca

Richard Tremblay, Ph.D.

Tél. (514) 343-6963

✉ gripret@ere.umontreal.ca

Démences et Maladie d'Alzheimer

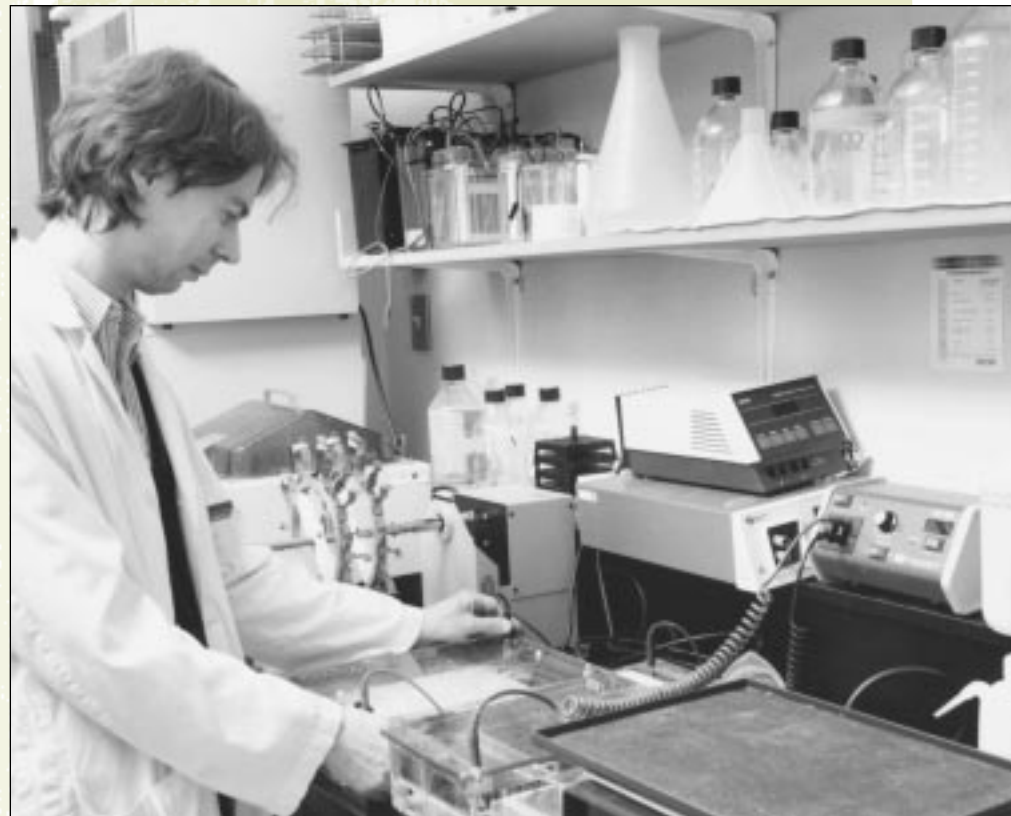
La maladie

d'Alzheimer se manifeste par une atteinte des fonctions cognitives dont le langage, la mémoire, l'organisation des gestes (praxies) et les habiletés perceptuelles (gnosies).

Sur le plan anatomique, la maladie se caractérise principalement par la mort accélérée des neurones cholinergiques du cortex cérébral et de l'hippocampe. Par ailleurs, l'étude post-mortem des cerveaux des malades révèle notamment la présence de plaques séniles constituées d'amas de la protéine β -amyloïde.

Des progrès récents ont été accomplis dans la compréhension des démences, qui affectent environ 8% des Canadiens de plus de 65 ans. Sur le plan génétique, on a découvert l'importance du gène de l'apolipoprotéine E4 dans l'apparition des formes familiales et sporadiques de la maladie d'Alzheimer. La présence de ce gène de susceptibilité augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer et diminue l'âge d'apparition des premiers symptômes. En 1997, le Canada a autorisé la mise en marché du premier médicament (donépézil) destiné à diminuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer et une série d'autres médicaments potentiels font présentement l'objet d'essais cliniques, notamment par l'équipe du docteur Serge Gauthier, de l'Université McGill.

Les chercheurs de l'axe «démences et maladie d'Alzheimer» ont largement contribué aux percées scientifiques dans ce domaine, notamment en ce qui a trait à la découverte du gène de l'apolipoprotéine E4 dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer, percée réalisée par l'équipe du docteur Judes Poirier, de l'Université McGill. Sur le plan clinique, les chercheurs étudient l'influence des profils génétiques sur les réactions à différents médicaments. Par exemple, les résultats d'une étude pharmacogénétique sur la tacrine ont indiqué que l'administration de ce médicament chez des individus porteurs du gène de l'apolipoprotéine E3 ralentissait la progression de la maladie au point de reporter l'entrée en institution de soins de longue durée de près de 18 mois.



Par ailleurs, des évaluations cliniques et neuropsychologiques réalisées auprès de 150 individus atteints de la maladie d'Alzheimer ont montré que la progression de la détérioration cognitive dépendait du génotype de l'apolipoprotéine E. Ainsi, la maladie progresse de plus en plus lentement selon qu'on a hérité de 2, 1 ou 0 copies de l'allèle E4 chez la femme, alors que chez l'homme, la progression est la même quel que soit le nombre d'allèles.

Une étude d'envergure menée par des chercheurs de l'Université McGill, de l'Université de Montréal et de l'Institut Pasteur, en France, grâce à la banque de cerveaux du Réseau (voir encadré p.26), a démontré que les porteurs de l'allèle E4 subissaient des changements pathophysiologiques (i.e. choline acétyltransférase et récepteurs nicotiniques) plus sévères et qu'ils étaient liés à la présence de lipides et de protéines peroxydées dans les cerveaux



Alzheimer. L'augmentation du niveau de stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer était clairement liée à la présence de l'apolipoprotéine E4.

DES MODÈLES ANIMAUX DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Il existe maintenant des modèles animaux qui reproduisent en partie les manifestations de la maladie d'Alzheimer, et dont certains ont été mis au point par des chercheurs du Réseau. Par exemple, l'équipe de la docteure Joséphine Nalbantoglu, de l'Institut neurologique de Montréal, a développé un modèle de souris transgénique qui surexprime le gène humain du précurseur de la β -amyloïde. Rappelons que la β -amyloïde forme des plaques séniles caractéristiques des cerveaux Alzheimer. En partie grâce au soutien du Réseau, les chercheurs ont réalisé des études pathophysiologiques (Institut neurologique, Hôpital Douglas), électrophysiologiques (UQTR) et comportementales (Université McGill). Ces travaux ont montré que les souris souffrent d'un déficit de la mémoire spatiale dès l'âge de 18 mois. Cette atteinte de la mémoire a été confirmée par les études électrophysiologiques (détérioration du LTP: *Long Term Potentiation*,

un marqueur physiologique proposé pour la mémoire) ainsi que par les études pathophysiologiques qui ont montré une réduction significative du nombre de cellules pyramidales dans l'hippocampe.

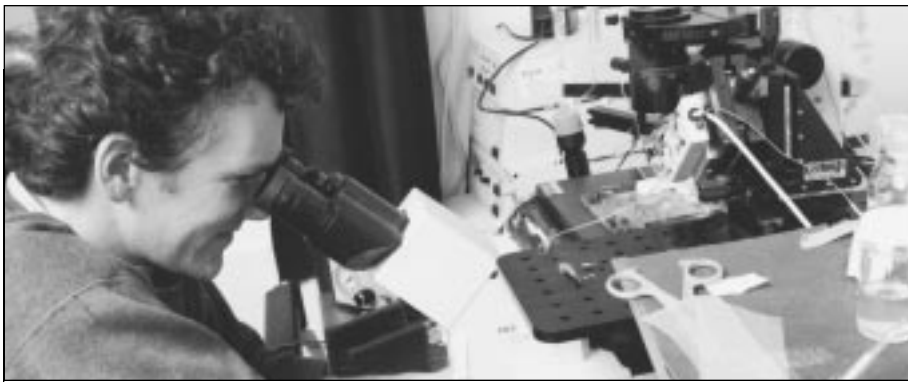
Les chercheurs de cet axe étudient un autre modèle de souris transgéniques pour lesquelles on a inactivé le gène de l'apolipoprotéine E. Ils ont découvert que ces jeunes souris présentaient des déficits cognitifs (troubles de la mémoire spatiale) semblables à ceux observés normalement chez les rats âgés de plus de 22 mois. Cette découverte a été confirmée par des études électrophysiologiques menées par le docteur Guy Massicotte de l'UQTR auprès de ces mêmes animaux. L'absence de changements des marqueurs cholinergiques a conduit les chercheurs à poursuivre leur étude des changements pathophysiologiques survenant chez ces animaux.

Les chercheurs de l'axe ont réussi à construire des lignées de souris transgéniques portant le gène humain de l'apolipoprotéine E4. Des travaux sont en cours pour déterminer les caractéristiques physiologiques de ces animaux. Plusieurs chercheurs de l'axe utilisent aussi un modèle de rat âgé ayant ou non des déficits cognitifs. Ces animaux, à l'âge de 24-25 mois, se divisent en diverses catégories suivant leur capacité d'apprentissage. Une certaine proportion de ces animaux est incapable d'apprendre à localiser une

plate-forme submergée alors que d'autres le font comme de jeunes rats adultes de 6 mois. Un tel éventail de performances ressemble à la situation observée chez l'homme. Les chercheurs sont donc intéressés à découvrir ce qui explique ces différences de capacité d'apprentissage. Par exemple, des résultats récents de l'équipe des docteurs Quirion et Michael Meaney suggèrent l'hyperactivité des récepteurs muscariniques de type M2, leur inhibition par un bloqueur sélectif renversant complètement les déficits d'apprentissage chez le rat âgé non-performant. Cette découverte ouvre une nouvelle piste pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, ces modèles animaux qui reproduisent certaines des manifestations de la maladie d'Alzheimer servent à l'étude de nouveaux médicaments, en collaboration avec le docteur Joseph Rochford, chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital Douglas et membre de l'axe dépression du Réseau. Par exemple, des résultats préliminaires indiquent que les médicaments de type muscariniques M1 parviennent à renverser les déficits cognitifs observés chez la souris déficiente en apolipoprotéine E.





NEUROPSYCHOLOGIE DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER : DES ÉTUDES CLINIQUES

Les travaux des docteurs Yves Joannette, Sylvie Belleville et Bernadette Ska, du Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM), portent sur la caractérisation des manifestations neuropsychologiques des différentes maladies dégénératives du système nerveux central qui se manifestent par une démence. Ils cherchent à caractériser par un profil d'atteinte cognitive particulier (e.g., mémoire, langage, gestes) les différentes maladies aujourd'hui reconnues comme source d'une démence (e.g., maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy) de même que leurs éventuels sous-types. L'approche transversale utilisée au cours des dernières années s'étant révélée nettement insuffisante, les travaux actuels portent sur la possibilité de profils évolutifs des atteintes cognitives plutôt que de simples profils d'atteinte à un moment donné de la maladie. Pour ce faire, les chercheurs de l'axe utilisent l'approche longitudinale, c'est-à-dire le suivi des patients sur une ou plusieurs années.

De plus, des études menées en collaboration avec les docteurs Yves Robitaille et Jorge Guevara, de l'IUGM, établissent des liens entre les profils d'atteinte cognitive d'une part et, d'autre part, les profils de distribution des altérations neuropathologiques tel qu'estimés par des prélèvements sur plus d'une quin-

zaine de sites sur chacun des deux hémisphères cérébraux des malades (banque de cerveaux). L'ensemble de ces travaux démontre qu'il existe une telle pluralité des patrons d'atteinte cognitive -ou d'évolution de ces atteintes- qu'elle détermine souvent la présence de doubles dissociations entre individus atteints de la même maladie dégénérative. Ces travaux ont un impact clinique majeur car ils soulignent l'importance d'une évaluation systématique des principales composantes et sous-composantes de la cognition pour l'établissement du diagnostic clinique d'une démence. À cet égard, plusieurs des travaux effectués débouchent sur la production d'outils cliniques dont plusieurs sous forme informatisée (e.g., batterie d'évaluation de la mémoire).

Plusieurs autres travaux tentent de caractériser les processus cognitifs spécifiquement impliqués dans les maladies dégénératives par opposition au vieillissement normal. Ces travaux portent sur différents aspects de la cognition, dont la mémoire de travail (Dr Belleville) et le geste (Dr Ska). Une telle identification n'a pas encore été réalisée mais plusieurs processus candidats ont été identifiés. Ces travaux sont d'une très grande importance pour reconnaître les critères diagnostiques les plus précoces des maladies neurodégénératives. Ainsi, les individus détectés précocement pourront bénéficier aussitôt que possible des thérapies comportementales ou pharmacologiques disponibles.

Les docteurs Sonia Lupien et Michael Meaney, du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas,

utilisent l'approche neuropsychoneuroendocrinologique pour caractériser les déterminants de la démence. Cette approche se base sur des données animales qui montrent que l'exposition cumulative d'un organisme à des concentrations élevées de l'hormone du stress (cortisol) a des effets néfastes sur le fonctionnement de l'hippocampe, structure cérébrale bien connue pour son implication dans la mémoire. Les travaux des docteurs Lupien et Meaney ont montré que les individus âgés démontrant une augmentation diachronique des concentrations de cortisol sur une période de cinq ans manifestaient des troubles de mémoire caractéristiques de la démence Alzheimer, accompagnés d'une atrophie de l'hippocampe de l'ordre de 14% lorsque comparés à des individus ne démontrant pas de concentrations élevées de cortisol. Leurs travaux visent maintenant à évaluer l'hypothèse suggérant que la présence d'une dépression au cours du vieillissement puisse être un facteur prédisposant à l'apparition subséquente d'une démence. Pour mesurer l'impact de la dépression sur l'apparition subséquente d'une démence, les chercheurs ont entrepris une étude longitudinale auprès de personnes âgées souffrant d'une dépression et montrant ou non des troubles de mémoire. Ils mesureront le profil cognitif des individus tous les trois mois durant deux ans, et ils associeront ces profils cognitifs à des mesures mensuelles de cortisol ainsi qu'à des mesures du volume de l'hippocampe par résonance magnétique nucléaire.

Pour information :

Sonia Lupien, Ph.D.

Tél. (514) 762-3048

✉ slupien@microtec.net

Rémi Quirion, Ph.D.

Tél. (514) 762-3048

✉ mcou@musica.mcgill.ca



Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent

L'Axe Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent du

Réseau fournit les fonds d'opération de recherche à de jeunes chercheurs à l'avenir prometteur. Le but de l'Axe est de favoriser l'éclosion de recherches pluridisciplinaires, effectuées en collaboration, dans des domaines où les défis à relever et la pertinence par rapport à la psychopathologie infantile et juvénile se font le plus sentir. Plusieurs troubles de l'enfance manifestent un besoin particulièrement pressant de recherches approfondies tels que l'autisme, les problèmes d'attention, l'hyperactivité, les difficultés d'apprentissage, les troubles de comportement, la toxicomanie, la dépression et l'anxiété marquées. Les chercheurs s'interrogent sur les facteurs de risque infantiles de développer une maladie mentale et sur la façon de déceler, chez le tout jeune enfant, les signes d'une future psychopathologie. Les recherches décrites ci-dessous donnent un aperçu de quelques projets soutenus tout récemment par le Réseau.

PRÉVENIR DÈS LA PRÉ-MATERNELLE

Les enfants issus de milieux défavorisés entrent souvent à la pré-maternelle sans les pré-requis cognitifs indispensables à la réussite scolaire. Ces lacunes engendrent des retards du développement cognitif et des troubles du comportement (notamment des comportements extériorisés et intériorisés). La docteure Linda Pagani, du Centre de recherche Fernand-Seguin, évalue un programme de prévention appelé « Opération renouveau » qui s'adresse aux enfants de 4 et 5 ans provenant de milieux défavorisés de la région de Montréal. De plus, elle implante un programme enrichi auprès d'une partie de l'échantillon qui expérimente l'Opération Renouveau. Cette dernière est une adaptation d'un outil américain (*Rightstart*) qui comporte des jeux et des « activités » mathématiques destinés à stimuler les habiletés cognitives des jeunes enfants et à réduire les troubles de comportement. Ce programme complétera ainsi le programme verbal de base enseigné dans les écoles maternelles québécoises. La chercheuse compte recruter 2000 enfants dont la moitié suivra le programme de base tandis que l'autre moitié bénéficiera, en plus, du programme enrichi. La cueillette de données longitudinales est en cours et leur analyse permettra d'évaluer l'efficacité de ce programme. En outre, ces travaux permettront de reconnaître les enfants qui présentent un risque élevé de souffrir d'un trouble du comportement. La docteure Pagani planifiera



ensuite une série d'interventions cliniques s'adressant tout particulièrement aux enfants qui manifestent un trouble de comportement extériorisé.

UNE ÉTUDE DE JUMEAUX

En 1995, l'équipe du docteur Daniel Pérusse, du Centre de recherche Fernand-Seguin, a mis sur pied un registre de tous les jumeaux nouveau-nés du Québec qui contient actuellement plus de 3300 couples de jumeaux. Ce registre offre une occasion unique d'étudier de manière longitudinale l'importance relative des facteurs génétiques et environnementaux dans le développement du comportement des enfants. En effet, de nombreuses études suggèrent que le développement affectif et cognitif de l'enfant repose à la fois sur des facteurs génétiques et environnementaux. Un développement harmonieux durant la petite enfance mène à la réussite scolaire, à l'intégration sociale et au bien-être physique et mental. Des mesures psychologiques, physiologiques (rythme cardiaque, testostérone, cortisol, etc.) et comportementales sont effectuées auprès des enfants à l'âge de 5 mois, 18 mois et 30 mois. Ces mesures fourniront, dès la première année de vie, des informations sur certains précurseurs affectifs et cognitifs de l'adaptation psychosociale. Les résultats complets de ces études seront disponibles dans plusieurs années puisque les enfants seront suivis jusqu'à l'âge scolaire.

FACTEURS DE RISQUE DES TROUBLES DE CONDUITE

Le projet du docteur Mark Zoccolillo, de l'Hôpital de Montréal pour enfants, a pour but d'étudier, au cours des trois premières années de vie, les facteurs de risque présents

dans l'environnement familial qui seraient à l'origine des troubles de conduite. Le chercheur et ses collaborateurs examineront les marqueurs biologiques potentiels (taux de cortisol et de testostérone) de ces troubles chez les enfants et chez leurs mères. Cette étude sera menée auprès de deux groupes de mères adolescentes dont l'un d'eux souffre de troubles de conduite. Plus d'une centaine de paires mère-enfant ont déjà été recrutées. Il s'agit de la première étude du genre à comparer l'environnement familial au cours des premières années de vie d'enfants dont la mère souffre de troubles de conduite.

L'AGRESSIVITÉ CHEZ LES FILLES

Les travaux de la docteure Pierrette Verlaan, de l'Université de Sherbrooke, ont pour but de mieux comprendre l'évolution et les causes de l'agressivité chez les adolescentes. Elle mène une étude longitudinale auprès de garçons et de filles âgés de 11 à 13 ans afin de distinguer les facteurs qui différencient l'agressivité des garçons de celle des filles. Les données préliminaires de cette étude

révèlent que d'importantes distinctions séparent les garçons des filles tant en ce qui concerne l'agressivité physique que relationnelle. Lors du passage de l'école primaire à l'école secondaire, les difficultés d'adaptation psychosociale demeurent stables chez les filles démontrant une agressivité physique, tandis que les filles aux prises avec une agressivité relationnelle vivent une augmentation de problèmes de comportements externalisés et internalisés. La docteure Verlaan étudie maintenant ces jeunes filles au milieu de l'adolescence (âge moyen 15 ans). Les résultats d'une série de questionnaires proposés aux jeunes filles et à leurs parents permettront de mesurer notamment si l'agressivité relationnelle constitue un facteur de risque pour le développement de problèmes d'adaptation ultérieurs.

L'agressivité relationnelle consiste à causer du tort à quelqu'un en attaquant ses relations interpersonnelles. Commérer, raconter les secrets des autres, ridiculiser ou exclure une personne de son groupe d'amis constituent autant de manifestations de cette forme d'agressivité.



Jacques Beauchesne, Université de Sherbrooke.



L'INHIBITION COMPORTEMENTALE

L'inhibition se manifeste sous différentes formes selon l'âge: durant la période préscolaire, elle se caractérise par des réactions de peur, d'excessive timidité et de retrait face à des événements nouveaux ou à l'occasion de contacts sociaux. Les comportements d'inhibition ont été reliés à la solitude chez l'enfant qui grandit et à des indices cliniques de dépression et d'anxiété. Certaines études estiment que de 10 à 20% des tout-petits souffriraient d'inhibition. Un projet mené par le docteur George Tarabulsy, de l'Université du Québec à Trois-Rivières, porte sur le rôle de trois grandes classes de facteurs liés au développement de l'inhibition: le tempérament de l'enfant, les liens d'attachement avec ses parents, ainsi que le contexte de vie. Plusieurs chercheurs ont notamment suggéré que l'inhibition manifestée entre l'âge de 2 et 4 ans pourrait être liée à des prédispositions tempéramentales présentes très tôt dans le développement. L'inhibition semble également être en lien avec des interactions problématiques entre la mère et l'enfant, ainsi qu'à une insécurité dans la relation d'attachement avec la mère. Enfin, l'inhibition semble être présente dans des milieux qui se caractérisent par la pauvreté et l'isolement social.

Peu de chercheurs se sont penchés sur le développement de l'inhibition au cours des trois premières années de vie en considérant l'ensemble de ces facteurs. L'étude longitudinale du docteur Tarabulsy permettra de vérifier si l'interaction du tempérament de l'enfant avec la qualité de la relation mère-enfant permet d'expliquer le développement de l'inhibition en début de vie dans un contexte normatif et un contexte à risque sur le plan psychosocial.



Des mesures du tempérament et de la relation mère-enfant (rencontres à domicile et des évaluations en laboratoire) seront effectuées chez 100 couples mère adolescente-enfant, à risque sur le plan psychosocial, et 50 couples mère adulte-enfant, à l'âge de 6, 10, 15, 20 et 30 mois. La seconde phase de cette étude permettra de suivre ces enfants jusqu'à l'âge scolaire.

MIEUX COMPRENDRE LE DÉVELOPPEMENT DES TROUBLES D'INTÉRIORISATION

Les troubles d'intériorisation comptent parmi les psychopathologies du développement les plus fréquentes. Une étude récente indique que ces troubles, qui peuvent se manifester par de l'anxiété de séparation, des phobies simples et de la dépression, sont assez courants chez les jeunes enfants; ils toucheraient de 6 à 22% des enfants entre 6 et 14 ans. Cependant, la plupart des recherches sur les troubles d'intériorisation ont été menées auprès d'enfants d'âge scolaire et d'adolescents.

Les travaux du docteur Jean Séguin, du Centre de recherche Fernand-Séguin, ont pour but d'étudier l'apparition des troubles d'intériorisation dès le plus jeune âge. Cette étude est réalisée à l'aide de données recueillies par Santé Québec auprès de 572 enfants à l'âge 5 mois puis à 17 mois. Les parents de ces enfants seront contactés afin de déceler chez eux et chez leurs enfants des problèmes d'intériorisation (dépression ou anxiété). Des tests supplémentaires permettront de décrire l'attitude des parents envers leur enfant et d'analyser le comportement et les fonctions cognitives des enfants à 30 mois. Ces travaux devraient permettre de reconnaître les tous premiers symptômes d'intériorisation manifestés par les jeunes enfants et de vérifier s'ils constituent des facteurs de risque de futurs troubles de comportement.

Le projet du docteur René Carbonneau, du Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez l'enfant (GRIP) de l'Université de Montréal, a pour but de comprendre comment les problèmes d'adaptation de type internalisé chez les enfants d'âge préscolaire sont liés au profil psychopathologique des deux



parents. Cette étude vise plus spécifiquement à déterminer dans quelle mesure les habiletés cognitives des jeunes et les pratiques éducatives de leurs parents peuvent agir comme médiateurs de l'association entre le profil psychopathologique des parents et les problèmes d'adaptation de type internalisé chez les enfants. Ce projet est mené auprès de sujets provenant des mêmes banques de données que citées dans l'étude précédente ainsi qu'auprès de 121 familles constituant l'échantillon de base d'une étude en cours auprès des jeunes mères en difficulté d'adaptation. L'utilisation de ces deux échantillons fournira des données de type épidé-

miologique et observationnel. Les familles seront évaluées alors que les enfants seront âgés entre trois et quatre ans.

Le projet de la docteure Sophie Parent, de l'École de psychoéducation de l'Université de Montréal, a pour but de reconnaître l'influence des caractéristiques de l'enfant et de sa famille sur l'apparition des problèmes intériorisés par opposition aux troubles extériorisés. Cette étude est menée durant la période de la petite enfance à l'âge scolaire, chez trois groupes d'une population à risque élevé de psychopathologie: les enfants de mères adolescentes antisociales, dépressives et normales. La docteure Parent veut découvrir les causes et les facteurs de risque et de protection des troubles intériorisés et les distinguer des troubles extériorisés, car plusieurs des prédicteurs connus sont communs aux deux types de problèmes. Elle évaluera les différences selon le sexe de l'enfant, les filles étant généralement plus sujettes aux troubles d'intériorisation. Elle mesurera l'effet prédicteur du tempérament (réactivité émotionnelle), de la sensibilité maternelle, de l'inhibition comportementale, de l'attachement mère-enfant, de l'affectivité et de l'enthousiasme en situation de jeu individuel, de collaboration mère-enfant et de la qualité de l'encadrement maternel. Ces données aideront à mieux comprendre l'effet cumulatif des facteurs

de risque à chacune des périodes développementale de même que l'effet médiateur des variables de processus telles que les interactions mère-enfant.

PRÉMATURITÉ ET RETARDS DE LANGAGE

Les enfants nés très prématurément souffrent-ils de retards de langage? Peu d'outils standardisés permettent d'évaluer le stade de développement du langage des jeunes enfants francophones. Jusqu'à présent, les retards de langage étaient découverts grâce aux tests qui mesurent le développement global ou le quotient intellectuel (qui comportent une section sur les aptitudes verbales). Mais la valeur prédictive de ces tests (tels que les échelles de Griffith et de McCarthy) largement utilisés, n'a jamais été vérifiée. La docteure Josée Fortin, du département d'orthophonie de l'Hôpital Sainte-Justine, mène des recherches dans le but de découvrir la valeur prédictive des tests de Griffith et de McCarthy pour déceler de futurs troubles du langage. La chercheuse tentera d'établir le lien entre l'échelle verbale de Griffith à l'âge 18 mois, l'échelle verbale de McCarthy à 5 ans et l'évaluation standard du langage à 5 ans chez des enfants nés extrêmement prématurément. Une étude prospective est en cours auprès de 75 enfants nés après 24 à 28 semaines de grossesse sans atteinte neurosensorielle grave.

Pour information:

Alex Schwartzman, Ph.D.

Tél. (514) 848-2240

✉ alexes1@vax2.concordia.ca

Klaus Minde, M.D.

Tél. (514) 934-4449

✉ kminpsy@mch.mcgill.ca





Schizophrénie

Plusieurs équipes de chercheurs à travers le monde tentent de découvrir les facteurs génétiques et environnementaux à l'origine de la schizophrénie, une maladie complexe encore mal connue qui touche environ 1 % de la population. Les chercheurs membres de l'axe «schizophrénie» du Réseau poursuivent leurs travaux, tant fondamentaux, cliniques, qu'épidémiologiques et évaluatifs, sur plusieurs fronts dont notamment ceux de la neurobiologie, de la génétique et de la psychopharmacologie, et tentent d'intégrer ces approches complémentaires.

Pour l'année en cours, trois projets ont été financés par l'Axe, sans compter un projet pilote déjà en route qui vise à développer et expérimenter une approche standardisée pour le recrutement des jeunes adultes schizophrènes aux prises avec un premier épisode psychotique. Ce projet s'adresse aux sujets des territoires des hôpitaux Douglas et Louis-H. Lafontaine. Cette étude permettra d'établir le nombre de nouveaux cas recrutables et leurs caractéristiques psychométriques et sociodémographiques. Ce travail fera en sorte d'éviter les dédoublements, la sur-sollicitation des patients et favorisera la collaboration entre chercheurs par la mise sur pied d'études multicentriques.

LA GÉNÉTIQUE

Le projet du docteur Ridha Joobar, du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, porte sur la génétique de la schizophrénie. Il a pour but de comparer des personnes schizophrènes afin de voir s'il existe un lien entre la génétique et la réponse aux traitements neuroleptiques. L'identification des gènes de susceptibilité à la schizophrénie s'avère extrêmement ardue étant donnée la complexité du phénotype clinique. Cela pourrait au moins en partie être dû à l'existence de plusieurs formes de la schizophrénie génétiquement distinctes mais cliniquement indiscernables. Pour faciliter la recherche des gènes de susceptibilité, le chercheur a recruté des patients et les a classés selon leur réponse au long cours aux médicaments neuroleptiques conventionnels. Les tra-

voux du chercheur indiquent que les patients qui ne répondent pas aux neuroleptiques sont plus jeunes au moment de l'apparition de leurs symptômes psychotiques et ont tendance à avoir un niveau de fonctionnement prémorbide plus détérioré que les patients répondeurs. Leurs déficits neurocognitifs sont également plus marqués, particulièrement en ce qui a trait à la mémoire verbale. En outre, les parents des patients qui ne répondent pas aux traitements courent un risque supérieur de développer un trouble du spectre de la schizophrénie. Le docteur Joobar étudiera plusieurs gènes candidats impliqués dans la neurotransmission monoaminergique. Une quarantaine de patients répondant très bien aux neuroleptiques, une soixantaine de patients résistants à ce traitement et 90 volontaires sains participeront à l'étude. Le profil génétique de ces individus sera établi pour tous les gènes impliqués dans la neurotransmission synaptique de la dopamine ou de la sérotonine et ayant un polymorphisme connu. Une corrélation sera effectuée entre ces profils et la réponse thérapeutique.

DÉTECTER PRÉCOCEMENT LES ÉPISODES

La détection précoce des épisodes de schizophrénie permet un meilleur traitement de cette maladie chronique sévèrement invalidante. Parmi les outils qui pourraient être utilisés pour cette détection précoce, l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale durant des tests psychologiques paraît extrêmement prometteur. Une étude récente montre en effet qu'un de ces tests permet la détection d'un index électrique chez près de 90 % des patients qui vont faire un nouvel épisode dans les deux ans qui suivent cette détection. Logiquement, cet index devrait se détériorer à l'approche des épisodes et le projet du docteur J. Bruno Debruille, du Centre de recherche Fernand-Seguin et de l'Hôpital Douglas, a pour but d'enregistrer cet index de façon répétée (six fois) chez une douzaine de patients souffrant de schizophrénie et dont l'état varie. Ces enregistrements permettront de vérifier l'existence de variations de cet index lorsque la sévérité des symptômes change et de voir si ces variations précèdent bien

la survenue de nouveaux épisodes chez le patient. Si tel est le cas, l'index sera comparé à plusieurs autres pour tester sa supériorité.

LE RÔLE DE LA NEUROTENSINE

Le troisième projet est mené par le docteur Louis-Éric Trudeau, du Centre de recherche Fernand-Seguin. Il porte sur le rôle de la neurotensine, un peptide présent dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique. La neurotensine est associée au système dopaminergique central, système probablement impliqué dans la régulation de la cognition et perturbé dans certaines maladies telles que la schizophrénie. Des chercheurs ont même suggéré que ce peptide

pourrait agir à titre d'antipsychotique endogène. Le projet du docteur Trudeau a pour premier objectif de mieux comprendre le mode d'action cellulaire et moléculaire de la neurotensine dans les cellules gliales du cerveau. Ces cellules, comme les neurones, posséderaient non seulement des récepteurs pour plusieurs neurotransmetteurs et peptides, mais pourraient également libérer des neurotransmetteurs comme le glutamate, permettant ainsi de multiples interactions gliales/neuronales. Le second objectif du chercheur consiste à déterminer si la neurotensine induit la libération de glutamate par les astrocytes et une signalisation gliale/neuronale. Ces travaux sont réalisés à l'aide d'un système expé-

rimental de culture primaire de l'aire tegmentaire ventrale de rat. Les hypothèses générées par ces travaux seront vérifiées par la suite dans un modèle *in vivo*.

Pour information:

Suzanne King, Ph.D.

Tél. (514) 762-3048

✉ kinsuz@douglas.mcgill.ca

Richard Warren, Ph.D.

Tél. (514) 251-4015, poste 3415

✉ richard.warren@umontreal.ca

Services

L'axe de recherche sur les services du Réseau en santé mentale a été créé en juillet 1998. Il regroupe non seulement des chercheurs autonomes mais également des décideurs et des «partenaires chercheurs» qui œuvrent dans les régies régionales, dans des associations d'établissements ainsi qu'au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'objectif de cet axe est d'établir un véritable partenariat entre tous ses membres afin d'évaluer l'organisation, le fonctionnement et l'impact des politiques, des services et des programmes en santé mentale. L'axe veut favoriser le maillage entre les chercheurs et les décideurs et encourager le transfert des connaissances aux cliniciens, aux gestionnaires et aux décideurs. En raison de l'importance de la transformation actuelle du système de santé et de l'impact du virage ambulatoire, les membres de l'axe se sont donné comme première cible l'évaluation de la mise en œuvre et de l'impact du Plan d'action pour la transformation des services de santé mentale, mis de l'avant par le MSSS en 1998.

L'axe a aussi pour but de favoriser les échanges techniques en matière de procédures et d'instruments de recherche évaluative comme la traduction, la validation et la formation avec les versions françaises d'instruments standardisés. Visitez le site Internet du réseau pour prendre connaissance des outils déjà répertoriés et mis à la disposition des personnes intéressées (www.mcgill.ca/axe_services). Ces instruments sont répertoriés par catégories (qualité de vie, satisfaction des services, diagnostic, fonctionnement social, etc.). Le répertoire sera régulièrement enrichi et mis à jour grâce aux contributions des membres de l'axe.

Les chercheurs de l'axe ont organisé le 15 février 1999 une première journée réunissant une qua-

rantaine de chercheurs, décideurs et partenaires originaires des différentes régions du Québec. Ils ont tracé ensemble les grandes lignes d'un premier agenda de recherche. Le compte-rendu de cette journée est disponible sur le site web du Réseau en santé mentale.

Pour information:

Céline Mercier, Ph.D.

Tél. (514) 762-3048

✉ mercel@douglas.mcgill.ca

Alain Lesage, M.D.

Tél. (514) 251-4015

✉ lesagea@ere.umontreal.ca



Suicide

Le taux de suicide au Québec est élevé; en 1995, on recensait 19,7 cas de suicide pour 100 000 habitants.

Au cœur de l'axe «suicide» du Réseau, se trouve le laboratoire sur le suicide et le deuil, situé au Centre de recherche Fernand-Seguin. Celui-ci recueille des informations de nature biologique (neurobiologie, génétique) et psychosociale sur des victimes de suicide. Il procède notamment au prélèvement des cerveaux pour l'étude biologique des neurotransmetteurs et à des prises de sang en vue d'études génétiques. Des entrevues sont réalisées auprès des proches afin d'approfondir les causes psychosociales du suicide. Toutes les données sont comparées à celles d'un groupe témoin (morts accidentelles ou subites). Des chercheurs affiliés à quatre universités (Montréal, McGill, UQAM et UQTR) participent à ce projet.

Alors que les chercheurs du volet génétique tentent de découvrir des gènes candidats liés au suicide, ceux du volet neurobiologique recherchent les modifications du système sérotoninergique propres au suicide. En effet, plusieurs études ont mis en évidence des modifications du système sérotoninergique dans les cerveaux des personnes ayant commis un suicide mais les résultats obtenus par différentes équipes à travers le monde sont contradictoires. Les travaux menés dans l'axe «suicide» portent sur les récepteurs à la sérotonine. Les chercheurs étudient les modifications des récepteurs du sous-type 5HT₂. Leurs résultats ont montré une augmentation de la concentration de ces récepteurs dans une région précise du cerveau des victimes de suicide: la zone pré-frontale. Cette augmentation survient-elle afin de compenser la diminution du taux de sérotonine? Les chercheurs poursuivront leurs travaux afin de répondre à cette question.

Ce problème de santé publique touche surtout les hommes de 20 à 50 ans. La réduction du taux de suicide figure d'ailleurs parmi les objectifs du ministère de la Santé et des Services sociaux (Politique de la santé et du bien-être, 1992). De nombreuses études ont maintenant clairement démontré qu'une proportion importante des personnes ayant commis un suicide souffraient de maladie mentale (dépression, alcoolisme, troubles de la personnalité, schizophrénie...). Toutefois, force est de constater que la majorité des individus atteints de maladie mentale ne se suicident pas. C'est l'addition d'un ensemble de facteurs neurobiologiques, génétiques et psychosociaux qui mènerait au suicide. Un des principaux défis des chercheurs est donc de déterminer l'importance de chacun de ces facteurs dans le suicide.

En ce qui a trait au volet psychosocial, les chercheurs réalisent une série d'entrevues en profondeur auprès des proches. Ces «autopsies psychologiques» explorent les caractéristiques psychopathologiques de la personne suicidée et permettent de recueillir des informations détaillées sur tous les événements de la dernière année, sur les relations d'attachement avec les partenaires amoureux ainsi que sur l'histoire familiale au cours de l'enfance (abandons et relations d'attachement avec les parents). Les chercheurs étudient également les réactions psychologiques des membres de la famille au deuil et reconstituent l'arbre généalogique de la famille sur

trois générations afin d'étudier la distribution des suicides et des maladies mentales. Environ 75 familles touchées par le suicide participent actuellement à ces recherches. Les données recueillies jusqu'à présent semblent indiquer que les individus qui se sont suicidés avaient vécu des conflits importants (rejet, abandon) avec un parent appartenant à une autre génération (père, mère, fils ou fille) plutôt qu'avec un proche de la même génération (époux, frère, sœur, etc.). Selon l'hypothèse des chercheurs, un

récent épisode de rejet, combiné à une vulnérabilité développée durant l'enfance, pourrait constituer le facteur psychosocial le plus important à l'origine du suicide.

IMPULSIVITÉ ET SUICIDE

Les chercheurs viennent de mettre sur pied un projet dans le but d'étudier le rôle de l'impulsivité dans le suicide. En effet, plusieurs études ont déjà évoqué un lien possible entre l'impulsivité, qui pousse l'individu à agir sans délai, et le suicide. Les chercheurs s'intéresseront donc aux facteurs, neurobiologiques, génétiques et psychosociaux liés à l'impulsivité. Ils testeront les

trois hypothèses suivantes: 1) les facteurs génétiques joueraient un rôle dans l'origine de l'impulsivité et de la conduite impulsive-agressive, probablement par le biais de leur contribution au système sérotoninergique, 2) les suicidés impulsifs auraient vécu des expériences d'abandon et de rejet pendant la petite enfance de même que durant les semaines précédant le décès et 3) il existerait une relation positive entre la densité des récepteurs sérotoninergiques (5-HT1A et 5-HT2A) et l'impulsivité chez les sujets présentant des facteurs de risque génétiques et/ou psychosociaux et une relation négative avec la densité des récepteurs 5-HT1B.

Une meilleure connaissance de l'importance respective de chacun des facteurs qui, mis ensemble, mènent au suicide permettra de mieux informer les cliniciens et les intervenants qui travaillent dans les centres de crise et de prévention du suicide, et ultimement de contribuer à réduire le taux de suicide dans la population.

Pour information:

Michel Tousignant, Ph.D.

Tél. (514) 987-3000, poste 4846

✉ tousignant.michel@uqam.ca

Karen Dewar, Ph.D.

Tél. (514) 251-4000, poste 2976

✉ dewark@ere.umontreal.ca



Troubles affectifs

On estime qu'environ 15 % de la population souffrira d'un trouble affectif

(dépression, trouble bipolaire, etc.) au cours de sa vie. Des chercheurs à travers le monde tentent de découvrir les causes de ces troubles de l'humeur. Les données recueillies jusqu'à maintenant portent à croire qu'il s'agit de maladies complexes où des facteurs génétiques et environnementaux entrent en jeu. Depuis quelques années, par exemple, de plus en plus de données suggèrent que les hormones (le système neuroendocrinien) jouent un rôle de premier plan dans le déclenchement de la dépression.

Les travaux des chercheurs de l'axe «dépression» du Réseau en santé mentale ont pour but de mieux comprendre les causes, tant génétiques que neuroendocriniennes, des troubles affectifs. En outre, ils effectuent des travaux de nature clinique et fondamentale sur les traitements de la dépression afin de mieux comprendre leurs mécanismes d'action et d'en améliorer l'efficacité. Les travaux décrits ci-dessous donnent un aperçu de quelques-uns des projets de recherche en cours au sein de cet axe.

LA GÉNÉTIQUE

Plusieurs études ont maintenant clairement démontré que certaines familles sont génétiquement prédisposées aux troubles affectifs. Depuis 1986, le docteur Nicholas Barden et ses collaborateurs tentent de découvrir les gènes à l'origine du trouble affectif bipolaire (ou trouble maniaco-dépressif). Ce travail a nécessité la collaboration de près de 800 individus de familles nombreuses du Québec touchées par cette maladie. Grâce à des analyses de liaison génétique effectuées dans l'ensemble du génome à l'aide de près de 400 marqueurs, les chercheurs ont réussi à localiser une région sur le bras long du chromosome 12 où se situe l'un des gènes de susceptibilité au trouble bipolaire. L'équipe espère identifier très bientôt le gène en question.

HORMONES ET DÉPRESSION

On croit maintenant que le système neuroendocrinien, formé par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, jouerait un rôle impor-



tant dans la dépression. À l'occasion d'un stress, par exemple, l'hypophyse et l'hypothalamus sécrètent des hormones qui commandent aux glandes surrénales la libération de glucocorticoïdes. Ces changements hormonaux préparent l'organisme à réagir au stress par la fuite ou l'agression; le corps est en état d'alerte, l'appétit et la libido diminuent. Par un mécanisme de rétroinhibition, les glucocorticoïdes mettent fin à cette réaction en freinant la production d'hormones par l'hypophyse et l'hypothalamus. Un défaut de ce

mécanisme de rétroinhibition serait à l'origine de la dépression. Ainsi, on a vu des asthmatiques développer une dépression après un traitement aux corticostéroïdes. À l'inverse, l'administration de bloqueurs de la synthèse des corticostéroïdes a des effets antidépresseurs.

Les chercheurs de l'axe «dépression» ont mis au point un modèle de souris transgénique qui présente les mêmes changements neuroendocriniens que les personnes dépressives. La concentration des récepteurs aux glucocorticoïdes dans

le cerveau est diminuée. Les chercheurs mènent des études comportementales auprès de ces souris afin de décrire tous signes de dépression comparables à ceux qu'éprouvent les humains. Fait remarquable: bon nombre des changements neuroendocriniens et comportementaux de ces souris «dépressives» sont renversés par l'administration de médicaments antidépresseurs. Plusieurs études en cours ont pour but d'étudier le mécanisme d'action des antidépresseurs chez ces souris transgéniques. Les résultats obtenus jusqu'à présent semblent indiquer que les antidépresseurs augmentent la concentration des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le cerveau des souris «dépressives» et rendent ainsi l'organisme plus sensible au mécanisme de rétroinhibition des glucocorticoïdes. Des études sont en cours afin de déterminer comment les antidépresseurs affectent le comportement de ces souris. Par ailleurs, les chercheurs visent à mieux comprendre les relations entre le système neuroendocrinien et les neurotransmet-

teurs, dont notamment le système sérotoninergique.

Des études menées au CHUQ-pavillon CHUL par l'équipe de la docteure Thérèse Di Paolo ont trait au rôle des hormones féminines sur la dépression. De fait, les statistiques montrent que les femmes souffrent davantage de dépression que les hommes. Cette équipe étudie le rôle des œstrogènes sur le transport de la sérotonine. Par ailleurs, la période de la ménopause semble prédisposer à la dépression. Les chercheurs étudient des modèles qui simulent la ménopause afin d'examiner les effets des œstrogènes sur les neurotransmetteurs.

LE RÔLE DES NEUROTRANSMETTEURS

Plusieurs études ont montré que différents neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la noradrénaline étaient impliqués dans la dépression. Quel est le rôle exact de chacun de ces neurotransmetteurs? Quels sont les mécanismes d'action des anti-

dépresseurs et leurs effets sur ces neurotransmetteurs? Voilà quelques-unes des nombreuses questions auxquelles plusieurs chercheurs de l'axe tentent de répondre.

Les travaux des docteurs Claude de Montigny et Pierre Blier portent notamment sur les bases neurobiologiques du traitement de la dépression et du trouble obsessionnel compulsif. Le docteur Blier a démontré, par exemple, pourquoi les traitements antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (les antidépresseurs les plus prescrits), n'agissent qu'après un délai de quelques semaines. S'inspirant de ces travaux, il a réussi à mettre sur pied une nouvelle stratégie thérapeutique contre la dépression pour diminuer ce délai.

L'administration d'antidépresseurs ou de lithium aux femmes dépressives ou souffrant de maladie bipolaire a-t-elle un effet sur le développement du système nerveux de leurs fœtus? Le docteur Tomas Reader, de l'Université de Montréal, étudie cette question chez l'animal. Ses travaux sont effectués chez des rates gestantes auxquelles on a administré des antidépresseurs. Il s'intéresse plus particulièrement aux changements induits par ces médicaments sur le système sérotoninergique.

Pour information:


Nicholas Barden, Ph.D.

Tél. (418) 654-2152

 barden@crchul.ulaval.ca

Claude de Montigny, M.D., Ph.D.

Tél. (514) 398-7304

 claudedemontigny@compuserve.com



Troubles du sommeil

Troubles du sommeil et santé mentale sont intimement liés. Ainsi,

par exemple, la dépression ou l'anxiété s'accompagnent souvent d'insomnie alors qu'à l'inverse l'insomnie peut affecter la santé mentale et les facultés cognitives. L'axe «troubles du sommeil» du Réseau favorise le recrutement de chercheurs et d'étudiants et contribue à leur formation, il constitue un forum de discussion et vise à susciter des interactions et des collaborations entre les chercheurs, en plus d'offrir un support technique (mise en commun d'instruments et de logiciels) à l'ensemble de ses membres. En outre, il aide au démarrage de projets de recherche, ainsi les quelques travaux décrits ci-dessous donnent un aperçu non exhaustif des recherches initiées par les chercheurs dans le cadre du Réseau.

LE SOMMEIL NORMAL

Depuis une trentaine d'années, les chercheurs s'interrogent sur la macrostructure du sommeil, tant chez l'animal que chez l'humain. Ils ont ainsi défini les stades du sommeil, l'organisation interne de ces stades et les modifications de ces états dans les troubles du sommeil de même que dans d'autres maladies neurologiques ou psychiatriques. Ces travaux ont toutefois révélé des données insuffisantes pour bien caractériser les troubles du sommeil. Les chercheurs se tournent donc maintenant vers l'étude de la microstructure du sommeil qui comprend l'analyse quantitative des éléments du sommeil à ondes lentes (fuseaux du sommeil, complexes K) et l'analyse fréquentielle de l'activité électrique cérébrale au cours de la veille et du sommeil. Les chercheurs de l'axe s'intéressent également aux mécanismes qui sous-tendent ces phénomènes par des études électrophysiologiques chez l'animal mais également par des études en imagerie chez l'humain.



SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT

Des changements dans la microstructure du sommeil surviennent au cours du vieillissement. Ainsi, on observe une diminution du nombre de fuseaux, des complexes K et de l'activité des ondes lentes, phénomène qui s'accompagne d'un sommeil plus fragmenté avec de plus en plus d'épisodes d'éveil. Les chercheurs de cet axe ont montré que près de 75 % des modifications s'effectuaient avant l'âge de 20 ans et que les 25 % restant survenaient entre 20 et 50 ans. Plusieurs des changements qu'on attribuait jusque

là au vieillissement semble davantage reliés à la fin du processus de maturation.

LES MÉCANISMES DE CONTRÔLE

Plusieurs chercheurs de l'axe s'intéressent aux mécanismes homéostatiques et aux mécanismes circadiens de régulation du sommeil. La mesure de l'activité lente (*slow wave activity*) représente le marqueur de l'état du processus homéostatique de contrôle du sommeil, cette activité est

étroitement associée aux fonctions récupératrices du sommeil. En effet, la quantité d'activité lente au début de la nuit est inversement proportionnelle à la durée de l'éveil qui précède la période de sommeil. Une étude en cours vise à préciser le développement ontogénique du processus homéostatique chez le sujet humain. Plusieurs chercheurs de l'axe, au Centre d'étude du Sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et au Centre de recherches de l'Hôpital Douglas s'intéressent aux mécanismes circadiens de régulation du sommeil et des désordres

de ces fonctions qui peuvent survenir dans plusieurs maladies psychiatriques. On y étudie également les variations de la sensibilité des récepteurs rétiniens à la lumière en fonction des saisons, et le rôle possible de ces variations dans les modifications saisonnières de l'humeur.

LES FONCTIONS DU SOMMEIL

Grâce à des méthodes expérimentales, les chercheurs provoquent des privations de sommeil lent et de sommeil paradoxal chez l'animal et chez l'humain. Ils étudient les conséquences de ces privations sur la cognition et la vigilance. En plus des effets sur les facultés cognitives des sujets, les chercheurs ont noté chez ceux-ci des plaintes somatiques tels que des douleurs musculosquelettiques et des céphalées. Les chercheurs s'intéressent notamment au phénomène de la perception de la douleur dont le seuil est plus élevé durant le sommeil qu'en période d'éveil ; ils recherchent le facteur analgésique lié au sommeil.

L'INSOMNIE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Plusieurs des membres de l'axe sur les troubles du sommeil s'intéressent à la question de l'insomnie, notamment chez les personnes âgées, qui éprouvent en vieillissant un nombre croissant de troubles du sommeil. Ils préparent actuellement la mise sur pied d'un projet multidisciplinaire sur cette question. Cette étude comprendra non seulement l'étude de la microstructure du sommeil chez les malades insomniaques mais également les conséquences tant sur les systèmes immunologiques que sur la cognition et la vigilance au cours de la journée. Des collaborations seront établies avec des cher-

cheurs d'autres axes et d'autres réseaux soutenus par le FRSQ (notamment le réseau en santé cardiovasculaire) pour comprendre le rôle du système nerveux autonome et du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire dans le développement de l'insomnie. Un volet neuropsychologique et le développement des méthodes d'intervention seront également au programme de ce projet.

IMPATIENCE MUSCULAIRES ET INSOMNIE

On estime qu'environ 20% des Québécois se plaignent occasionnellement d'impatiences musculaires. Ces fourmillements qui perturbent leur sommeil constituent une cause fréquente et spécifique d'insomnie. Lesimpatiences musculaires affectent les Québécois en plus grand nombre puisque environ 10% du reste des Canadiens en seraient affectés. Les chercheurs du Réseau s'intéressent à ce problème depuis quelques années. Les premiers travaux ont permis de mettre au point des méthodes diagnostiques, auparavant inexistantes. Des études d'imagerie effectuées au CHUM, suggèrent que les neurones dopaminergiques du système nigrostrié jouent un rôle important dans cette maladie. Des études génétiques effectuées au Centre de recherche du CUSM – Hôpital Général de Montréal, visent à localiser le ou les gènes responsables de ce problème.

LE SOMMEIL DES ENFANTS ET DES ADOLESCENTS

Les chercheurs du Réseau s'intéressent au sommeil des jeunes enfants et des adolescents. Ces travaux sont menés en collaboration avec les chercheurs de l'axe sur la psychopa-

thologie des enfants et des adolescents du Réseau. Une étude prospective, subventionnée par Santé Québec, a débuté en 1997-1998 pour caractériser le cycle veille-sommeil des nourrissons de 5, 17 et 30 mois auprès de 2000 enfants représentatifs des différentes régions du Québec. Ce travail est mené en collaboration avec le docteur Richard Tremblay, de l'Université de Montréal. Ces enfants seront suivis jusqu'à l'âge de 5 ans afin de documenter l'apparition de troubles du sommeil comme les parasomnies (somnambulisme, cauchemars, terreurs nocturnes, etc.). Les chercheurs emploient les mêmes instruments de mesure auprès d'une cohorte de 600 paires de jumeaux, avec la collaboration du docteur Daniel Pérusse, du Centre de recherche Fernand-Seguin. Les chercheurs examinent l'importance des facteurs génétiques, de l'environnement physique (bruit, lumière, etc.) et familial (attitudes parentales, routine du coucher, etc.) ainsi que les caractéristiques des enfants (poids, données sur la grossesse et l'accouchement, etc.) dans les habitudes de sommeil des jeunes enfants. Des données préliminaires indiquent que les attitudes parentales joueraient un rôle très important dans le développement du rythme veille-sommeil chez le nourrisson. Des études en cours permettront de mesurer l'impact des habitudes de sommeil sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Pour information:

Jacques Montplaisir, M.D., Ph.D.
Tél. (514) 338-2693

✉ j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

Charles Morin, Ph.D.

Tél. (418) 656-2131, poste 3275

✉ charles-m.morin@psy.ulaval.ca

Le financement de la recherche en SANTÉ MENTALE

par Josée Charest et Julie Gaudreau, agentes de recherche, FRSQ

En 1998-1999, le FRSQ et ses partenaires ont distribué un peu plus de 3 millions de dollars en bourses et en subventions liés à des projets en santé mentale. De plus, le FRSQ a versé une subvention de 750 000\$ au Réseau en santé mentale. Dans les centres de recherche du FRSQ, les chercheurs ont reçu en moyenne annuellement près de 17 millions de dollars d'organismes subventionnaires avec comités de pairs au cours des deux dernières années pour poursuivre des activités de recherche liées à la santé mentale.

Il est important de mentionner que la définition du concept de santé mentale retenue dans la présente étude se veut en continuité avec ce qui a été traité dans le dossier sur la santé mentale des pages précédentes. Ainsi, les huit axes de recherche étudiés par les chercheurs du réseau en santé mentale ont été considérés: alcoolisme et toxicomanie, démences et maladie d'Alzheimer, schizophrénie, suicide, troubles du sommeil, troubles affectifs, services et psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. À cela, quelques thèmes ont été ajoutés: troubles de l'anxiété, troubles de la personnalité, troubles de l'alimentation, etc. Tout au long de l'étude, la notion «d'octrois liés à la santé mentale» réfère spécifiquement aux axes et thèmes mentionnés ci-dessus. Les domaines fondamentaux des neurosciences et des troubles cognitifs n'ont pas été retenus.

BOURSES ET SUBVENTIONS DU FRSQ

Au cours de l'année 1998-1999, 7 étudiants et 37 chercheurs, dont les activités sont liées à la santé

mentale, se sont vus octroyer une bourse du FRSQ pour un total de 1,8 million de dollars. À cela, s'ajoutent 25 subventions pour des projets de recherche en santé mentale (1,2 million de dollars) et 7 subventions d'infrastructure totalisant 901 245\$. Les détails de cette distribution sont présentés au **tableau 1**. L'ensemble de ces bourses et subventions, soit près de 4 millions de dollars, représente 17% du budget total du FRSQ pour cette même année (en excluant la portion du budget réservée aux groupes et centres de recherche du FRSQ).

La **figure 1** montre que 51% des récipiendaires de bourses et subventions du FRSQ liées à la santé mentale sont affiliés à l'Université de Montréal alors que 34% sont affiliés à l'Université McGill. Notons que ces résultats et ceux qui suivent ne tiennent pas compte de la subvention liée au Réseau en santé mentale qui regroupe des chercheurs de toutes les universités.

Contrairement à d'autres domaines où les recherches fondamentales sont souvent prédominantes, les activités de recherche liées à la santé mentale et financées par le FRSQ sont très partagées entre les différentes méthodologies. Ainsi, à la **figure 2**, on constate que le financement total du FRSQ lié à la santé mentale peut être pratiquement divisé en quatre parts égales entre la recherche épidémiologique, clinique, évaluative et fondamentale. C'est dans le programme des chercheurs-boursiers que la recherche fondamentale est davantage représentée (41% des récipiendaires) alors qu'elle est totalement absente des programmes de subventions de recherche où prédomine la recherche

Figure 1
Affiliation universitaire des récipiendaires d'octrois du FRSQ liés à la santé mentale en 1998-1999 (3 174 356\$)

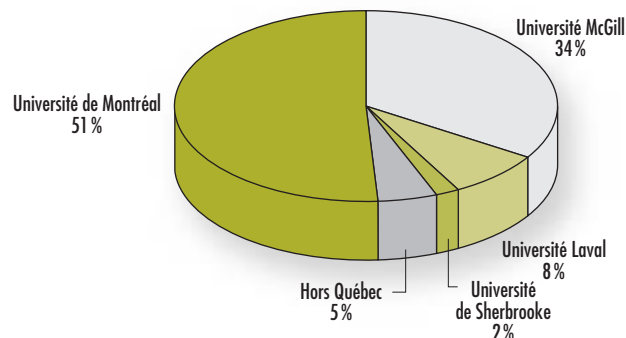


Tableau 1
Les interventions du FRSQ pour la recherche en santé mentale en 1998-1999

PROGRAMMES	RÉCIPIENDAIRES		NOMBRE DE SUBVENTIONS	MONTANTS OCTROYÉS	
	Étudiants	Chercheurs		FRSQ	Partenaires
BOURSES DE FORMATION					
• Bourses de deuxième cycle pour les détenteurs d'un diplôme professionnel en santé	2			60 900 \$	
• Bourses de troisième cycle pour les détenteurs d'un diplôme professionnel en santé	2			63 500 \$	
• Bourses de deuxième et troisième cycle en recherche dans des disciplines, professions ou axes prioritaires identifiés par le FRSQ	1			14 000 \$	
• Bourses de formation post-troisième cycle en recherche en santé	2			46 625 \$	
BOURSES DE CHERCHEURS					
• Chercheurs-boursiers réguliers		26		1 245 007 \$	
• Chercheurs-boursiers cliniciens		10		340 715 \$	
• Programme conjoint FRSQ - Partenaires		1			24 132 \$
SUBVENTIONS À DES PROJETS DE RECHERCHE					
• Subventions à la recherche clinique			1	59 901 \$	
• Subventions à la recherche évaluative, épidémiologique et opérationnelle			2	92 402 \$	
• Subventions à l'émergence de la recherche évaluative pratiquée par les intervenants de première ligne			1	39 253 \$	
• Subventions à la recherche en santé mentale			6	224 587 \$	
• Programme conjoint de subventions de recherche en santé mentale FRSQ - CQRS			9	638 564 \$	
• Programme conjoint FRSQ-MSSS de subventions à la recherche appliquée sur les services de santé			1	25 000 \$	
• Programme conjoint FRSQ-ARQ (Association des radiologistes du Québec)			1		10 000 \$
• Programme conjoint FRSQ-Santé Québec			2	51 925 \$	
• Programme conjoint FRSQ-CCP (Conseil consultatif en pharmacologie)			2		86 600 \$
SUBVENTIONS D'INFRASTRUCTURE					
• Subventions à l'établissement de jeunes chercheurs			4	55 000 \$	
• Subventions d'infrastructure pour l'émergence de la recherche en établissement de santé			1	39 995 \$	
• Subventions à la formation d'équipes prioritaires			1	56 250 \$	
• Subventions aux réseaux provinciaux thématiques			1	750 000 \$	
TOTAL DES BOURSES ET SUBVENTIONS	7	37	32	3 803 624 \$	120 732 \$
				TOTAL=3 924 356 \$	

Figure 2
Méthodologie de recherche utilisée par les récipiendaires d'octrois du FRSQ liés à la santé mentale en 1998-1999 (3 174 356 \$)

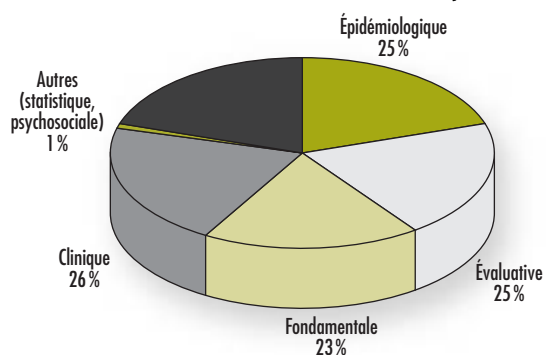
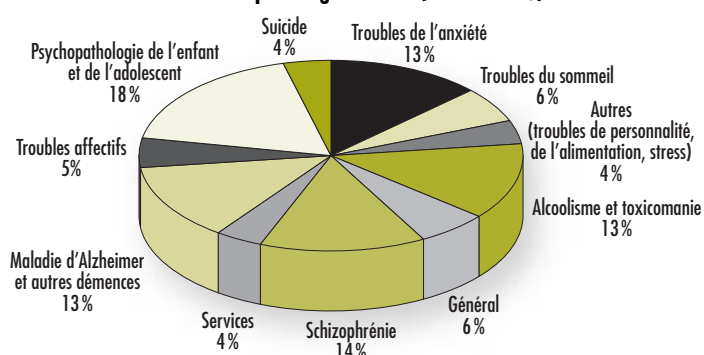


Figure 3
Distribution des octrois du FRSQ liés à la santé mentale en 1998-1999 selon la pathologie étudiée (3 174 356 \$)



évaluative avec 44% des octrois, suivie de la recherche épidémiologique et clinique (32% et 24% des octrois respectivement).

Enfin, les octrois du FRSQ liés à la santé mentale en 1998-1999 sont consacrés à étudier diverses pathologies selon la distribution présentée à la **figure 3**. Ainsi, les psychopathologies de l'enfant et de l'adolescent (troubles du développement, du comportement, troubles psychosociaux, etc.), la schizophrénie, l'alcoolisme et la toxicomanie, la maladie d'Alzheimer et autres démences de même que les troubles de l'anxiété sont les maladies les plus étudiées par les récipiendaires du FRSQ et auxquelles sont alloués de 13% à 18% des octrois.

LA RECHERCHE EN SANTÉ MENTALE DANS LES CENTRES DE RECHERCHE DU FRSQ

En 1998-1999, le FRSQ soutient la recherche dans cinq centres hospitaliers universitaires (CHU), douze centres affiliés universitaires (CAU) et un groupe de recherche. Plus de 25 millions de dollars incluant les budgets de développement, d'infrastructure et de recherche clinique, contribuent à l'établissement et à la consolidation des bases de la recherche à l'intérieur de ces centres.

Tous ces centres de recherche doivent établir un suivi rigoureux des études effectuées dans leur site pour, entre autres, déterminer leur budget provenant du FRSQ. À partir de ces données, nous avons pu établir qu'entre juillet 1996 et juin 1998, une moyenne annuelle de près de 17 millions de dollars a été obtenue par les centres de recherche pour effectuer des études liées à la santé mentale. La distribution de ces 17 millions de dollars entre les différents centres de recherche présentée au **tableau 2** permet de constater

Tableau 2
Moyenne annuelle des bourses et des subventions obtenues entre 1996-1998* par les centres de recherche du FRSQ auprès d'organismes subventionnaires avec comités de pairs et consacrées à des projets liés à la santé mentale

CENTRES DE RECHERCHE	OCTROIS LIÉS À LA SANTÉ MENTALE**
CAU	
Hôpital Douglas	3 526 734 \$
Centre de recherche Fernand-Seguin	3 156 717 \$
Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard	1 160 936 \$
Institut de recherches Lady Davis	1 109 061 \$
Institut universitaire de gériatrie de Montréal	1 073 654 \$
Hôpital du Sacré-Coeur	845 308 \$
CHA de Québec	364 116 \$
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke	316 142 \$
Institut de cardiologie de Montréal	260 850 \$
Hôpital Maisonnette-Rosemont	130 204 \$
CHU	
CUSM	3 185 763 \$
CHUQ	1 019 528 \$
Hôpital Sainte-Justine	330 764 \$
CHUM	190 891 \$
CUSE	36 365 \$
GROUPE	
GRIS	117 362 \$
TOTAL	16 824 394 \$

* période entre le 01-07-96 et le 30-06-98

** certaines données peuvent être manquantes

CHUM: Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CHUQ: Centre hospitalier universitaire de Québec

CUSE: Centre universitaire de santé de l'Estrie

CUSM: Centre universitaire de santé de McGill

GRIS: Groupe de recherche interdisciplinaire en santé

CHA: Centres hospitaliers affiliés

que 7 d'entre eux ont recueilli plus de 1 million de dollars d'octrois liés à des projets en santé mentale. Mentionnons que parmi ceux-ci, trois CAU ont des missions exclusivement orientées vers la recherche en santé mentale et les neurosciences et qu'ils ont obtenu 7,8 millions de dollars ou 47% des octrois comptabilisés ici. Il s'agit du Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, du Centre de recherche Fernand-Seguin et du Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard.

Tel que mentionné précédemment concernant les octrois du

FRSQ, les études liées à la santé mentale et effectuées dans les centres de recherche font appel à plusieurs méthodologies (**figure 4**). La recherche fondamentale en santé mentale est particulièrement présente au Centre de recherche de l'Hôpital Douglas, au CUSM et au CHUQ où elle représente de 51% à 65% des octrois. De son côté, le Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard se distingue par une forte concentration de recherches cliniques et épidémiologiques puisqu'il leur consacre 87% de ses octrois liés à la santé mentale (notons que de

Figure 4
Méthodologie des projets liés à la santé mentale dans les centres de recherche du FRSQ
(16 824 394 \$)

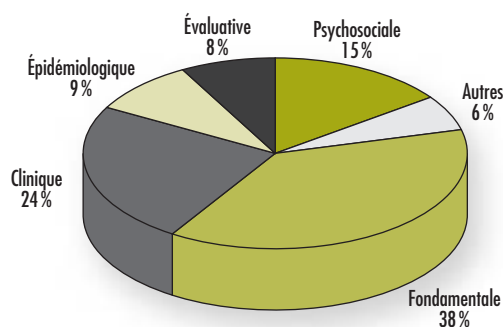


Figure 5
Principales maladies liées à la santé mentale étudiées dans les centres de recherche du FRSQ
(16 824 394 \$)

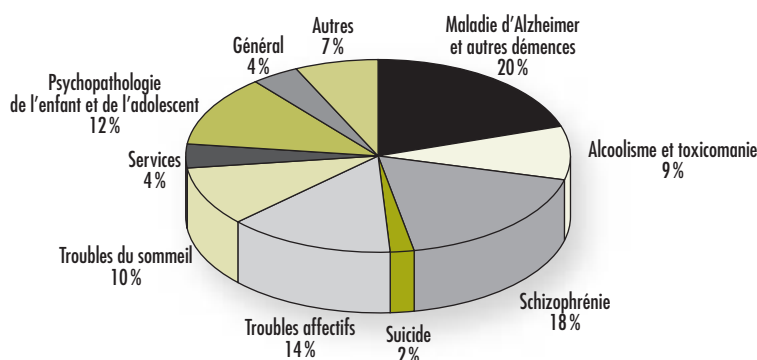
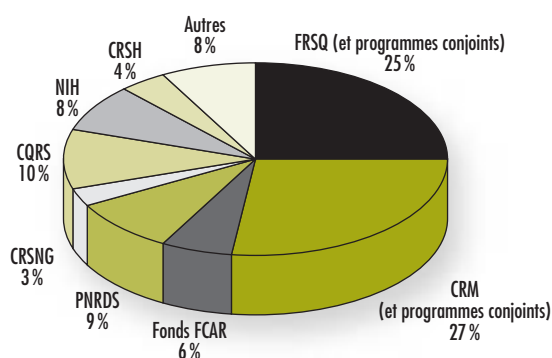


Figure 6
Répartition des octrois liés à la santé mentale selon la source de financement dans les centres de recherche du FRSQ
(16 824 394 \$)



nombreuses études fondamentales en neurosciences n'ont pas été considérées ici étant donnée notre définition de départ de la notion de santé mentale), alors que le Centre de

recherche Fernand-Seguin effectue principalement des études cliniques, évaluatives et psychosociales.

Tel que présenté à la **figure 5**, les principales pathologies liées à la

santé mentale et étudiées dans les centres de recherche du FRSQ sont la maladie d'Alzheimer et autres démences (20% des octrois), la schizophrénie (18%) et les troubles affectifs (14%). La maladie d'Alzheimer et les autres démences font l'objet de plusieurs études à l'Hôpital Douglas et à l'Institut Lady Davis où elles représentent respectivement 52% et 68% des octrois de ces centres liés à la santé mentale. Les deux instituts universitaires de gériatrie (Montréal et Sherbrooke) s'intéressent également beaucoup à ce type de maladie. Au Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard, 46% des octrois liés à la santé mentale sont consacrés à des recherches sur la schizophrénie, qui représente aussi la principale pathologie étudiée au CUSM (34% des octrois en santé mentale). Le suicide est presque exclusivement étudié au Centre de recherche Fernand-Seguin, qui s'intéresse également aux problèmes d'alcoolisme et de toxicomanie, aux psychopathologies de l'enfant et de l'adolescent, aux troubles affectifs et aux troubles anxieux. Enfin, la presque totalité des octrois liés à la santé mentale du l'Hôpital du Sacré-Cœur (97%) sont consacrés à l'étude des troubles du sommeil.

À la **figure 6**, on constate que le financement des recherches en santé mentale effectuées dans les centres de recherche du FRSQ provient de deux sources principales, soit le CRM (Conseil de recherches médicales du Canada) et le FRSQ qui ensemble, représentent 54% des octrois considérés. Mentionnons que le soutien du CRM est particulièrement important au Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard, à l'Hôpital du Sacré-Cœur et au CUSM où il finance de 40% à 64% des octrois obtenus pour des études en santé mentale. ▣

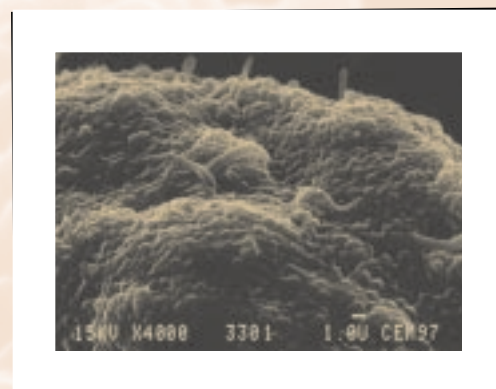
Prothèses dentaires et biofilms microbiens : une **LIAISON DANGEREUSE ?**

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

À la surface des conduites d'égout, dans le lit des rivières, sur les lentilles cornéennes, sur les prothèses dentaires, les biofilms sont omniprésents: c'est là le contexte naturel de la vie des microorganismes. Véritables consortiums microbiens, les biofilms sont formés d'un agencement complexe de bactéries et de levures enrobées d'une volumineuse matrice de polysaccharides. L'architecture des biofilms assure une coopération optimale entre les microorganismes pour la colonisation d'une niche écologique particulière et les protège contre les agressions extérieures, augmentant ainsi leur résistance au stress, dont les antibiotiques et désinfectants usuels. Les microorganismes vivent généralement en harmonie avec l'hôte, on parle alors de biofilms «sains» ou commensaux. Mais il arrive que cet équilibre se rompe et l'infection se déclenche. Pourquoi et comment les biofilms passent-ils soudain de l'état

de commensal à celui de pathogène ?

Voilà la question à laquelle tente de répondre l'équipe composée de Noëlla Deslauriers, Luc Trahan, Michel Frenette et Jean-Paul Goulet, de la Faculté de médecine dentaire de l'Université Laval, Yves Bourbonnais et Mahmoud Rouabhia, de l'Université Laval et Jean Barbeau de la Faculté de médecine dentaire de l'Université de Montréal, en collaboration avec deux chercheurs de l'Université de Genève.



Un biofilm est un véritable consortium microbien. Il est formé d'un agencement complexe de bactéries et de levures enrobées d'une volumineuse matrice de polysaccharides.

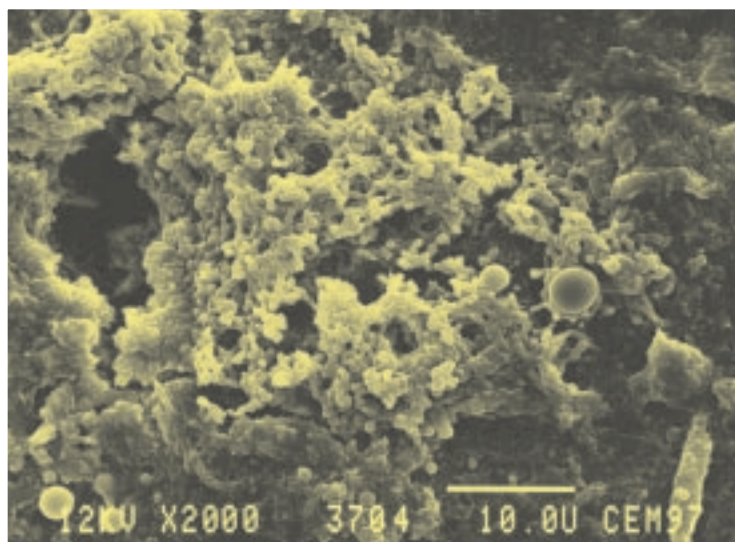
Quelques-uns des membres de l'équipe soutenue par le FRSQ depuis 1998-1999: Mahmoud Rouabhia, Yves Bourbonnais, Noëlla Deslauriers, Jean Barbeau et Jean-Paul Goulet.



Pour aborder cette question, les chercheurs de l'équipe ont choisi comme modèle les biofilms qui se développent à la surface des prothèses dentaires. Lorsqu'ils acquièrent le statut de pathogène, les biofilms prothétiques causent des stomatites, le plus souvent associées à *Candida albicans*. L'importance de ces infections est telle que bon nombre d'individus se voient forcés d'interrompre le port de leurs prothèses, avec les conséquences diverses qui en découlent. Ce problème est très répandu au Québec en raison de son taux élevé d'édentés, le plus important au Canada.

Pour percer les mystères des biofilms et comprendre leur dynamique, il est essentiel de les étudier dans leur environnement naturel: une tâche très complexe. En effet, il serait beaucoup plus simple d'isoler les espèces microbiennes, de les identifier et de les étudier chacune dans leur éprouvette ou sur leur plat de Pétri; mais ce serait faire abstraction du monde complexe d'interactions tissées entre les différents microorganismes et avec leur milieu. À l'état naturel, les microorganismes existent en communautés complexes ancrées sur des surfaces humides; des recherches récentes indiquent d'ailleurs que leur physiologie s'adapte à l'infini au contexte des biofilms. L'étude des biofilms dans leur milieu naturel (*in situ*) constitue une grande originalité de ce projet. Ensemble, les chercheurs s'y attaquent à l'aide de sondes moléculaires, métaboliques et immunologiques; ils font même appel à la mécanique des fluides, en collaboration avec deux ingénieurs de la Faculté des Sciences et de Génie de l'Université Laval.

Pour étudier les biofilms *in situ*, l'équipe a mis au point une technique pour générer des biofilms prothétiques *in vivo*, qui consiste à insérer à l'intérieur de la prothèse trois ou quatre petits disques d'acry-



lique de 300 microns d'épaisseur et de 3 millimètres de diamètre que l'on retire ensuite après un laps de temps variant de quelques heures à une semaine. Des échantillons sont prélevés chez près de 300 volontaires grâce à la collaboration de cliniciens québécois et suisses. Comme ces disques collecteurs sont implantés dans les prothèses de patients sains et de patients atteints de stomatite, dont l'histoire clinique est documentée à l'aide d'une grille élaborée par le docteur Goulet, l'équipe peut ainsi établir des parallèles entre le degré de sévérité de la stomatite, les habitudes de vie (hygiène, tabagisme, etc.) et les particularités biochimiques et microbiologiques des biofilms.

STRUCTURE ET FONCTION DES BIOFILMS

L'architecture des biofilms constitue en elle-même un facteur de virulence: il faut donc étudier leur composition, leur développement et leur fonctionnement afin d'en déduire un profil de virulence. Ce travail né-

cessite des études au microscope photonique, électronique, confocal et à fluorescence où les biofilms sont découpés selon différents plans. La microscopie électronique (à transmission et à balayage) révèle l'architecture fine des biofilms, l'agencement des microcolonies, les interactions microbiennes, les modes d'attachement au substrat et aux autres microbes ainsi que sur la structure tridimensionnelle de la surface des biofilms en développement. Les études fonctionnelles sont réalisées à l'aide de diverses sondes, certaines d'entre elles appliquées sur les biofilms immédiatement après leur prélèvement, d'autres après congélation et découpage au cryostat des échantillons. Les chercheurs veulent ainsi découvrir les conditions locales d'aérobiose, les divers environnements de pH ainsi que les micro-zones de stress pour *C. albicans* dans ces biofilms.

Les données recueillies jusqu'à présent montrent que la colonisation de la prothèse est extrêmement rapide: après deux heures en bouche, on note déjà la présence de bactéries comme *Streptococcus mutans* et

S. salivarius, ce dernier d'ailleurs jamais retrouvé dans la plaque dentaire. Les chercheurs ont observé la présence de *C. albicans* dans ces biofilms; ils analysent plus particulièrement la présence de ses différentes formes (levure, mycélium ou chlamydo-spores) et étudient la relation entre ces formes, l'arrangement des bactéries et l'hétérogénéité des microenvironnements. La transition entre ces différentes formes pourrait être reliée au pouvoir pathogène du *Candida* puisque les différentes formes expriment plusieurs types de protéinases.

Les chercheurs ont été surpris de découvrir la présence de cellules épithéliales à l'intérieur des biofilms, contrairement à la plaque dentaire qui n'en contient pas. À cet égard, les conditions «écologiques» des biofilms situés à l'interface entre la prothèse et la muqueuse du palais sont très particulières: c'est un milieu clos où le flot salivaire y est très lent, où l'anaérobiose risque de s'installer rapidement et où abondent les microzones de stress. Les chercheurs s'interrogent sur l'impact de ces cellules épithéliales, qui pourraient jouer un rôle de support en plus de constituer une source de nourriture ou d'inducteur de protéinases pour les microorganismes. Autre résultat intéressant: les biofilms se forment beaucoup plus rapidement chez les personnes qui souffrent d'une stomatite et leur renouvellement (*turn over*) est plus rapide. Il semble donc qu'un cercle vicieux s'amorce lors de l'inflammation du palais causée par un biofilm pathogène, la stomatite en développement encourageant le maintien de celui-ci.

UN MODÈLE DE BIOFILM

À l'aide des données recueillies, les chercheurs tenteront ensuite de

reconstruire divers modèles de biofilms prothétiques au laboratoire afin de disséquer les mécanismes pathogènes à l'œuvre, lesquels peuvent difficilement être testés en intervenant *in vivo*. Les chercheurs réaliseront des modélisations *in vitro*, où des variables précises seront isolées pour les modifier dans des conditions contrôlées. L'équipe doit tenir compte d'une foule de paramètres, y compris, par exemple, la vitesse à laquelle circule la salive entre la prothèse et le palais, ce qui détermine la conformation de la matrice de polysaccharides. D'une part, l'établissement de communautés microbiennes en biofilms sur des supports d'acrylique sera effectué *in vitro* à partir de cultures en chemostat. D'autre part, l'activité pro-inflammatoire des biofilms sera testée sur des équivalents épithéliaux en mesurant l'induction de synthèse des médiateurs épithéliaux de l'inflammation par ces disques modélisés ou directement les disques collecteurs obtenus *in vivo*. La découverte de chaque nouvel élément *in vivo* oblige l'équipe à modifier les paramètres de la modélisation. Par exemple, la découverte imprévue de cellules épithéliales à l'intérieur des biofilms a forcé les chercheurs à revoir la génération de biofilms *in vitro* et à y intégrer cette nouvelle donnée.

Une fois que les chercheurs auront compris les phénomènes régissant le passage d'un biofilm sain à un biofilm pathogène, c'est-à-dire dès qu'ils auront compris les prédictors de ce passage, ils pourront prévenir ce passage et contrôler, sans l'éliminer, le biofilm pathogène. La prévention pourrait ainsi reposer sur le prétraitement des

matériaux prothétiques avec des molécules bioactives alors que la modulation de l'adhérence ou de la croissance de bactéries ciblées servirait à favoriser le maintien d'un biofilm sain. L'utilisation de nouveaux désinfectants à action synergique, couplée à de faibles courants électriques sera également testée pour éradiquer périodiquement le biofilm.

Une connaissance approfondie des biofilms prothétiques sains et pathogènes devrait permettre de prédire les états de risques, d'instaurer une prévention rigoureuse, de permettre un diagnostic précoce et d'adopter un traitement approprié aux stomatites. Les résultats de ces travaux pourraient s'appliquer dans le cas d'infections reliées à d'autres types de prothèses ainsi qu'à d'autres types d'infections puisque les biofilms formés sur les biomatériaux ou sur les muqueuses sont impliqués dans la plupart des infections. Ce type particulier de recherche est rendu possible grâce à la collaboration d'expertises variées, dont la synergie issue du rapprochement des chercheurs fondamentalistes et des cliniciens.

Pour information :

Noëlla Deslauriers, Ph.D.

Tél. (418) 656-2131, poste 2067

noella.deslauriers@greb.ulaval.ca

