

## Mieux comprendre le diabète : sur les traces des cellules *bêta*

Peu de gens connaissent l'existence des cellules *bêta*; le Dr Vincent Poitout du CRCHUM en est pourtant un éminent spécialiste. Ces cellules détiennent peut-être la clé pour prévenir et traiter de manière innovatrice le diabète de type 2, ce diabète qui concerne 90 % des diabétiques et selon l'OMS touchait pas moins de 171 millions de personnes en 2000. D'ici 2030, l'OMS estime que ce nombre pourrait même augmenter à 366 millions ! Importantes les recherches fondamentales du chercheur ? Disons vitales !

➔ Par Marie-Josée Richard

### DISTINGUER LE DIABÈTE DE TYPE 1 ET CELUI DE TYPE 2

Le diabète de type 1 touche surtout les enfants et les jeunes adultes et est caractérisé par une carence en insuline; cette hormone est essentielle pour que les cellules du corps puissent utiliser le sucre présent dans le sang. Le diabète de type 2, jusqu'à récemment, apparaissait avec l'âge mais touche de plus en plus les jeunes en raison de l'augmentation de l'obésité chez les enfants et les adolescents. Cette forme de diabète a une composante génétique plus marquée que le diabète type 1 et est favorisée par une mauvaise hygiène de vie (nourriture riche en gras et en glucides, sédentarité, etc.). Le diabète de type 2 peut parfois être maîtrisé en adoptant un mode de vie plus sain, mais la prise quotidienne de médicaments est souvent requise.

« Au cours des dix dernières années, peu de traitements novateurs ont été développés contre le diabète de type 2. L'arsenal thérapeutique n'est pas assez efficace; voici pourquoi il faut mettre au point des médicaments plus actifs et moins dangereux » indique le Dr Poitout, titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur le diabète et la fonction de la cellule *bêta*-pancréatique. Et les recherches du scientifique y participent activement. L'Association canadienne du diabète vient

justement de lui décerner le prix du jeune scientifique *Great-West Live, London Life et Canada Life*.

### VERS DES TRAITEMENTS PLUS PERFORMANTS

Un des axes de travail du chercheur : mieux comprendre les mécanismes de régulation de la sécrétion d'insuline. Il s'intéresse entre autres choses au récepteur d'acides gras GPR40; il est celui qui enverra le signal aux cellules *bêta*, chargées de produire de l'insuline. Une cible pertinente ? À n'en point douter. C'est que 30 % des médicaments actuels sont orientés vers les récepteurs de protéines de cette famille.

« Ce récepteur a une propriété qui le rend très attrayant comme cible thérapeutique potentielle : lorsqu'il reconnaît les acides gras dans le sang, il envoie un message aux cellules *bêta* du pancréas pour déclencher la production de l'insuline, mais uniquement quand le taux de glucose est élevé. C'est l'un des mécanismes qui permet de maintenir la glycémie du corps humain dans une gamme très étroite. Notre défi est de contribuer à mettre au point des molécules qui activeraient le récepteur au moment opportun » révèle le Dr Poitout.

Les découvertes du chercheur étant du domaine public, peuvent être consultées par les entreprises pharmaceutiques, leur donnant des



Dr Vincent Poitout

pistes pour développer de nouvelles générations de médicaments. « Ces compagnies nous mandatent aussi pour mettre au point des modèles d'approche ou tester de nouvelles molécules ». Par exemple, Merck Frosst a versé au chercheur un fonds de 60 000 \$ en 2007 pour développer un projet de recherche sur la cellule *bêta*.

« Nous devons poursuivre nos travaux pour créer un continuum à partir de la recherche fondamentale. Notre véritable expertise est de générer des connaissances; celle du secteur privé, c'est de

➔ Suite à la page 4

## Réparer les cœurs brisés

Parfois le temps suffit pour les cœurs brisés par peine d'amour. Mais lorsque qu'il s'agit d'un cœur malade, on doit se tourner vers la chirurgie. Rien n'assure toutefois que le cœur affecté se rétablisse complètement car une partie des cellules cardiaques privées d'oxygène meurent lors de l'accident cardiovasculaire.

Une équipe du CRCHUM parraine deux recherches cliniques visant à utiliser les propres cellules souches des patients pour aider le muscle cardiaque à récupérer sa capacité à pomper efficacement le sang dans tout le corps. Le milieu scientifique international suit avec intérêt ce programme clinique de thérapie cellulaire susceptible de révolutionner le monde de la cardiologie.

### MISER SUR L'AUTOGUÉRISON

Le Dr Nicolas Noiseux, chirurgien cardiaque, et le Dr Samer Mansour, cardiologue, misent sur la fabuleuse capacité des cellules souches à se métamorphoser en autant de cellules particulières dont notre organisme a besoin pour se réparer. Après un infarctus, la moelle osseuse des patients se mobilise spontanément d'urgence pour produire et libérer des cellules souches pour remplacer une partie des cellules cardiaques détruites. Mais cela ne suffit pas à restaurer intégralement les dommages causés.

Le projet de recherche en cours consiste à stimuler ce processus spontané d'autoguérison en injectant des millions de cellules souches dans les tissus cardiaques des patients victimes d'accidents ou de maladies cardiaques. Cette approche inédite - une première en Amérique du Nord - intéresse au plus haut point les chercheurs dont ceux de l'Hôpital général de Toronto qui se sont joints à ce projet de recherche novateur.

### INTERVENIR APRÈS UN PREMIER INFARCTUS

Les patients aptes à participer à la première recherche débutée en 2007 doivent répondre à des critères cliniques très précis. Ils doivent avoir subi un premier infarctus et avoir une seule artère obstruée. Ils doivent avoir subi avec succès le traitement d'urgence consistant à installer une endoprothèse dans l'artère atteinte. Ils doivent aussi faire partie du tiers de ces patients qui ne retrouveront pas la pleine capacité de leur muscle cardiaque, malgré le succès technique de l'intervention percutanée. Les patients sélectionnés devront ensuite consentir au prélèvement de leurs propres cellules souches dans un intervalle de trois à sept jours après l'infarctus. Après une sélection des cellules souches performantes au laboratoire de thérapie cellulaire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, ces cellules seront injectées dans l'artère malade quelques heures plus tard.

Actuellement, 21 patients participent à cette recherche qui peut encore accueillir 19 autres

candidats. « Le CHUM offre la possibilité à des patients de l'ensemble de la grande région de Montréal et des régions périphériques de participer à cette étude randomisée qui leur offre une chance sur deux de recevoir des cellules souches en plus des traitements chirurgicaux de pointe : c'est une belle occasion d'offrir à ces patients de bénéficier de traitements alternatifs prometteurs » témoigne le Dr Noiseux.

### INTERVENIR SUR DES CŒURS TRÈS MALADES

Présentement, une deuxième recherche clinique démarre et elle vise les patients en attente d'une chirurgie de pontages coronariens. Encore ici, les critères de sélection sont rigoureux : les patients doivent présenter deux ou trois artères malades et un ancien infarctus datant de plus de deux semaines. À

**Le Dr Noiseux, chirurgien cardiaque, et le Dr Mansour, cardiologue, misent sur la fabuleuse capacité des cellules souches à se métamorphoser en autant de cellules particulières dont notre organisme a besoin pour se réparer.**



Dr Nicolas Noiseux et Dr Samer Mansour

l'échographie, la paresse du muscle cardiaque doit être évidente. Dans ce cas, il est sûr que le patient ne pourra récupérer complètement même si le pontage est réussi. Leurs propres cellules souches seront directement injectées dans le muscle cardiaque en même temps que sera fait le pontage. Pour cette recherche, 20 patients seront recrutés au Québec et autant en Ontario. « Voir la même expérience clinique réalisée dans deux grands centres de recherche cardiovasculaire simultanément est certes garant de la fiabilité des résultats à venir » confirme le Dr Mansour.

Si l'injection *in situ* de cellules souches parvenait à restaurer définitivement le fonctionnement normal du cœur après les chirurgies

d'urgence, ce traitement relativement simple et peu coûteux pourrait s'avérer des plus profitables pour les patients et pour toute la société. Actuellement, pour aider le cœur à mieux fonctionner après les chirurgies, les patients ont recours à un vaste cocktail de médicaments qui ont toutefois des limites. Le recours au défibrillateur peut s'imposer aussi quand le cœur ne suffit plus à la tâche. Et quand rien ne va plus, le dernier recours est la transplantation cardiaque, une solution pour le moins incertaine. Au Québec, on retrouve des milliers d'insuffisants cardiaques alors qu'il se fait seulement une trentaine de greffes par année. Compte tenu de ces enjeux majeurs, le recours aux solutions s'inspirant des mécanismes biologiques de réparation spontanée de notre organisme est donc porteur de beaucoup d'espoirs.

### GROUPE DE RECHERCHE EN THÉRAPIE CELLULAIRE

Au CRCHUM, les deux médecins chercheurs peuvent compter sur une équipe multidisciplinaire composée de plusieurs chercheurs œuvrant en périphérie de la cardiologie. Ils ont tissé un excellent réseau de collaborations avec de nombreux spécialistes du CHUM, le Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et de l'Hôpital général de Toronto. Ils participent ainsi directement à l'importante plateforme de recherche et d'enseignement du CRCHUM ainsi qu'au centre cardiovasculaire majeur de l'Hôtel-Dieu. Avec tous ces ingrédients-clés, la mise sur pied d'un futur Groupe de recherche en thérapie cellulaire pour le traitement des maladies cardiovasculaires du CRCHUM ne saurait tarder. ■

# « Héroïne, c'est ma femme et ma vie » Vers un traitement contre la dépendance

Le chanteur populaire américain Lou Reed a composé ces paroles dans les années 60.

Or, la réalité qu'il décrivait demeure toujours. En effet, les personnes dépendantes des opioïdes représentent une population de 60 à 90 000 individus au Canada.

➔ Par Dalila Benhaberou-Brun

Les coûts associés à leur dépendance se montent à 950 millions de dollars annuellement. Mais comment briser cette dépendance, surtout dans le cas des héroïnomanes réfractaires aux programmes conventionnels ? C'est à cette question que s'attardent les recherches de la D<sup>re</sup> Suzanne Brissette du CRCHUM dans le cadre du projet NAOMI.

## QU'EST-CE QUE LE PROJET NAOMI ?

Financé par les Instituts de recherche en santé du Canada, NAOMI (*North American Opiate Medication Initiative*) constitue une première nord-américaine en ce qui concerne l'efficacité du traitement des héroïnomanes réfractaires aux traitements conventionnels. Deux centres prenaient part au projet NAOMI, commencé en 2005 : Vancouver et Montréal. Deux cent cinquante et un patients ont été traités soit avec de la méthadone par voie orale, soit avec de la diacétylmorphine (ingrédient actif de l'héroïne) injectable. Après un an, les héroïnomanes ayant reçu des injections de diacétylmorphine avaient diminué leur consommation de drogues illicites, amélioré leur état de santé général et commettaient moins d'actes criminels que ceux qui avaient pris de la méthadone. Ces résultats très probants ouvrent ainsi une nouvelle voie pour les héroïnomanes jusque-là réfractaires aux tentatives de traitement. De tous les travaux qui ont été menés sur le sujet, seules les conclusions de NAOMI ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine*.

## ENJEUX ÉCONOMIQUES, SANITAIRES ET SOCIAUX

« Ne pas traiter un héroïnomanes coûte environ 45 000 dollars par an et par personne alors que sa prise en charge pourrait faire économiser près de 15 000 dollars par an et par personne selon les études européennes. Les analyses coûts-bénéfices de NAOMI sont en cours », affirme la D<sup>re</sup> Brissette. Les principales dépenses sont affectées au système judiciaire, puisque les toxicomanes doivent souvent commettre des actes criminels (vol à l'étalage, prostitution, etc.) pour

se procurer leurs substances. Viennent ensuite les frais en santé et en services sociaux.

La dépendance constitue le dernier stade dans la sévérité de la condition d'une personne qui consomme des opioïdes. Le traitement recommandé est la substitution à la méthadone. Malheureusement, ce traitement ne peut convenir à tous et environ 30 % des personnes n'y répondront pas. C'est le cas des participants de NAOMI, qui avaient fait en moyenne une dizaine de tentatives de traitement pour leur toxicomanie, dont trois de substitution à la méthadone. Un deuxième projet, SALOME, visera encore ces mêmes personnes réfractaires.

## APRÈS NAOMI, SALOME

(*Study to Assess Longer-term Opioid Medication Effectiveness*)

La D<sup>re</sup> Brissette attend beaucoup de cette deuxième phase parce que nous devons trouver des traitements efficaces pour ces toxicomanes qui sont marginalisés et ne sont pas intégrés au réseau. Trois cent cinquante patients seront randomisés à double insu. Le premier groupe recevra de la diacétylmorphine et le second de l'hydromorphone (mieux connu sous Dilaudid), sous forme injectable. Après six mois de traitement, les deux groupes seront à nouveau randomisés. La moitié de chaque groupe poursuivra le traitement par injection et l'autre recevra la forme orale de la médication.

Les hypothèses consistent à vérifier si le Dilaudid s'avère aussi efficace que la diacétylmorphine et à évaluer la possibilité de transférer vers des formes orales après une stabilisation de quelques mois sous forme injectable.

## LE TRAITEMENT DE LA DERNIÈRE CHANCE

« Le projet SALOME constitue une occasion unique d'améliorer le traitement de la dernière chance pour les héroïnomanes. Mais il faut un financement additionnel pour démarrer le projet », commente la D<sup>re</sup> Brissette. La clinique où ont lieu les traitements est située au CRAN

(Centre de recherche et d'aide aux narcomanes), partenaire du projet NAOMI et fonctionnera 12 heures par jour, sept jours sur sept. L'équipe, formée de plusieurs infirmières, d'un travailleur social, d'un éducateur, d'un coordonnateur et de médecins, pourra accueillir environ 85 patients par un an et l'équipe de recherche opérera un suivi de près de 2 ans. La dépendance à l'héroïne constitue une condition grave et chronique. Outre les coûts directement associés à la consumma-



D<sup>re</sup> Suzanne Brissette

tion de drogues illicites, il convient de rappeler ceux entraînés par les complications de maladies telles que l'hépatite C ou encore l'infection au VIH et les multiples infections (endocardite, arthrite septique, etc.). Ces pathologies, tout aussi lourdes à prendre en charge par la société, sont en général mieux maîtrisées lorsque la personne suit un traitement contre sa dépendance, d'où l'importance de s'occuper de cette partie de la population.

Le but de la phase SALOME est justement de développer des approches efficaces et novatrices pour soigner les héroïnomanes, trop souvent laissés pour compte. Par le fait même, le projet vise également à minimiser les conséquences néfastes pour la société en générale. ■

# Le SIDA et le mystère des progresseurs lents

Même s'il n'existe pas encore de cure pour le SIDA, des bonds considérables au cours des vingt dernières années ont fait qu'il est possible d'améliorer la qualité de vie des patients traités avec les nouveaux médicaments antirétroviraux. Or, le virus continue de faire des victimes.

En 2007, le SIDA a tué 2,1 millions de personnes sur les 33 millions de personnes atteintes dans le monde, parmi lesquelles on compte 330 000 enfants de moins de 15 ans. Au Canada, 55 000 personnes sont infectées. S'il n'est pas traité, le VIH détruit complètement le système immunitaire de 99 % des personnes séropositives dans un horizon de sept à huit ans en moyenne. Toutefois, un fier bataillon de 1 % de résistants arrive à combattre naturellement ce virus, sans aucun traitement ni médicament. Comment expliquer ce mystère ?

## UN MODÈLE VIVANT DE RÉUSSITE

C'est ce que cherche à élucider la D<sup>re</sup> Cécile Tremblay, chercheuse au CRCHUM et titulaire de la Chaire de recherche Pfizer sur le VIH/SIDA de l'Université de Montréal. Elle dirige une vaste recherche pancanadienne<sup>1</sup> sur le groupe très restreint de personnes qualifiées de « progresseurs lents » en raison de leur étonnante capacité à ralentir l'évolution de la maladie sur de très longues périodes. Et ce, sans potion magique d'aucun druide !

Alors où est le secret ? Comment fonctionnent les mécanismes de défense virale de ces personnes ? Qu'est-ce qui explique l'efficacité stupéfiante de leur réponse immunitaire ? Quelle sorte d'anticorps développent-ils pour neutraliser systématiquement l'infection ? Y a-t-il des corrélations entre le type de virus et la nature des réactions biologiques naturelles ? Tout au cours de l'étude d'une durée de cinq ans, la recherche vise à établir des liens entre l'évolution du système immunitaire de ces progresseurs lents et leurs caractéristiques cliniques, démographiques, sociales et comportementales. Toutes ces questions permettront peut-être d'en apprendre plus sur la remarquable performance immunitaire des stratégies de défense développées par une personne infectée sur cent. « Cela nous permettra peut-être d'identifier des éléments inédits pour un éventuel vaccin ou encore de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques » espère la D<sup>re</sup> Tremblay.

## UNE RESSOURCE PRÉCIEUSE

Les progresseurs lents étant très rares, la D<sup>re</sup> Tremblay est reconnaissante d'avoir pu compter sur la collaboration de plusieurs co-chercheurs cliniciens, au Québec et dans l'ensemble du Canada, afin de regrouper un nombre suffisant de participants à l'étude. « C'est vraiment un effort collectif où tous les chercheurs collaborent à un objectif commun dans un esprit de collégialité », reconnaît-elle. Les personnes ayant accepté de participer à l'étude ont donné leur accord pour que des prélèvements soient effectués à tous les six mois pendant la durée de l'étude et que



D<sup>re</sup> Cécile Tremblay

des données soient recueillies notamment sur le fonctionnement du système immunitaire, l'évolution du virus, l'analyse du génome, la progression clinique et les habitudes de vie. « Tous ces participants sont des partenaires de premier plan et on ne soulignera jamais assez l'importance fondamentale de leur contribution pour faire avancer nos connaissances » insiste la D<sup>re</sup> Tremblay. Les échantillons prélevés seront conservés dans une banque de spécimen qui pourra être utilisée pour des projets de recherche fondamentale sur la progression clinique du VIH, entre autres.

## UNE HISTOIRE À SUIVRE

Arrivera-t-on bientôt à déjouer la résistance des diverses formes de virus du SIDA ? Tous les chercheurs à l'œuvre dans la recherche sur les progresseurs lents y croient et ont consenti des efforts considérables pour lever le voile sur le mystère de ces combattants naturels qui résistent aux attaques répétées d'une redoutable artillerie de virus ? Le projet mené par la D<sup>re</sup> Tremblay est maintenant en cours et les prochains mois verront des découvertes intéressantes. ■

<sup>1</sup> Cette recherche bénéficiera d'une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour un montant de près d'un million de dollars répartis sur cinq ans.

→ Suite de la page 1

créer de nouveaux médicaments. Dans le combat contre le diabète, les secteurs public et privé doivent travailler vraiment en synergie » estime le D<sup>r</sup> Poitout.

## VERS UNE SOCIÉTÉ EN SANTÉ

Le D<sup>r</sup> Poitout s'intéresse également à la pathogénèse du diabète de type 2. Pathoquoi ? Il s'agit d'une branche de la science qui étudie l'apparition des maladies. « En connaissant mieux l'histoire naturelle du diabète de type 2, on pourra mettre sur pied des stratégies de prévention plus efficaces. » précise le D<sup>r</sup> Poitout. « Il faut savoir qu'une prévention ciblée peut diminuer de moitié le nombre de personnes atteintes de diabète; c'est considérable ! ».

Avec le taux d'obésité qui augmente à une vitesse fulgurante, la situation devient très inquiétante. Chez les personnes obèses, l'excès chronique d'acides gras et de nutriments dans le sang a un effet toxique sur les cellules qui secrètent de l'insuline. Après un temps, le corps produit non seulement moins d'insuline, mais le système devient peu à peu résistant à cette hormone. On est alors à risque de devenir un diabétique de type 2.

Rappelons que les patients diabétiques courent davantage de risques d'être atteints d'une maladie cardiaque, d'hypertension et d'hypercholestérolémie; un diabète mal maîtrisé peut aussi mener à des troubles rénaux, la cécité, des lésions nerveuses et vasculaires et des difficultés à combattre les infections.

Les recherches menées dans le laboratoire du D<sup>r</sup> Poitout peuvent donc avoir un impact sur la qualité ainsi que l'espérance de vie de millions de personnes dans le monde et réduire le nombre de personnes hospitalisées ou traitées, tout en contribuant à la création de meilleurs médicaments. Comme quoi, une société gagne vraiment à investir dans la recherche fondamentale. ■

## EXCELLENCE ■ INNOVATION ■ VALORISATION

Recherche CRCHUM est publié quatre fois par année par le CRCHUM — Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Rédacteur en chef : Richard Ashby ■ Réalisation graphique : Production multimédia du CHUM

Photographies : Production multimédia du CHUM

Rédaction : Dalila Benhabrou-Brun, Liliane Besner, Francine Cartier, Mireille Chalifour, Ovid Da Silva, Marie-Josée Richard

Abonnement gratuit (copie papier et/ou PDF) : info.crchum@sss.gouv.qc.ca

Correspondance Recherche CRCHUM, Bureau d'aide à la recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal Hôtel-Dieu, Pavillon Masson, 8-113, 3850, rue Saint-Urbain, Montréal (Québec) Canada H2W 1T7

Dépôt légal 2009 ■ Bibliothèque nationale du Québec ■ Bibliothèque nationale du Canada ■ ISSN 1918-5936  
Reproduction autorisée avec mention obligatoire de la source.

www.crchum.qc.ca