Février 2006, Volume 1, Numéro 2

THE BEAT

UN RECUEIL D'INFORMATION SUR L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ D'OTTAWA

FAITS SAILLANTS

Depuis plus d'une dizaine d'années, l'ICUO travaille étroitement avec les ingénieurs-chercheurs de l'Université Carleton en vue de concevoir et d'améliorer les appareils médicaux destinés à la prévention, au diagnostic et au traitement des maladies cardiovasculaires.

(Recherche, mathématiques et génie, page 4)

« Une série de capteurs optiques pourront être programmés pour effectuer le balayage de la région thoracique suivant une trajectoire déterminée. Si la rupture d'un vaisseau sanguin passe inaperçue et que l'on referme la plaie, les conséquences seraient graves pour le patient. »

– Tofy Mussivand, chercheur d'avant-garde et directeur de la Division des appareils cardiovasculaires à l'Institut de cardiologie
(La robotique au service de la chirurgie, page 4)

« Tous les espoirs sont permis en ce qui concerne la régénération du cœur. Nous devons seulement approfondir notre compréhension de la biologie. Cela pourrait nous prendre cinq ans ou cela pourrait nous prendre quinze ans. Il est difficile de le savoir pour l'instant. »

– Dr Marc Ruel, directeur du Laboratoire de recherche en chirurgie cardiaque de l'ICUO
(Les audaces de la recherche : en route vers la médecine « Star Trek », page 5)

Selon les premières données, il est possible que l'ICUO ait été le premier centre au monde à exécuter un triple pontage coronarien avec minithoracotomie, contournant toutes les zones du cœur, y compris l'artère coronaire droite.

(L'équipe de l'ICUO fait reculer les limites de la chirurgie, page 6)

DANS CE NUMÉRO

P. 1-2 Résoudre un casse-tête sans modèle
P. 1-3 La recherche est synonyme de meilleurs soins aux patients
P. 3 Les gènes importent-ils vraiment?
P. 3 Offensive concertée contre les maladies du cœur
P. 4 Recherche, mathématiques et génie
P. 4 La robotique au service de la chirurgie
P. 5 Les audaces de la recherche : en route vers la médecine « Star Trek »
P. 6 L'équipe de l'ICUO fait reculer les limites de la chirurgie
P. 6 Une nouvelle étude pourrait mener à des traitements cardiaques novateurs

Le bulletin *The Beat* est publié neuf fois par année par l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO). Veuillez faire part de vos questions et de vos commentaires concernant le bulletin à Jacques Guerette, vice-président du Service des communications, en composant le (613) 761-4850 ou en écrivant à jguerette@ottawaheart.ca. Pour de plus amples renseignements, consultez notre site Web au www.ottawaheart.ca.

University of Ottawa Heart Institute
Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa

Alexandre Stewart mène des travaux de recherche qui examinent la transcription des codes génétiques responsables de l'apparition de la maladie du cœur.

Résoudre un casse-tête sans modèle

Une des plus récentes armes dans la lutte contre les maladies du cœur, première cause de mortalité en Amérique du Nord, prend la forme d'un modèle de souris reproduisant les caractéristiques des affections cardiaques. Cette souris est génétiquement modifiée pour présenter des battements de cœur irréguliers, ou arythmie, problème qui touche non seulement jusqu'à 10 % des personnes âgées de 65 ans et plus, mais qui survient aussi chez la moitié des patients qui subissent une opération du cœur.

Le modèle de souris a été créé par Alexandre Stewart, aujourd'hui chercheur principal au Centre canadien de génétique cardiovasculaire[MC] de l'ICUO. Dans le laboratoire de M. Stewart, situé au 3e étage, la souris fait l'objet d'examens poussés qui vont jusqu'à l'analyse de ses protéines. M. Stewart et son équipe visent à trouver les facteurs en cause dans l'apparition de l'arythmie ainsi que les façons de bloquer sa progression et, éventuellement, de l'inverser en explorant les plateformes de découverte en matière de médicaments pour l'élaboration de produits ciblant des gènes spécifiques.

Natif d'Ottawa, M. Stewart a été recruté par l'ICUO au début de 2005. Il était alors au service de l'Institut de médecine cardiovasculaire de l'Université de Pittsburgh, où il s'était taillé une réputation enviable dans les domaines de la biologie cellulaire et moléculaire et de la génétique humaine. M. Stewart est détenteur d'un doctorat en anatomie et biologie des organismes de l'Université de Chicago. L'ICUO lui a offert de venir au Canada afin d'y créer le nouveau laboratoire national voué à la génétique des maladies du cœur.

M. Stewart travaille sur les gènes et l'information codée qui circule entre les éléments de la machine cellulaire – de l'ADN aux protéines fonctionnelles. La plupart des gènes codent des protéines. L'étude de la transcription des codes génétiques aide les chercheurs à comprendre le rôle de la régulation ou de la maîtrise de certains gènes dans la formation des maladies. M. Stewart s'intéresse aux gènes associés aux affections cardiaques, en particulier à la régulation de la transcription, et cherche à identifier les gènes responsables des maladies coronariennes.

Le laboratoire de M. Stewart fait partie intégrante du Centre canadien de génétique cardiovasculaire[MC], inauguré en juin 2005,

(Suite à la page 2)

La recherche est synonyme de meilleurs soins aux patients

Commentaire du Dr Robert Roberts, président-directeur général de l'ICUO

Voici un numéro spécial du bulletin *The Beat*, entièrement consacré au thème de la recherche. Au fil des pages, vous aurez l'occasion d'en apprendre davantage sur les travaux de pointe que nous réalisons au quotidien dans le but de faire avancer la compréhension des causes et des effets des maladies du cœur, véritable source de motivation pour notre équipe, résolue à trouver des moyens de guérir ces maladies responsables du plus grand nombre de décès en Amérique du Nord.

Le présent numéro vous donnera un aperçu de la diversité des orientations et des objectifs de recherche qui sont poursuivis ici, à l'ICUO. Toutefois, avant d'explorer les méandres de la recherche à l'ICUO, il est nécessaire de répondre à une question essentielle.

Pourquoi la recherche en milieu clinique est-elle si importante? Pourquoi ne pas laisser à d'autres le soin de repousser les frontières du savoir scientifique et se contenter d'appliquer les nouvelles connaissances qui en découlent? La réponse réside dans notre engagement d'assurer des soins de la plus haute qualité à nos patients.

Nous sommes l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, ce qui signifie que nous ne sommes pas un hôpital régional. Pas plus que nous ne sommes un hôpital communautaire. Nous sommes un centre hospitalier universitaire. Et les centres hospitaliers universitaires ont, par définition, trois obligations : soins aux patients, enseignement et recherche. Cependant, au-delà de cette définition et de ces obligations, nous tirons une grande fierté d'être un centre de cardiologie de premier plan et de nous démarquer par l'excellence de nos soins aux patients.

Afin de pouvoir proposer à nos patients de la ville d'Ottawa, de la région de Champlain et d'ailleurs les traitements les plus avancés dès qu'ils sont disponibles, nous devons nous impliquer activement dans la recherche clinique et fondamentale. Et c'est ce que nous faisons.

Par exemple, plus de cinquante essais cliniques sont actuellement en cours à l'ICUO, ce qui permet à nos patients d'avoir accès aux médicaments les plus récents et les plus novateurs approuvés pour usage humain. Si ce n'était de ces études, nos patients seraient contraints

(Suite à la page 3)

(*Suite de Résoudre un casse-tête sans modèle*)

premier du genre au Canada et l'un des rares centres au monde qui se consacre à la génétique de la coronaropathie.

M. Stewart a sollicité et obtenu plus de 2 millions de dollars pour équiper son laboratoire des dernières technologies de séquençage des gènes et d'analyse de l'ADN ainsi que la technologie GeneChip™. Le défi a été facile à relever pour ce chercheur et professeur à l'enthousiasme contagieux, passionné par son travail qui consiste à élucider le mystère de la vie dans son essence même. Quelques mois seulement après son arrivée, M. Stewart s'était assuré le soutien des Instituts de recherche en santé du Canada, qui se sont engagés à lui verser 444 000 dollars sur quatre ans.

« Ma motivation est de découvrir pourquoi les maladies du cœur frappent certaines personnes plutôt que d'autres, précise M. Stewart. C'est comme essayer de résoudre un casse-tête sans modèle. Vous avez les pièces du casse-tête, mais vous n'avez pas la boîte sur laquelle figure l'image à reconstituer pour vous guider. Vous devez donc commencer par les côtés et continuer vers le centre. C'est la même chose ici, au laboratoire. »

Les apports de M. Stewart à la biologie des muscles cardiaque et squelettiques sont dignes de mention. On lui doit d'ailleurs l'identification de la famille des facteurs de transcription TEF-1, qui régulent l'expression de certains gènes impliqués dans le développement normal du muscle cardiaque. Les souris transgéniques de M. Stewart ont été conçues de façon à permettre la régulation de l'expression des gènes par l'intermédiaire du facteur de transcription RTEF-1, membre de la famille TEF. Les souris transgéniques fournissent depuis longtemps les outils nécessaires à l'étude des phénomènes biologiques et sont aujourd'hui utilisées pour l'identification des déterminants de l'activation et de l'inactivation de divers gènes.

M. Stewart prête une attention particulière à certaines voies de signalisation de l'adrénaline, ou voies de transduction du signal qui indique au cœur de battre plus fort et plus rapidement et même de se dilater quand l'organisme est soumis à un stress. Cela se produit naturellement lorsqu'une personne court le marathon ou qu'elle traverse une longue période d'angoisse pouvant provoquer une hypertension artérielle et d'autres problèmes de cœur. Toutefois, les gens sédentaires qui n'ont pas l'habitude de se livrer à des activités qui font travailler le cœur, pelleter l'entrée par exemple, présente des risques d'arythmie soudaine et de crise cardiaque.

« Les TEF existent en différentes variétés, signale M. Stewart. Il s'agit d'une famille multigénique dont l'un des quatre membres semble agir comme médiateur du signal. Après avoir trouvé où se situait la modification du signal sur la protéine, nous avons mis au point des souris surexprimant ce facteur de transcription à un niveau légèrement plus élevé que la normale. »

Le champ de recherche de M. Stewart va au-delà de la génétique de l'arythmie. « Je porte plusieurs chapeaux », confirme le chercheur, qui est aussi professeur adjoint au Département de médecine de l'Université d'Ottawa. Nommé conjointement au Département de biochimie, microbiologie et immunologie, il est également membre de la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université d'Ottawa. Par ses recherches novatrices, M. Stewart offre des possibilités uniques à ses étudiants des cycles supérieurs.

En outre, M. Stewart a été invité à prendre part à la coordination d'un important projet de recherche visant à examiner les différences génétiques entre les personnes souffrant de maladies coronariennes et celles qui n'en souffrent pas. L'étude pilote vient tout juste d'être lancée. Les chercheurs effectuent actuellement des démarches en vue de recruter 2 000 participants dans la région d'Ottawa, soit 1 000 sujets atteints et 1 000 sujets en santé. La Dre Ruth McPherson, directrice de la Clinique des lipides et du Laboratoire de recherche sur les lipides à l'ICUO, est la chercheuse principale de cette étude préliminaire, qui devrait être suivie d'un projet national de plus grande envergure portant sur un échantillon de 8 000 Canadiens.

« Nous cherchons à déterminer les gènes de susceptibilité aux maladies coronariennes », indique M. Stewart. La réponse pourrait venir d'un gène défectueux qui pourrait être localisé sur le génome humain et qui se retrouverait beaucoup plus souvent chez les patients atteints de maladies coronariennes que chez les personnes en bonne santé. « L'étude pilote nous aidera à identifier les cibles principales, ce qui nous permettra de circonscrire notre recherche, d'adapter nos méthodes d'analyse à l'étude de certains sites d'ADN et de restreindre le champ d'analyse de façon à révéler les différences génétiques. »

La contribution d'Alexandre Stewart dans le cadre de cette étude repose fortement sur la technologie. Le prélèvement dans chacun des groupes des échantillons sanguins nécessaires à l'examen de l'ADN n'est qu'un point de départ. L'ADN devra ensuite être extrait et purifié, puis les longs fragments d'ADN porteurs de l'information génétique codée seront analysés. Le Centre canadien de génétique cardiovasculaire[MC] est doté d'un appareil spécial, appelé Qiagen Biorobot MDx, qui est destiné au traitement des échantillons d'ADN. De plus, les chercheurs du laboratoire de M. Stewart bénéficient de la plus récente technologie des puces à ADN, qui fait appel à deux puces sur lesquelles sont déposées, de manière organisée, des milliers de séquences génétiques, ou longs fragments d'ADN contenant l'information génétique codée, au moyen de machines robotisées. L'ICUO a fait l'acquisition du système Affymetrix GeneChip™, qui permet d'analyser un nombre considérable de sondes et d'identifier les gènes. Les chercheurs peuvent ainsi déterminer les variations génétiques associées à certaines maladies. À l'aide de cet équipement dernier cri, ils peuvent observer simultanément l'activité de milliers de gènes. Les puces à ADN peuvent recevoir 250 000 sondes chacune et permettent l'identification de 500 000 marqueurs génétiques. Les progrès de la technologie des puces à ADN rendent possible pour les chercheurs la mise en évidence des profils d'expression génique.

« Chaque puce nous permet d'interroger le génome des patients sur une base individuelle et de constater si une séquence génétique donnée diffère entre le patient 1 et le patient 2, souligne M. Stewart. Nous utilisons une approche particulière avec l'objectif de dégager un profil spécifique. Après avoir identifié les gènes, nous les transférons dans des cellules en culture, puis nous essayons de définir le problème. »

Le but poursuivi est d'identifier les gènes défectueux qui peuvent prédisposer certaines personnes aux maladies coronariennes. « Beaucoup plus tard, nous tenterons d'établir si l'anomalie génétique identifiée déclenche la même maladie chez la souris que chez l'homme. »

Un autre axe de recherche de M. Stewart concerne les bases génétiques du développement du tissu musculaire. Il a identifié les facteurs de transcription qui interviennent dans la différenciation des cellules souches – cellules capables de donner naissance à tous les types cellulaires – en cellules musculaires squelettiques.

« Beaucoup de gènes exprimés dans le cœur le sont aussi dans les muscles squelettiques, note M. Stewart. Leurs programmes présentent de nombreuses similitudes. En déterminant les facteurs de transcription communs aux muscles cardiaque et squelettiques, nous croyons être en mesure de faire la lumière sur ce qui stimule la différenciation cellulaire », explique-t-il. Grâce à la compréhension des mécanismes cellulaires qui entrent en jeu dans la croissance du muscle cardiaque, les scientifiques pourraient un jour trouver un moyen de le reconstruire – rêve qui pourrait prendre des dizaines d'années avant de devenir réalité, met cependant en garde le chercheur.

Lorsqu'il considère la nature des travaux qui sont menés dans son laboratoire et la technologie de pointe dont il dispose, M. Stewart se dit qu'un nouveau pas est franchi vers l'avancement des connaissances médicales. « Ce n'est pas seulement nouveau, c'est révolutionnaire, et c'est pourquoi c'est tellement excitant, s'exclame-t-il. Être à l'avant-garde – et c'est le cas ici –, c'est comme se tenir sur le nez d'une fusée en voie de conquérir l'univers. »

« C'est comme essayer de résoudre un casse-tête sans modèle. Vous avez les pièces du casse-tête, mais vous n'avez pas la boîte sur laquelle figure l'image à reconstituer pour vous guider. »

- Chercheur principal, Centre canadien de génétique cardiovasculaire[MC], nomination en 2005
- Professeur adjoint, Département de médecine, Université d'Ottawa. Nommé conjointement au Département de biochimie, microbiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université d'Ottawa
- Ancien professeur adjoint, Département de physiologie et biologie cellulaire, Université de Pittsburgh
- Professeur adjoint de médecine, Division de cardiologie, Département de médecine et Institut de médecine cardiovasculaire, Université de Pittsburgh
- Doctorat en anatomie et biologie des organismes, Université de Chicago
- Boursier de recherches postdoctorales, Département d'anatomie et Institut de recherche cardiovasculaire, Université de Californie, San Francisco
- Champs d'intérêt : identification des gènes de prédisposition aux maladies du cœur, compréhension des mécanismes moléculaires des maladies du cœur par l'étude de cellules en culture et de souris transgéniques, compréhension du processus de différenciation myogénique en vue d'améliorer les thérapies basées sur les cellules souches pour le traitement des cardiomyopathies et des myopathies squelettiques

Pour permettre aux chercheurs de l'ICUO de découvrir de nouvelles façons de diminuer, voire d'éliminer l'arythmie cardiaque, la souris d'Alexandre Stewart a été génétiquement modifiée afin que celle-ci développe un battement de cœur irrégulier.

Les gènes importent-ils vraiment?

Il est connu que l'hérédité a une influence sur la santé. C'est pour déterminer l'importance de ce rôle qu'a été lancée une étude, reconnue mondialement, portant sur un échantillon de 120 familles québécoises dont l'arbre généalogique remonte à plus de 300 ans. Bon nombre de ces familles descendent directement des pionniers français venus s'établir au Canada. Les données généalogiques des familles, qui couvrent la période de 1680 à nos jours, ont été transférées sur ordinateur. Un groupe de chercheurs de cette étude canado-américaine de grande envergure travaille actuellement à la création d'une base de données génétiques qui pourrait ouvrir la voie à l'amélioration du diagnostic et du traitement de l'hypertension artérielle, affection qui touche environ cinq millions d'adultes canadiens.

Après avoir effectué des tests sur les 120 familles participantes, soit 900 personnes, les chercheurs ont pu mettre en évidence 46 régions chromosomiques spécifiques associées à l'hypertension artérielle et à ses conséquences sur le système cardiovasculaire. Cette étude, dirigée par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal, est menée en collaboration avec l'Université du Québec à Chicoutimi, l'École Polytechnique de Montréal, l'Université McGill et le MIT et bénéficie de la contribution précieuse du Collège médical du Wisconsin.

(Suite de La recherche est synonyme de meilleurs soins aux patients)

d'attendre au moins de cinq à sept ans avant de pouvoir en bénéficier.

L'ICUO a atteint la masse critique d'expertise et de ressources nécessaires pour mener des activités de recherche clinique et fondamentale. Il nous paraît inacceptable de penser que nous pouvons nous asseoir et attendre que d'autres agissent à notre place. Même si l'on admettait l'idée incongrue qu'il n'est pas de notre devoir de contribuer à la société en faisant progresser la science, cela ne changerait rien au fait qu'un long laps de temps s'écoulerait avant que nos patients puissent profiter des progrès de la recherche.

En résumé, on peut conclure que la recherche clinique et fondamentale est la voie la plus rapide et la plus efficace vers l'amélioration des soins cliniques, d'où son importance capitale. La recherche est synonyme de meilleurs soins aux patients.

Offensive concertée contre les maladies du cœur

À la manière d'un chasseur furtif, la cardiopathie peut frapper sournoisement et sans avertissement les hommes et les femmes sous la forme d'une crise cardiaque. Même les personnes âgées de moins de 65 ans chez qui aucun facteur de risque n'a été dépisté ou qui ne semblent pas présenter le profil typique de facteurs de risque associés, comme le tabagisme, le diabète ou l'hypercholestérolémie, peuvent être victimes de ce tueur silencieux.

Identifier les patients à haut risque et sélectionner la stratégie préventive appropriée peut s'avérer un véritable casse-tête pour les médecins. Une étude de plusieurs millions de dollars visant à établir les variations génétiques communes qui différencient les personnes saines de celles qui sont atteintes d'une maladie du cœur précoce est actuellement en cours à l'ICUO. « L'objectif poursuivi est d'améliorer notre capacité à prévenir et à traiter les affections du cœur », souligne la Dre Ruth McPherson, qui fait partie des chercheurs principaux de cette étude à l'ICUO. Directrice du Laboratoire de recherche sur les lipides, la Dre McPherson est également professeure au Département de médecine et au Département de biochimie de l'Université d'Ottawa. « Nous espérons par-dessus tout que cette étude mènera à l'élaboration de meilleurs tests sanguins pour prédire le risque de cardiopathie », précise-t-elle.

L'identification des patients qui devraient faire l'objet d'un traitement préventif constitue l'un des principaux défis dans la lutte contre les maladies du cœur. Prenons le cas d'une personne de 40 ans dont le taux de cholestérol se situe à la limite de la normale : devrait-on lui prescrire des médicaments ou tout simplement lui recommander de suivre un régime spécial ? « Si nous pouvions disposer d'autres options que de mesurer le taux de cholestérol et d'évaluer les facteurs de risque connus, nous pourrions être en mesure de cibler les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement préventif. »

Les travaux réalisés au cours des trois premières années de ce vaste projet coopératif ont déjà permis de trouver des variations génétiques différentes entre le groupe atteint et le groupe sain, comme le rapporte la Dre McPherson. La première étude a été menée en partenariat avec le Dr Jonathan Cohen, de l'École de médecine de l'Université Southwestern du Texas. Les résultats seront publiés sous peu.

> **« Si nous pouvions disposer d'autres options que de mesurer le taux de cholestérol et d'évaluer les facteurs de risque connus, nous pourrions être en mesure de cibler les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement préventif. »**
>
> *– Dre Ruth McPherson*

Maintenant associés au Centre canadien de génétique cardiovasculaire[MC] de l'ICUO, inauguré l'été dernier, la Dre McPherson et le Dr Roberts, président-directeur général de l'Institut de cardiologie, ont entrepris un projet de recherche de beaucoup plus grande envergure. Le Centre a fait l'acquisition de la nouvelle technologie GeneChip™, qui permet l'identification de 500 000 marqueurs génétiques sur l'ensemble du génome humain. « Jusqu'à présent, nous n'avons pu utiliser que 100 000 marqueurs génétiques, mentionne la Dre McPherson. La nouvelle technologie des puces à ADN est un outil très puissant, grâce auquel nous pourrons étudier davantage de marqueurs et augmenter considérablement la taille de l'échantillon. »

La population à l'étude est composée de 1 000 patients et patientes ayant reçu un diagnostic de maladie coronarienne précoce et de 1 000 personnes âgées en bonne santé. « L'étude s'élargit rapidement pour intégrer de plus en plus de sujets, et nous prévoyons le recrutement de plusieurs milliers de participants au cours des cinq prochaines années, indique la chercheuse. L'étude repose sur la comparaison des phénotypes extrêmes – caractérisant les patients chez qui une coronaropathie a été diagnostiquée à un âge précoce, c'est-à-dire avant 55 ans chez les hommes et avant 65 ans chez les femmes. Les personnes qui ont subi une angioplastie sont comprises dans cette catégorie. »

« Nous comparons le groupe de patients ayant reçu un diagnostic de maladie du cœur très précoce avec le groupe de sujets âgés en très bonne santé, en l'occurrence des personnes de plus de 70 ans qui n'ont jamais éprouvé la moindre douleur de type angineux, qui n'ont pas d'antécédents familiaux de maladies du cœur, bref qui ont toujours été en parfaite santé cardiaque. »

Les chercheurs s'intéressent aux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP), terme utilisé pour désigner les variations communes dans les séquences d'ADN ne touchant qu'un seul nucléotide. L'ADN, constitué d'une succession de nucléotides, contient toute l'information génétique qui fait de chacun d'entre nous un être unique. Les scientifiques croient que de nombreux SNP communs pourraient prédisposer des personnes à certaines maladies ou influencer leur réaction à certains médicaments. La recherche de l'ICUO explorera l'ensemble du génome, soit la totalité du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce, y compris les SNP se trouvant dans les régions codantes et non codantes de gènes connus et inconnus.

« Nous avons déjà réussi à mettre en évidence certains SNP communs, ou variantes génétiques communes, qui diffèrent entre les deux groupes », signale la Dre McPherson. L'approche utilisée dans la recherche génétique sur les maladies du cœur, tout comme sur les autres affections complexes, ne se compare pas à celle qui est employée par les chercheurs qui tentent d'isoler le gène responsable d'une maladie comme la fibrose kystique étant donné que les mutations communes impliquées dans la prédisposition aux maladies du cœur se produisent dans de nombreux gènes différents. Nous espérons pouvoir mettre au point un test sanguin, sur la base d'un certain nombre de marqueurs génétiques répartis sur l'ensemble du génome, qui permettra de prévoir les risques futurs de cardiopathie et, de ce fait, de mieux identifier les personnes vulnérables. »

Le recrutement des sujets de recherche – patients ayant des antécédents de maladie du cœur précoce et personnes âgées en bonne santé – se poursuit. Un site Web a été créé à cet effet (www.heartstudy.ca).

« Il s'agit d'un important domaine de recherche et nous bénéficions d'un soutien solide de l'ICUO. La recherche génétique est essentielle pour nous permettre de faire progresser notre compréhension des origines des maladies du cœur, d'améliorer leur prévention et leur traitement et d'ainsi nous attaquer plus efficacement à la principale cause de mortalité », conclut la Dre McPherson.

(Note de la rédaction : La présente édition du bulletin The Beat comprend un encart détaillant divers projets de recherche, dont celui-ci, pour lesquels des participants sont recherchés. Les personnes qui désirent prendre part à ce projet sont invitées à consulter l'encart pour obtenir toutes les coordonnées utiles.)

Recherche, mathématiques et génie

Quand on pense à la recherche en cardiologie, la première image qui nous vient à l'esprit est généralement celle de scientifiques en blouse blanche, armés de seringues et de microscopes. Or, de nouvelles technologies de pointe faisant appel à la modélisation mathématique, à l'informatique graphique et au traitement du signal s'imposent de plus en plus comme des munitions de premier choix pour les chercheurs médicaux. Il s'agit des mêmes outils de recherche et développement qui ont contribué à révolutionner le secteur des télécommunications, dont les progrès ont permis la production d'appareils de communication et d'informatique miniaturisés, d'une plus grande rapidité et de moindre coût.

Depuis plus d'une dizaine d'années, l'ICUO travaille étroitement avec les ingénieurs-chercheurs de l'Université Carleton en vue de concevoir et d'améliorer les appareils médicaux destinés à la prévention, au diagnostic et au traitement des maladies cardiovasculaires. La signature d'une lettre d'entente entre les deux établissements il y a douze ans est venue officialiser une association de longue date. En effet, les chercheurs du Département de génie mécanique et aérospatial de l'Université Carleton et l'Institut avaient déjà uni leurs efforts dans le cadre de recherches sur les dispositifs d'assistance ventriculaire utilisés pour rehausser l'efficacité de la technologie du cœur artificiel. Les chercheurs mènent leurs travaux en collaboration avec Tofy Mussivand, chercheur d'avant-garde et directeur de la Division des appareils cardiovasculaires à l'Institut de cardiologie.

« Quand l'Institut de cardiologie s'est proposé de mettre sur pied de nouveaux programmes de recherche novateurs, l'idée d'un partenariat avec l'Université Carleton s'est imposée tout naturellement. Les projets de l'Institut cadraient parfaitement avec les audacieuses initiatives de recherche de notre université », rapporte Feridun Hamdullahpur, vice-recteur à la recherche et aux affaires internationales à l'Université Carleton. « Nous avons déjà établi de nombreux programmes et continuons d'en créer de nouveaux dans le but d'assurer une plus large place aux applications médicales dans les programmes de sciences et de génie. » Soulignons entre autres le programme de génie biomédical offert conjointement avec l'Université d'Ottawa.

« Quand l'Institut de cardiologie s'est proposé de mettre sur pied de nouveaux programmes de recherche novateurs, l'idée d'un partenariat avec l'Université Carleton s'est imposée tout naturellement. Les projets de l'Institut cadraient parfaitement avec les audacieuses initiatives de recherche de notre université. »

– Feridun Hamdullahpur, vice-recteur à la recherche et aux affaires internationales à l'Université Carleton

Donald Russell est professeur agrégé au Département de génie mécanique et aérospatial de l'Université Carleton. Sa vaste expertise porte notamment sur la dynamique et la commande des cœurs artificiels. Au nombre de ses réalisations de recherche figure la création, en coopération avec l'Institut de cardiologie, d'une simulation de l'appareil circulatoire humain, fondée sur de nouveaux modèles mathématiques qui permettent d'évaluer différentes conceptions de cœurs artificiels et d'améliorer leurs dispositifs de commande.

« Afin de pouvoir maîtriser les mécanismes de commande du cœur artificiel, il est nécessaire de procéder à des essais sur ordinateur. C'est pourquoi nous avions besoin d'un modèle d'appareil cardiovasculaire, explique M. Russel. Il s'agit d'une simulation informatique reposant sur des représentations et des algorithmes mathématiques. Il suffira de fournir au système les paramètres de l'appareil cardiovasculaire et du cœur artificiel pour qu'il prédise comment ils interagiront. »

Les chercheurs en traitement du signal du Département de génie informatique et des systèmes de l'Université Carleton collaborent également avec l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. Des outils de traitement du signal sont utilisés pour traiter les images et les vidéos de façon à accroître l'exactitude du diagnostic. Citons en exemple la tomographie cardiaque par émission de positons, qui permet de mesurer l'activité métabolique des cellules et qui aide à détecter les anomalies cardiaques. Les chercheurs appliqueront des modèles mathématiques en vue d'obtenir les images les plus claires et les mieux définies, ce qui contribuera à un meilleur diagnostic des affections cardiaques.

La robotique au service de la chirurgie

La technologie robotique de haute précision fait progressivement son entrée dans le domaine de la médecine pour libérer les équipes soignantes de certaines tâches fastidieuses et permettre aux chirurgiens de se concentrer sur le travail spécialisé plus complexe pour lequel ils sont hautement qualifiés et reconnus.

En collaboration avec l'Université Carleton, des chercheurs de l'ICUO se consacrent actuellement à la mise au point d'un système robotique qui servira à l'exploration de la cavité thoracique au cours des opérations à cœur ouvert et qui permettra de détecter une éventuelle rupture de vaisseaux sanguins grâce à des outils intelligents de traitement des images. Le système sera aussi en mesure de procéder automatiquement à la cautérisation. Le système robotique de vision artificielle autonome et d'assistance chirurgicale semi-autonome facilitera le travail des chirurgiens, qui doivent toujours demeurer à l'affût des signes d'hémorragie ou de rupture.

Une série de capteurs optiques pourront être programmés pour effectuer le balayage de la région thoracique suivant une trajectoire déterminée. Si la rupture d'un vaisseau sanguin passe inaperçue et que l'on referme la plaie, les conséquences seraient graves pour le patient, comme le signale Tofy Mussivand, chercheur d'avant-garde et directeur de la Division des appareils cardiovasculaires à l'Institut de cardiologie. M. Mussivand, qui détient des doctorats en génie médical et en sciences médicales de l'Université d'Akron et du Collège de médecine de l'Université Northeastern Ohio, est réputé pour ses travaux sur les cœurs artificiels, les dispositifs servant de pont à la transplantation et les appareils de chirurgie cardiaque. Il est titulaire de la Chaire des appareils médicaux de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, initiative conjointe de la Faculté de médecine et de la Faculté de génie de l'Université d'Ottawa.

Pour mener à bien ce projet, l'ICUO s'est adjoint de partenaires de recherche, dont l'Université Carleton. Les robots utilisés en salle d'opération ont peu à voir avec ceux que l'on retrouve sur les chaînes de montage des usines automobiles, comme l'indique John Hayes, professeur auxiliaire au Département de génie mécanique et aérospatial de l'Université Carleton. Ce type de technologie avancée combine systèmes intelligents, traitement numérique des images et techniques du génie mécanique et aérospatial. Dans le cadre de cette recherche coopérative, jusqu'à quatre chercheurs-ingénieurs de l'Université seront recrutés pour participer à la conception du prototype. M. Hayes possède une expertise particulière dans les systèmes d'étalonnage optique robotisés, qui s'inspirent davantage des technologies spatiales de pointe. « Par son caractère multidisciplinaire, ce projet donnera aux étudiants des cycles supérieurs l'occasion de travailler avec un large éventail de professionnels de la santé, allant des chirurgiens au personnel technique, et de bénéficier de ce fait de possibilités d'apprentissage uniques, souligne M. Hayes. Il est très rare qu'un ingénieur-mécanicien ait la chance de collaborer avec un chirurgien-cardiologue. »

« Le système aura recours à des outils intelligents de traitement numérique des images qui pourront également faire office de caméra et ainsi permettre la collecte, l'analyse et le stockage des données en vue d'une utilisation ultérieure », affirme M. Hayes. Le projet de recherche est financé en partie par Materials and Manufacturing Ontario, qui s'est engagé à verser 100 000 $ sur deux ans.

« Si les résultats sont positifs, on pourrait étendre l'application du système à d'autres interventions chirurgicales, précise M. Hayes. Lors d'une résection hépatique ou d'interventions de nature comparable, les fonctions de traitement des images permettraient de mettre en évidence un ensemble de contours bien défini. »

Tofy Mussivand, MSRC

- Membre de la Société royale du Canada
- Directeur, Division des appareils cardiovasculaires, ICUO
- Titulaire de la Chaire des appareils médicaux, ICUO
- Professeur, Département de chirurgie, Faculté de médecine, Université d'Ottawa, nommé conjointement à l'École d'ingénierie et de technologie de l'information, Université d'Ottawa
- Professeur auxiliaire, Département de génie mécanique et aérospatial, Université Carleton
- Champs d'intérêt : génie biomédical, appareils médicaux, cœur artificiel, génie clinique, patient virtuel (intervention médicale simulée), biotélémétrie, dynamique des liquides biologiques, appareils pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, transfert d'énergie à distance, télémédecine
- 10 brevets au Canada, aux États-Unis, en Europe et au Japon

Les audaces de la recherche : en route vers la médecine « Star Trek »

De nouvelles approches thérapeutiques pour réparer le cœur, comme l'autogreffe de cellules, la mobilisation des propres cellules souches du patient, voire l'utilisation d'une simple molécule, pourraient un jour sonner le glas des interventions chirurgicales cardiaques complexes. Il y a dix ans encore, la possibilité de reconstituer le tissu du cœur n'aurait même pas effleuré l'esprit des chercheurs. Or, les récents progrès de la science donnent aujourd'hui un nouvel espoir aux patients qui ont épuisé les recours thérapeutiques et qui sont menacés d'insuffisance cardiaque.

Le Dr Marc Ruel, directeur du Laboratoire de recherche en chirurgie cardiaque de l'ICUO, où il se consacre notamment à l'étude de méthodes novatrices pour augmenter le débit sanguin chez les patients dont le cœur est gravement endommagé, a les yeux tournés vers ce qu'il appelle la médecine « Star Trek ». Chirurgien-cardiologue, son domaine d'expertise est le pontage coronarien à effraction minimale et à cœur battant. Ses champs d'intérêt cliniques et de recherche se recoupent.

« Tout se tient », lance d'entrée de jeu le Dr Ruel, dont l'objectif principal est de trouver de nouvelles façons de traiter les maladies coronariennes. « La greffe cellulaire constitue la dernière percée… à ce jour, précise-t-il. Que peut-on proposer aux patients quand leurs artères sont en si mauvais état qu'un pontage coronarien n'est pas envisageable ou quand ils ont déjà subi trois ou quatre pontages ? Quelle option leur reste-t-il ? Nous cherchons à découvrir des façons de créer de nouvelles artères à partir des propres cellules souches du patient. »

Les cellules souches – cellules indifférenciées capables de donner naissance à de nombreux types cellulaires – extraites de l'échantillon de sang d'un patient pourraient en théorie être utilisées chez ce même patient pour stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et aider à réparer un cœur défaillant. Des résultats positifs ont été obtenus dans des études qui ont eu recours à des cellules médullaires présentant des caractéristiques comparables à celles des cellules souches dans le but d'améliorer la capacité de pompage du cœur. À l'ICUO, le Dr Ruel travaille sur des cellules souches issues d'échantillons sanguins.

« Deux choses sont certaines, dit-il. Premièrement, les espoirs de la recherche se concrétiseront. Et, deuxièmement, un jour viendra où des cellules du malade seront prélevées, idéalement dans le sang et non dans la moelle osseuse, et multipliées en laboratoire, et où il nous suffira de les réinjecter au patient pour qu'elles se rendent là où elles doivent agir; c'est alors que nous pourrons parler de véritable médecine "Star Trek". »

Dans le cadre d'expérimentations animales, on a déjà réussi à engendrer de nouveaux vaisseaux sanguins en se servant de cellules humaines, comme le souligne le Dr Ruel. Le chercheur vise également à résoudre la question cruciale de la survie des cellules transplantées, qui ont une courte durée de vie. « Environ 99 % des cellules meurent dès l'implantation. C'est comme un traumatisme mécanique ou un traumatisme spatial. Sans l'influence de cellules environnantes, elles ne savent pas comment se comporter. »

Il étudie en ce moment un gel spécial de biopolymère qui offrirait une protection efficace aux cellules dans les premiers jours suivant l'implantation et permettrait d'accroître leur survie et leur fonction. En outre, le Dr Ruel s'intéresse de près aux solutions de rechange au remplacement cellulaire. Des chercheurs examinent actuellement les éventuelles applications thérapeutiques d'autres molécules comme la L-sélectine. Molécule d'adhésion cellulaire, la L-sélectine participe à l'activation du système immunitaire en attirant les cellules des tissus et du sang faisant partie de la ligne de défense de l'organisme en cas d'agression.

« Peut-être que la voie à privilégier ne sera pas d'isoler des cellules, de les mettre en culture et de les réinjecter, signale le Dr Ruel. Peut-être que la solution viendra plutôt de l'injection d'une molécule spéciale qui restera dans la région du cœur et qui, pendant une période de quelques semaines, aura pour mission de recruter les cellules souches nécessaires à la réparation des tissus lésés. Peut-être est-ce de cette façon que la régénération se produira. »

Si la recherche à l'ICUO s'est concentrée sur la régénération des vaisseaux sanguins, des études menées ailleurs se sont penchées sur les possibilités de régénérer le muscle cardiaque. « La régénération des vaisseaux sanguins pourra très bientôt être réalisée chez les humains, se réjouit le Dr Ruel. Les études suggèrent que la régénération vasculaire est le premier mécanisme pour restaurer la fonction cardiaque en cas de nécrose d'une partie du myocarde. Le simple fait de régénérer les vaisseaux pourrait permettre de recruter suffisamment de cellules musculaires de la moelle osseuse et du sang pour obtenir la régénération du muscle cardiaque. Il nous suffit peut-être de poursuivre nos travaux sur les vaisseaux sanguins pour que tout se mette en place. »

Le Dr Ruel bénéficie d'un financement de recherche de 1 million de dollars en provenance de diverses sources, dont les Instituts de recherche en santé du Canada, la Fondation canadienne pour l'innovation et la Fondation des maladies du cœur.

« Tous les espoirs sont permis en ce qui concerne la régénération du cœur. Nous devons seulement approfondir notre compréhension de la biologie. Cela pourrait nous prendre cinq ans ou cela pourrait nous prendre quinze ans. Il est difficile de le savoir pour l'instant. »

« Deux choses sont certaines, dit-il. Premièrement, les espoirs de la recherche se concrétiseront. Et, deuxièmement, un jour viendra où des cellules du malade seront prélevées… c'est alors que nous pourrons parler de véritable médecine "Star Trek". »

– Dr Marc Ruel, directeur du Laboratoire de recherche en chirurgie cardiaque de l'ICUO

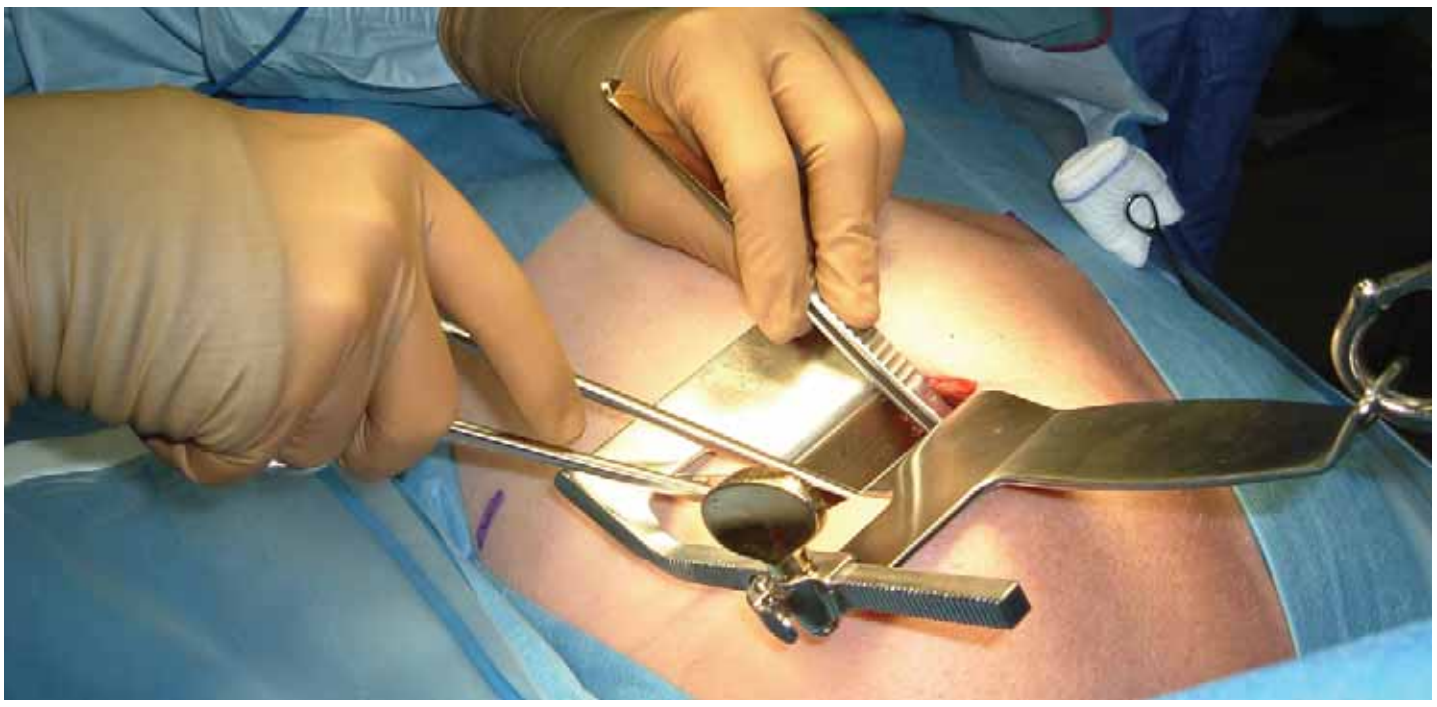
Dr Marc Ruel

« La véritable médecine "Star Trek" pour le traitement des maladies coronariennes n'aura rien à voir avec la mise au point d'une nouvelle endoprothèse ou avec le développement de la chirurgie robotisée. »

- Chirurgien-cardiologue
- Directeur du Laboratoire de recherche en chirurgie cardiaque, ICUO
- Professeur agrégé de chirurgie, Université d'Ottawa
- Nommé conjointement au Département de médecine cellulaire et moléculaire et au Département d'épidémiologie, Université d'Ottawa
- Membre de la Société canadienne de cardiologie, de la Société canadienne des chirurgiens cardiaques, de la Society of Thoracic Surgeons, du Cardiovascular Surgery Council de l'American Heart Association, de la North American Vascular Biology Organization et du Comité d'éthique pour la recherche sur des sujets humains de l'ICUO
- Champs d'intérêt : pontage coronarien à effraction minimale et à cœur battant, remplacement valvulaire aortique, transplantation cardiaque, recherche sur la greffe cellulaire, recherche moléculaire

L'équipe de l'ICUO fait reculer les limites de la chirurgie

Les chirurgiens-cardiologues de l'ICUO ont exécuté le premier triple pontage coronarien non effractif à cœur battant réalisé au Canada. La technique s'est avérée un tel succès que le patient de 65 ans aurait pu effectuer un travail physique vigoureux dans le mois qui a suivi l'intervention.



Les petites incisions, communément appelées « trous de serrure », font partie de l'approche révolutionnaire du pontage aortocoronarien. À ce jour, cette méthode est la technique la moins effractive dans ce domaine.

L'équipe chirurgicale a effectué cette opération en septembre 2005 et a réalisé au moins quatre interventions semblables depuis. Le pontage coronarien multiple avec minithoracotomie est une approche révolutionnaire du pontage aortocoronarien et, à ce jour, la technique chirurgicale la moins effractive développée dans le domaine. Pour effectuer le pontage aortocoronarien traditionnel, il faut sectionner le sternum afin d'ouvrir la cage thoracique où l'on pratique ensuite de multiples greffes de vaisseaux en bon état sur les artères pour contourner les vaisseaux bloqués et améliorer le flux sanguin vers le cœur. En Amérique du Nord, seuls quelques centres effectuent le pontage coronarien multiple avec minithoracotomie, qui nécessite un niveau de dextérité extrêmement élevé pour positionner le cœur avec des outils de précision créés à cette fin. Selon les premières données, il est possible que l'ICUO ait été le premier centre au monde à exécuter un triple pontage coronarien avec minithoracotomie, contournant toutes les zones du cœur, y compris l'artère coronaire droite.

Dans le cas du premier patient de l'ICUO, on a pratiqué des greffes sur trois artères principales. Le patient a reçu son congé au bout de quatre jours et l'on a surveillé étroitement sa progression. Un mois plus tard, son incision avait guéri suffisamment pour qu'il puisse commencer à soulever des objets plus lourds. « Il aurait pu retourner à un poste de travailleur de construction », a déclaré le Dr Marc Ruel, qui a dirigé l'équipe chirurgicale avec le Dr Harry Lapierre. « Les autres interventions ont donné des résultats identiques. »

L'ICUO a développé son programme de pontage coronarien à cœur battant sous la direction du chef de la Division de chirurgie cardiaque, le Dr Thierry Mesana. L'ICUO s'est axé sur les interventions novatrices moins effractives destinées à aider les patients à se rétablir plus vite, tout en réduisant le risque de complications. Le pontage coronarien traditionnel nécessite un cœur-poumon artificiel, appelé « pompe », qui pompe mécaniquement l'oxygène et les nutriments dans le corps pendant que le cœur est arrêté. Les progrès réalisés récemment dans les domaines des techniques chirurgicales et des appareils médicaux ont permis l'utilisation d'une autre méthode moins effractive, le pontage aortocoronarien sans pompe (PASP) ou à cœur battant.

« Le pontage multiple est la suite logique du PASP, a expliqué le Dr Ruel. En appliquant la procédure du pontage coronarien multiple avec minithoracotomie, le chirurgien peut contourner toutes les régions et se sert de ses mains, sans faire appel à un robot. C'est une technique difficile. Le pontage coronarien est une opération difficile au départ, mais la pratiquant tous les jours, les chirurgiens sont devenus des experts en la matière. Le degré de difficulté du PASP et la dextérité qu'il exige sont d'un niveau supérieur à celui du pontage coronarien. »

Avec le PASP, il faut couper le sternum afin d'ouvrir complètement la cage thoracique. Dans le cas du pontage coronarien multiple avec minithoracotomie, on fait une incision latérale – appelée minithoracotomie – sans couper le sternum ou fracturer une seule côte. Aux États-Unis, plusieurs programmes ont commencé à effectuer des pontages coronariens multiples avec minithoracotomie à l'aide d'un système robotisé. Selon le Dr Mesana, la robotique ne peut pas toujours résoudre les problèmes chirurgicaux complexes.

Outre la question du coût, le Dr Ruel précise qu'avec l'utilisation d'un système robotisé, la sélection des candidats à l'opération est plus rigoureuse. « Il faut que les vaisseaux coronaires soient relativement en bon état. Tandis que le pontage coronarien multiple avec minithoracotomie que nous réalisons nous permet de travailler avec des patients dont les vaisseaux coronaires comportent une grande difficulté. »

De l'avis du Dr Ruel, les chirurgiens canadiens sont bien placés pour acquérir une expertise dans ce domaine. Selon lui, cette opération est beaucoup plus difficile et présente des degrés exponentiels de complexité supérieurs au PASP qui dépasse le pontage coronarien traditionnel.

La technique du pontage coronarien multiple avec minithoracotomie pourrait, en théorie, être exécutée par n'importe quel chirurgien qui développe une expertise en PASP et est prêt à passer au niveau suivant. « L'intervention peut être réalisée entièrement par des mains humaines et ne requiert qu'une très petite incision – un "trou de serrure". C'est le summum de la chirurgie à travers un orifice. Elle peut être effectuée au complet avec vue directe à travers cette petite incision. Elle fait intervenir un dispositif qui déplace le cœur dans la poitrine pour immobiliser la zone du cœur à opérer sous l'orifice, à la vue du chirurgien. »

La technique fait essentiellement appel à un appareil de succion placé sur l'apex du cœur, qui permet au chirurgien de positionner l'apex sous l'incision. « C'est une intervention très astucieuse », a conclu le Dr Ruel.

Une nouvelle étude pourrait mener à des traitements cardiaques novateurs

Une étude internationale d'envergure a été lancée afin d'évaluer les effets d'une hormone du cœur appelée PNC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée aiguë. Adolfo de Bold, directeur du Laboratoire d'endocrinologie vasculaire de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO), a eu l'honneur de prononcer l'exposé d'ouverture de la réunion des chercheurs de cette étude commanditée par Ortho Biotech (Johnson & Johnson), événement tenu à Toronto, le 3 novembre 2005. Le Dr Haissam Haddad, directeur de la Clinique d'insuffisance cardiaque de l'ICUO, collabore également à l'étude et agit à titre de consultant en méthodologie. Taïwan, Singapour, la Corée et le Mexique comptent parmi les pays participant au projet.

Cette étude découle de la mise en évidence de la fonction endocrine du cœur, ou sa capacité à produire et à stocker des hormones régulant d'autres fonctions de l'organisme, par M. de Bold, dans les années 1980. La découverte de l'hormone FNA (facteur natriurétique auriculaire) et de son rôle régulateur par M. de Bold est saluée comme une percée révolutionnaire et a ouvert un nouveau chapitre dans l'histoire de la médecine. Le FNA maîtrise la tension artérielle, le volume sanguin et la croissance du cœur à de multiples niveaux. Par exemple, il stimule l'élimination du sodium par les reins et, de ce fait, abaisse la tension artérielle.

Depuis son identification il y a une vingtaine d'années, le FNA fait l'objet d'un intérêt soutenu de la part de la communauté scientifique internationale. En effet, plus de 10 000 articles de recherche fondamentale et clinique portant sur le FNA ont été publiés à ce jour dans le monde.

Plus récemment, une autre hormone régulatrice, connue sous le nom de PNC (peptide natriurétique cérébral), a été identifiée. Bien que cette hormone soit également fabriquée par le cerveau (où elle a été découverte), c'est le cœur qui la produit en plus grande quantité. Doté des mêmes propriétés pharmacologiques que le FNA, le PNC semble, en outre, intervenir dans le processus inflammatoire. La durée de vie du PNC est relativement courte, à l'instar du FNA. Les deux hormones se lient aux mêmes récepteurs et partagent le même mécanisme d'action.

L'étude en cours vise à explorer les similitudes – et les différences – entre le FNA et le PNC afin de contribuer à une meilleure compréhension du rôle du PNC dans la régulation des fonctions cardiaques et, ultimement, de permettre la mise au point d'un nouveau traitement de premier choix pour l'insuffisance cardiaque aiguë.