Volume 3, Numéro 3 2008

UNIVERSITY OF OTTAWA
HEART INSTITUTE
INSTITUT DE CARDIOLOGIE
DE L'UNIVERSITÉ D'OTTAWA

THE BEAT™

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

FAITS SAILLANTS

La compréhension des mécanismes qui régissent l'effet protecteur des œstrogènes sur les artères pourrait offrir un moyen de tirer pleinement profit de ses bienfaits, tout en évitant ses effets indésirables reconnus.

(Étude novatrice sur l'effet cardioprotecteur des œstrogènes, pages 1–3)

« C'est un grand honneur. Et j'en suis d'autant plus fier que l'hommage m'est rendu par mes collègues du monde entier. »

– Dr Robert Roberts, président-directeur général de l'ICUO (Un chef de file de l'ICUO de nouveau honoré par la communauté médicale internationale, page 3)

Il ne fait aucun doute que l'ICUO s'est doté d'un arsenal d'imagerie comme on en trouve peu dans le monde.

(Imagerie du petit animal : un monde de nouvelles possibilités, page 4)

Tant que l'usage clinique de la quantification du débit sanguin ne sera pas plus répandu, le marché restera trop petit pour assurer le développement de solutions commerciales. C'est là où FlowQuant intervient.

(FlowQuant : Automatiser la génération de données quantitatives sur le débit sanguin, page 5)

Certains tests sont mieux adaptés aux hommes qu'aux femmes, et vice versa.

(Les femmes et le diagnostic de la coronaropathie, page 6)

DANS CE NUMÉRO

P. 1–3 Étude novatrice sur l'effet cardioprotecteur des œstrogènes

P. 3 Un chirurgien de l'ICUO est élu président de la Société canadienne des chirurgiens cardiaques

P. 3 Un chef de file de l'ICUO de nouveau honoré par la communauté médicale internationale

P. 4 Imagerie du petit animal : un monde de nouvelles possibilités

P. 5 FlowQuant : Automatiser la génération de données quantitatives sur le débit sanguin

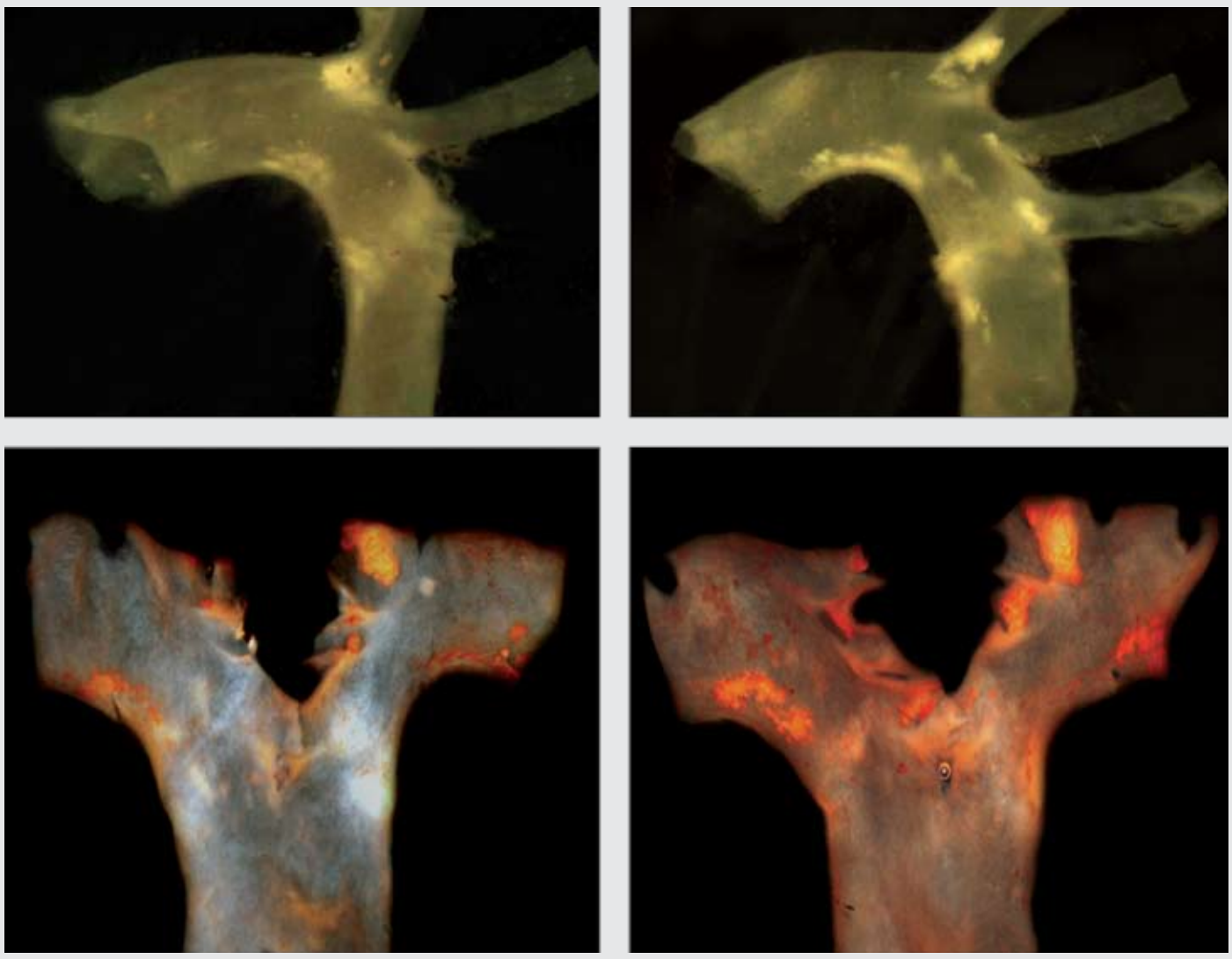
P. 6 Les femmes et le diagnostic de la coronaropathie

Le bulletin « The Beat » est publié 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 Guérette, vice-président du Service des communications, en composant le 613 761-4850 ou en écrivant à jguerette@ottawaheart.ca. Pour de plus amples renseignements sur l'ICUO, visitez le www.ottawaheart.ca.

© Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa 2008

« The Beat » est une marque de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa.

Étude novatrice sur l'effet cardioprotecteur des œstrogènes



Protéine HSP27 et athérosclérose de l'aorte : Des chercheurs de l'ICUO ont découvert qu'une protéine dont l'expression est induite par les œstrogènes inhibe le processus d'athérosclérose et prévient la coronaropathie. Ces images montrent les aortes de souris soumises à un régime riche en gras pendant un mois. L'étendue des lésions athéroscléreuses chez les souris génétiquement modifiées pour surexprimer la protéine HSP27 (à gauche, en haut et en bas) est 35 p. 100 moindre que chez les souris normales (à droite, en haut et en bas). Les lésions apparaissent en jaune pâle dans la rangée du haut et en orange vif dans la rangée du bas.

Il y a quelques années déjà, les chercheurs du Laboratoire de biologie vasculaire de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO) ont révélé qu'une protéine appelée HSP27 interagissait avec un récepteur des œstrogènes dans les vaisseaux sanguins. Cette découverte a servi de point de départ à une nouvelle étude majeure qui pourrait avoir levé le voile sur le mécanisme de l'effet cardioprotecteur des œstrogènes chez les femmes.

Comme outil thérapeutique, œstrogène a connu des hauts et des bas. Au début des années 1990, le traitement hormonal substitutif (THS) était considéré par beaucoup comme une solution-miracle à tous les risques et problèmes de santé qui touchent les femmes après la ménopause. Or, à partir de la fin des années 1990, une série d'importantes études cliniques ont commencé à remettre en question plusieurs des bienfaits supposés du THS. En particulier, les données ont montré que la réduction attendue des maladies du cœur ne s'était pas concrétisée. Plus préoccupante encore était l'augmentation des taux de cancer du sein, d'accident vasculaire cérébral et de caillots sanguins.

Conséquence de ces résultats alarmants, les œstrogènes ont perdu la cote et ne sont plus recommandées pour la prévention des maladies du cœur chez les femmes ménopausées. Mais le fait demeure que le risque de cardiopathie est plus faible chez les femmes que chez les hommes du même groupe d'âge avant la ménopause, mais équivalent ou supérieur à celui des hommes après la ménopause. Un facteur de protection lié aux œstrogènes pourrait expliquer cette situation. Mais qu'en est-il exactement?

Deux chercheurs de l'ICUO, Katey Rayner et Yong-Xiang Chen, pourraient bien avoir démasqué ce mystérieux « facteur X » et ainsi ouvert la voie à de nouvelles stratégies de prévention et de traitement.

C'est le « facteur X ». La compréhension des mécanismes qui régissent l'effet protecteur des œstrogènes sur les artères pourrait offrir un moyen de tirer pleinement profit de ses bienfaits, tout en évitant ses effets indésirables reconnus. Deux chercheurs de l'ICUO, Katey Rayner et Yong-Xiang Chen, pourraient bien avoir démasqué ce mystérieux « facteur X » et ainsi ouvert la voie à de nouvelles stratégies de prévention et de traitement.

Lorsque le Dr Ed O'Brien et son équipe de recherche du Laboratoire de biologie vasculaire, qui bénéficie d'un financement conjoint de la Fondation des maladies du cœur et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), ont mis en évidence le lien entre la protéine du choc thermique 27 (HSP27) et les œstrogènes, ils n'avaient aucune idée du rôle que jouait la protéine. Ils ont toutefois rapidement découvert que le taux de HSP27 était beaucoup moins élevé dans les artères et le sang des patients atteints de coronaropathie en comparaison avec les sujets sains. Cette constatation ainsi que les données similaires publiées peu après par un autre groupe de recherche les a convaincus de pousser plus avant leurs recherches. Ils ont donc trouvé une souche de souris génétiquement modifiée pour surexprimer HSP27, et se sont mis au travail.

La première étape était de vérifier s'il existait une relation réelle entre HSP27 et la coronaropathie, c'est-à-dire qui ne soit pas liée aux œstrogènes. Rayner et Chen ont soumis un groupe de souris transgéniques et un groupe témoin à un régime riche en gras. Au bout de quatre semaines de « malbouffe », toutes les souris présentaient des lésions d'athérosclérose au niveau de l'aorte. Cependant, l'étendue des lésions était 35 p. 100 moindre chez les femelles qui surexprimaient HSP27 que chez les autres souris, y compris les mâles qui surexprimaient

(Suite à la page 2)

(*Suite de Étude novatrice sur l'effet cardioprotecteur des œstrogènes*)

Les résultats ont confirmé que HSP27 se liait au récepteur scavenger et qu'il réduisait la captation des LDL par les macrophages, ce qui empêche la formation des cellules spumeuses. Ils ont aussi révélé que HSP27 modifiait la signalisation cellulaire pour diminuer l'inflammation.

également HSP27. Il était maintenant clair que HSP27 jouait un rôle quelconque dans la protection contre l'athérosclérose. Par ailleurs, les différences relevées entre les femelles et les mâles laissaient supposer une implication des œstrogènes.

Les chercheurs se sont ensuite intéressés au taux de HSP27 dans le sérum sanguin des souris. Les protéines du choc thermique (HSP) ont un rôle connu et bien compris. Aussi appelées « chaperons moléculaires », elles aident l'organisme à réagir adéquatement aux agressions. De la membrane cellulaire, les HSP protègent les autres protéines en cas d'agression comme une élévation de température en s'assurant qu'elles continuent à accomplir leurs fonctions, se replient correctement et préservent leur structure. Aucune raison biologique connue n'expliquait la présence de HSP27 dans le sang des souris. « Cette situation avait déjà été rapportée par d'autres, signale Rayner, mais personne ne s'était interrogé sur le comment et le pourquoi. »

Il s'est avéré que les souris femelles qui présentaient des lésions aortiques moins importantes avaient un taux sanguin de HSP27 beaucoup plus élevé que les autres souris. La corrélation était trop forte pour être le fruit du hasard. Les chercheurs étaient dans la bonne direction.

L'étape suivante consistait à déterminer comment la protéine s'était retrouvée dans la circulation sanguine. Les chercheurs ont exposé des cellules humaines macrophages, cellules du système immunitaire qui ont un rôle déterminant dans l'apparition de l'athérosclérose, aux œstrogènes et au cholestérol LDL. Ils ont constaté non seulement que l'hormone et le « mauvais » cholestérol avaient tous deux la propriété d'induire l'expression de HSP27, mais aussi que leur combinaison produisait un effet synergique qui augmentait sensiblement le taux d'expression.

Rayner et Chen avaient maintenant établi un lien entre HSP27 et les lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) et un régime riche en gras et avaient identifié les œstrogènes comme catalyseur. Il restait encore à caractériser l'action de la protéine une fois dans la circulation sanguine. Le récepteur scavenger était un bon candidat pour l'étude des interactions.

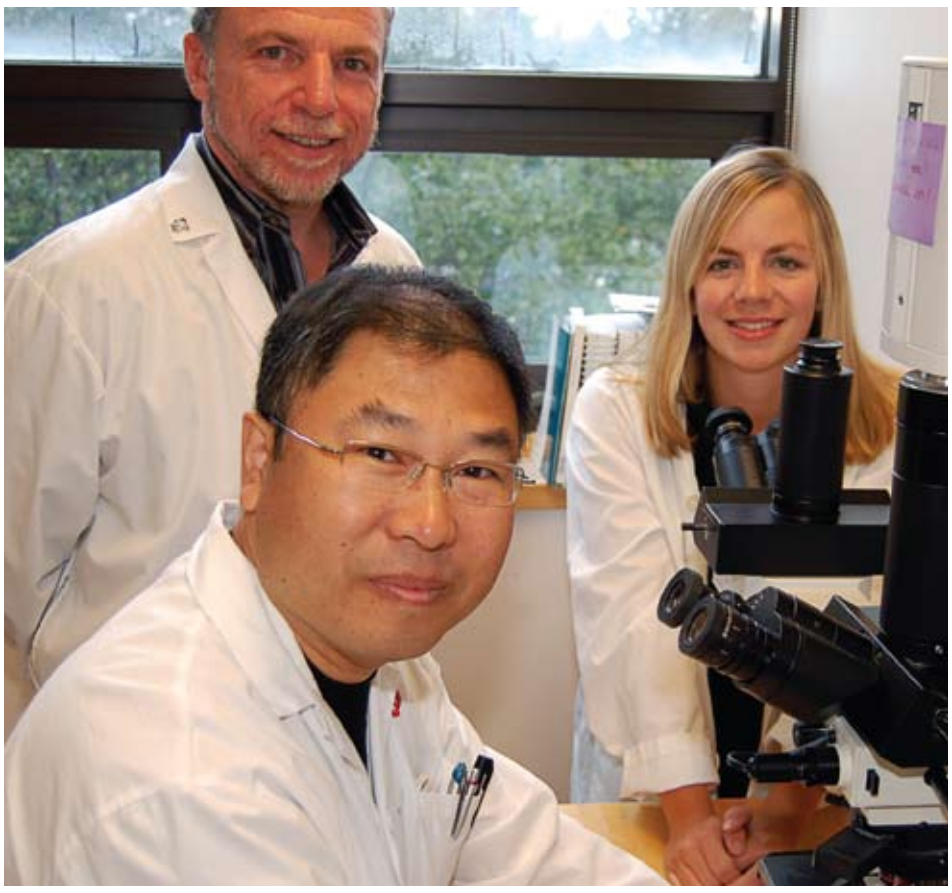
Lorsque les LDL s'accumulent dans la paroi des artères, le récepteur scavenger, dit « éboueur », capte et absorbe les LDL oxydées. Cela peut sembler une bonne nouvelle au premier abord, mais les choses sont plus complexes qu'il n'y paraît. Chargés de LDL, les macrophages, infiltrés dans la paroi vasculaire, se transforment en cellules spumeuses, qui sont à l'origine des stries graisseuses caractéristiques de l'athérosclérose. De plus, le phénomène engendre une réaction inflammatoire qui favorise la progression de la coronaropathie.

Les résultats ont confirmé que HSP27 se liait au récepteur scavenger et qu'il réduisait la captation des LDL par les macrophages, ce qui empêche la formation des cellules spumeuses. Ils ont aussi révélé que HSP27 modifiait la signalisation cellulaire pour diminuer l'inflammation.

La démarche méthodique de Rayner et Chen a permis d'établir le lien entre HSP27 et la coronaropathie, d'identifier la méthode d'activation (exposition aux œstrogènes et au cholestérol LDL) et de mettre en lumière le mécanisme par lequel la protéine inhibe le processus d'athérosclérose.

Une approche collaborative au sein du laboratoire et de l'ICUO a contribué à faire avancer la recherche sur plusieurs plans. « Les modèles animaux pour l'évaluation de l'atteinte aortique supposent beaucoup de temps, beaucoup d'effort et beaucoup d'expertise, souligne le Dr O'Brien. C'est un vrai défi, mais nous avons ici une équipe de champions qui peut tout faire. » Pratiquement tout le monde au laboratoire a participé à l'étude à un moment ou à un autre.

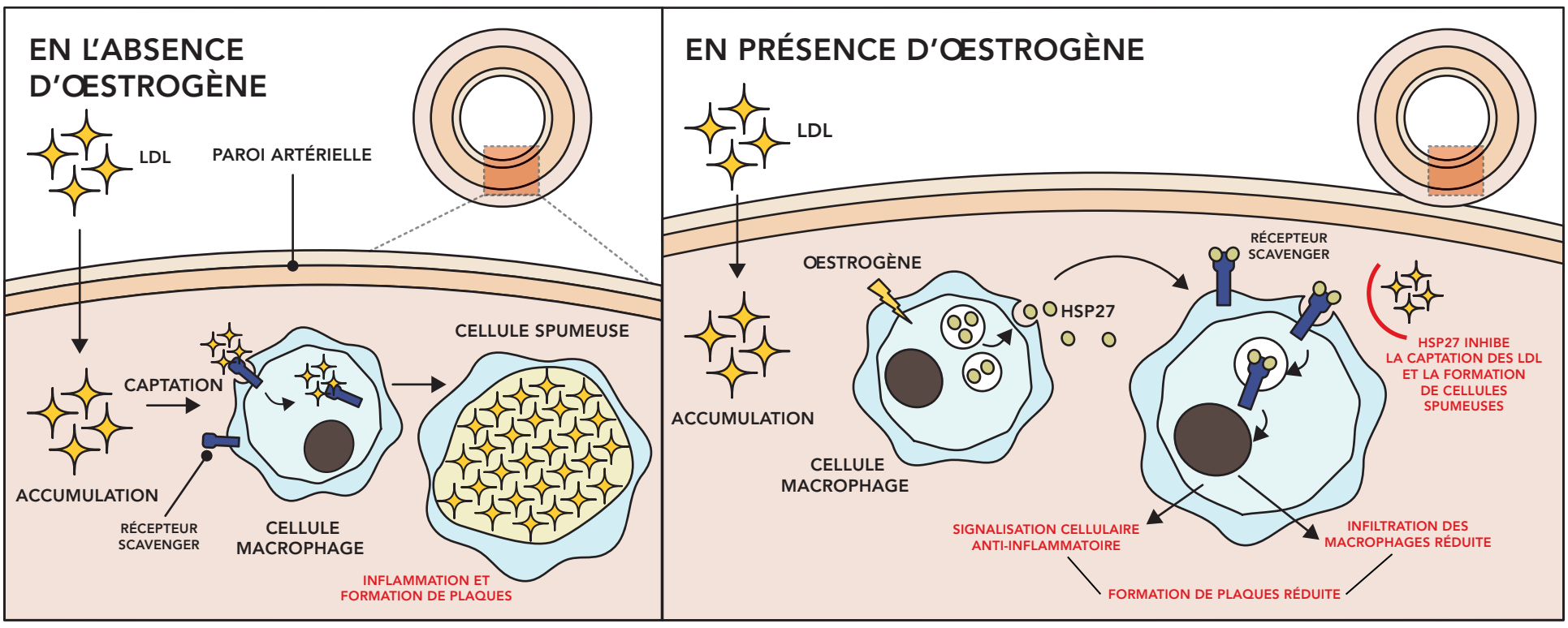
« Nos rapides progrès en recherche dépendent largement des nombreuses ressources disponibles à l'ICUO », ajoute Rayner. De l'analyse d'échantillons de sang de patients à l'établissement de profils d'expression génique à l'aide de la technologie des puces à ADN, le laboratoire étudie HSP27 selon une approche multidimensionnelle qui le place à l'avant-garde dans le domaine.



Étude novatrice sur l'effet cardioprotecteur des œstrogènes : Yong-Xiang Chen, le Dr Ed O'Brien et Katey Rayner (de gauche à droite, à partir de l'avant), du Laboratoire de biologie vasculaire de l'ICUO. Ces chercheurs de l'ICUO ont levé le voile sur le mécanisme de l'effet cardioprotecteur des œstrogènes chez les femmes.

L'excellence du travail de Rayner sur HSP27 a été reconnue par l'American Heart Association, qui lui a décerné le Junior Investigator Award, plus tôt cette année, lors de sa conférence annuelle sur l'artériosclérose, la thrombose et la biologie vasculaire. Mais la jeune chercheuse est moins intéressée par ce qui a été accompli que par ce qu'il reste à accomplir. Le laboratoire souhaite maintenant déterminer si la protéine est en mesure de traiter l'athérosclérose aussi bien qu'elle peut la prévenir. Pour ce faire, l'équipe compte travailler en partenariat avec le Programme de fonction et d'imagerie moléculaires de l'ICUO pour l'utilisation de son appareil de microTEP. Rayner explique : « Avec la microTEP, tout est possible. Nous pouvons marquer HSP27 par un isotope radioactif et observer son comportement dans l'organisme. »

La tomographie par émission de positons (TEP) permettra à Rayner et à ses collègues d'examiner de façon longitudinale la progression de la coronaropathie et les effets de HSP27 chez la même souris, méthode de loin plus efficace pour évaluer les relations de



Effet protecteur des œstrogènes dans l'athérosclérose : Un régime riche en gras peut entraîner l'accumulation de LDL dans les parois des artères. Sans l'effet protecteur des œstrogènes, les cellules macrophages du système immunitaire captent et absorbent les LDL oxydées par l'intermédiaire du récepteur scavenger. Chargés de LDL, les macrophages se transforment en cellules spumeuses, qui sont à l'origine des plaques caractéristiques de l'athérosclérose. De plus, la captation des LDL engendre une réaction inflammatoire qui provoque une augmentation des macrophages, phénomène qui favorise la maladie coronarienne. La production d'œstrogènes chez les femmes non ménopausées stimule l'expression de la protéine HSP27, qui inhibe l'action du récepteur scavenger et empêche la captation des LDL. La protéine modifie aussi la signalisation cellulaire pour diminuer l'inflammation.

cause à effet que de pratiquer des dissections à intervalles réguliers sur un grand échantillon d'animaux. De plus, la microTEP, qui est expressément conçue pour une application chez le petit animal, élimine l'étape de la préparation des tissus et permet ainsi d'économiser temps et efforts.

Ce qui soulève le plus d'enthousiasme chez les chercheurs est l'utilisation possible de HSP27 à des fins thérapeutiques. Il y aurait deux options. La première serait d'employer la protéine elle-même comme agent thérapeutique. Son coût prohibitif, même pour de petites quantités comme celles requises pour l'étude, constitue toutefois un obstacle. Le laboratoire a entrepris de la produire sur place, mais le processus est long et laborieux. Des collaborations externes sont envisagées pour répondre au problème de l'approvisionnement.

La deuxième option serait de trouver un moyen de moduler l'expression de la protéine dans l'organisme. Ce genre de recherche s'inscrirait dans la continuité d'autres projets menés au Laboratoire de biologie vasculaire. Si l'étude de Rayner et Chen a trouvé que les œstrogènes et le cholestérol LDL induisaient l'expression de HSP27 par les macrophages, ce ne sont certes pas des substances qu'il convient d'administrer aux patients. Le cholestérol LDL est un facteur de risque connu de la maladie coronarienne, tandis que les œstrogènes sont une arme puissante, non sélective, pouvant occasionner une panoplie d'effets indésirables, comme l'a clairement montré l'expérience du THS.

Les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE) font l'objet de travaux au laboratoire depuis un certain temps. (Voir le bulletin *The Beat,* vol. 2, nº 5, « Les œstrogènes et la prévention des maladies du cœur ».). Ces composés peuvent être vus comme des « œstrogènes sur mesure » qui agissent sélectivement sur certains tissus. L'élaboration d'un MSRE qui, grâce à son action ciblée, permettrait d'obtenir l'effet protecteur de HSP27 sans les effets indésirables des œstrogènes représenterait une percée majeure.

Les perspectives sont prometteuses. À noter que quatre articles, qui traitent notamment de l'action de HSP27 sur l'expression des gènes et de l'utilisation de nouveaux composés œstrogéniques, seront présentés au congrès scientifique annuel de l'American Heart Association, qui aura lieu en novembre prochain.

Dr Edward O'Brien

« Nous avons ici [dans notre laboratoire] une équipe de champions qui peut tout faire. »

- Directeur, Laboratoire de biologie vasculaire, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
- Cardiologue interventionniste, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
- Professeur, Division de cardiologie, Faculté de médecine, Université d'Ottawa
- Chaire de recherche Medtronic des Instituts de recherche en santé du Canada
- Champs d'intérêt liés à la recherche : biologie de l'athérosclérose et réponse des parois vasculaires aux interventions

Un chirurgien de l'ICUO est élu président de la Société canadienne des chirurgiens cardiaques

Dr Paul Hendry

Le Dr Paul Hendry, chirurgien cardiologue de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO), est le nouveau président de la Société canadienne des chirurgiens cardiaques (SCCC).

« Un des principaux enjeux pour la chirurgie cardiaque est la question des ressources humaines. Il est essentiel de s'assurer de former un nombre suffisant de chirurgiens cardiaques et de pouvoir répondre aux besoins futurs. Et la SCCC s'y emploiera – elle veillera à ce qu'il y ait suffisamment de chirurgiens dans l'avenir », déclare le Dr Hendry. La SCCC représente les chirurgiens cardiaques du Canada.

Il n'y a pas de pénurie en chirurgie cardiaque pour l'instant. Le Dr Hendry souhaite voir la SCCC travailler étroitement avec le Collège royal des médecins et chirurgiens afin de veiller à l'application de normes de formation uniformes dans la profession.

Le Dr Hendry, qui succède au Dr Christopher Fiendel, de l'Hôpital général de Toronto, à titre de président pour un mandat de deux ans, s'est joint à l'équipe de l'ICUO après une formation en recherche à l'Université Duke, en Caroline du Nord. Il s'intéresse particulièrement aux dispositifs d'assistance cardiaque, au traitement chirurgical de l'insuffisance cardiaque et à la transplantation cardiaque. Le Dr Hendry a reçu de nombreuses subventions de recherche et est auteur et coauteur de plus de 90 articles scientifiques.

Rectificatif
Dans le précédent numéro du bulletin *The Beat* (vol. 3, nº 2), nous avons malencontreusement omis de mentionner la participation du Dr Joel Kirsh et de l'Hospital for Sick Children à l'élaboration de lignes directrices relatives aux autopsies en cas de mort subite inexpliquée d'origine cardiaque pour la province de l'Ontario. (Voir « Lignes directrices relatives aux autopsies en cas de mort subite inexpliquée d'origine cardiaque : une première au Canada ».) L'Hospital for Sick Children a apporté une contribution équivalente à celle des autres établissements cités dans l'article.

Un chef de file de l'ICUO de nouveau honoré par la communauté médicale internationale

Le Dr Robert Roberts, président-directeur général de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO) et directeur du Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy, a été honoré par l'International Academy of Cardiology pour son apport exceptionnel à la recherche scientifique.

À l'occasion du 14th World Congress on Heart Disease, le Dr Roberts s'est vu remettre le prix Albrecht Fleckenstein Memorial Award en reconnaissance de son « travail remarquable dans le domaine de la recherche fondamentale ». Cette distinction prestigieuse est attribuée annuellement à un chercheur émérite pour l'ensemble de ses réalisations en recherche cardiovasculaire fondamentale. « C'est un grand honneur, déclare le Dr Roberts. Et j'en suis d'autant plus fier que l'hommage m'est rendu par mes collègues du monde entier. »

Le Dr Roberts a été choisi par un comité composé de 130 cardiologues et chercheurs en cardiologie faisant partie de l'élite mondiale à partir d'une liste de candidats de tous les pays. Des prix ont aussi été décernés dans les domaines de la recherche clinique, de la prévention des maladies cardiovasculaires, de la recherche sur la fonction cardiaque et de l'enseignement.

Le président du congrès, le Dr Asher Kimchi, cardiologue au Centre médical Mount Sinaï et professeur clinicien de médecine à l'École de médecine de l'UCLA, à Los Angeles, déclare : « Des milliers de chercheurs et de cliniciens partout sur la planète sont sur le front, déterminés à vaincre les maladies du cœur, et ce sont les héros de ce combat que nous célébrons ce soir. »

Le Dr Roberts est un chercheur de grande réputation, reconnu pour ses contributions à la biologie moléculaire et à la génétique des maladies du cœur, ses travaux novateurs sur la créatine kinase MB (CK-MB) – un des principaux marqueurs de l'infarctus du myocarde – et la découverte des gènes responsables de plusieurs troubles cardiovasculaires héréditaires. Il figure au classement des chercheurs les plus cités et les plus influents dans le monde et compte plus de 700 publications à son actif. Le Dr Roberts s'est impliqué à divers titres au sein des National Institutes of Health (NIH) et de l'American Heart Association et il est récipiendaire du Distinguished Scientist Award de l'American College of Cardiology et du Merit Award de l'American Heart Association.

Le Dr Robert Roberts (à gauche) est photographié en compagnie du Dr Asher Kimchi, président de l'International Academy of Cardiology.

Imagerie du petit animal : un monde de nouvelles possibilités

Les technologies d'imagerie comme la tomographie par émission de positons (TEP) ou la tomographie par émission monophotonique (TEMP) offrent aux médecins un moyen d'explorer les structures internes de leurs patients à la recherche d'anomalies physiques et fonctionnelles sans recourir au bistouri. Jusqu'à dernièrement, les chercheurs ne bénéficiaient pas de la même possibilité pour l'observation de leurs petits sujets animaux. À la suite de récents investissements technologiques en imagerie du petit animal, les chercheurs de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO) disposent désormais d'un éventail unique d'outils pour la recherche en cardiologie, qui permettront également d'appliquer plus rapidement les découvertes scientifiques pour la mise au point de nouveaux traitement et l'amélioration des soins aux patients.

L'avènement de l'imagerie a révolutionné le diagnostic des maladies du cœur. Les médecins peuvent aujourd'hui visualiser, en trois dimensions, la morphologie et la fonction cardiaques. Les nouvelles techniques d'imagerie ont permis d'accroître la rapidité et la qualité du diagnostic, tout en évitant les risques inhérents aux interventions effractives comme le cathétérisme cardiaque.

Avec l'acquisition d'un appareil de microTEMP/TDM (tomodensitométrie) plus tôt cette année dans le cadre d'un partenariat avec MDS Nordion, l'ICUO possède maintenant la gamme complète des technologies d'imagerie cardiaque existantes, tant pour les études chez l'homme que chez le petit animal. Si l'on considère l'appareil de microTEP installé l'an dernier et le cyclotron permettant de produire sur place les indispensables isotopes radioactifs, il ne fait aucun doute que l'ICUO s'est doté d'un arsenal d'imagerie comme on en trouve peu dans le monde.

« Avec tout cet équipement, l'ICUO est un cas à part. Peut-être un seul autre établissement au Canada a des capacités comparables en imagerie du petit animal », affirme Glenn Wells, chercheur au Service d'imagerie cardiaque de l'ICUO et spécialiste de l'imagerie par TEMP. « L'intégration de la pratique et de la recherche à l'ICUO, le niveau d'expertise et l'orientation spécialisée en maladies du cœur nous placent dans une situation unique. »

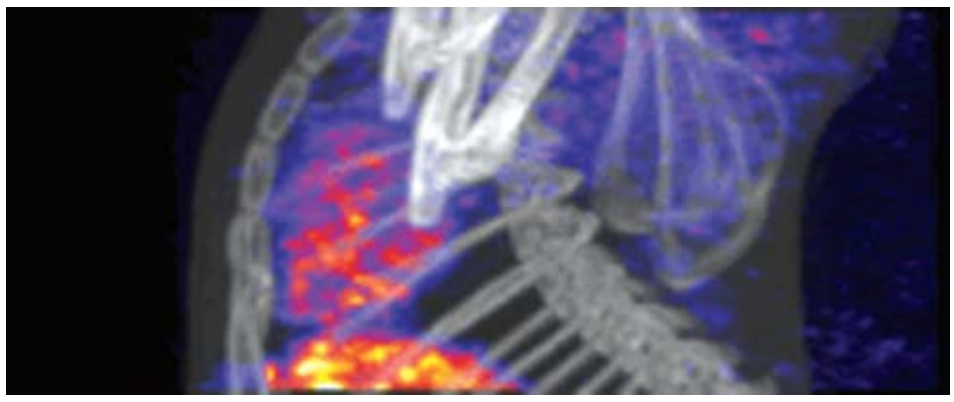
Les avantages des nouvelles techniques d'imagerie pour les études chez l'animal sont considérables. Suivant l'approche traditionnelle, le chercheur doit accomplir une série d'étapes allant de la dissection des animaux à la coloration des échantillons en passant par la préparation des tissus. Il s'agit d'un travail méticuleux, souvent laborieux, qui demande non seulement beaucoup de temps, mais aussi diverses compétences techniques. L'utilisation de l'imagerie permet de limiter ou d'éliminer les manipulations directes. De plus, comme les examens peuvent être répétés dans le temps sur un même animal, le nombre d'animaux requis pour une étude est sensiblement réduit.

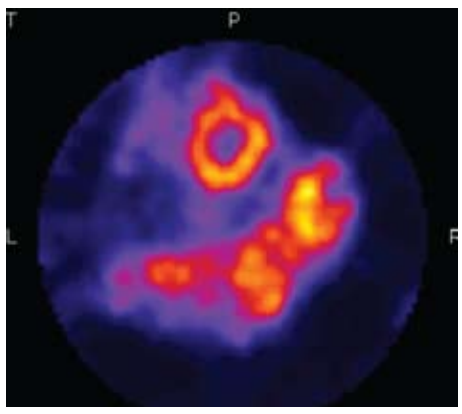
Wells explique : « Auparavant, le chercheur prenait un grand échantillon d'animaux, répartissait les animaux en un groupe de traitement et un groupe témoin, puis entreprenait l'étude. Il sacrifiait une partie des animaux le jour 1, faisait toutes ses dissections, préparations et analyses, sacrifiait une partie des animaux le jour 2, et ainsi de suite. Pour faire l'évaluation sur une période prolongée des effets d'un médicament sur différents aspects de la progression de la maladie, il fallait des dizaines, voire des centaines d'animaux. On peut aujourd'hui administrer le médicament à un seul animal, laisser la maladie progresser, puis répéter les examens. »

Glenn Wells, Ph. D., FCCPM

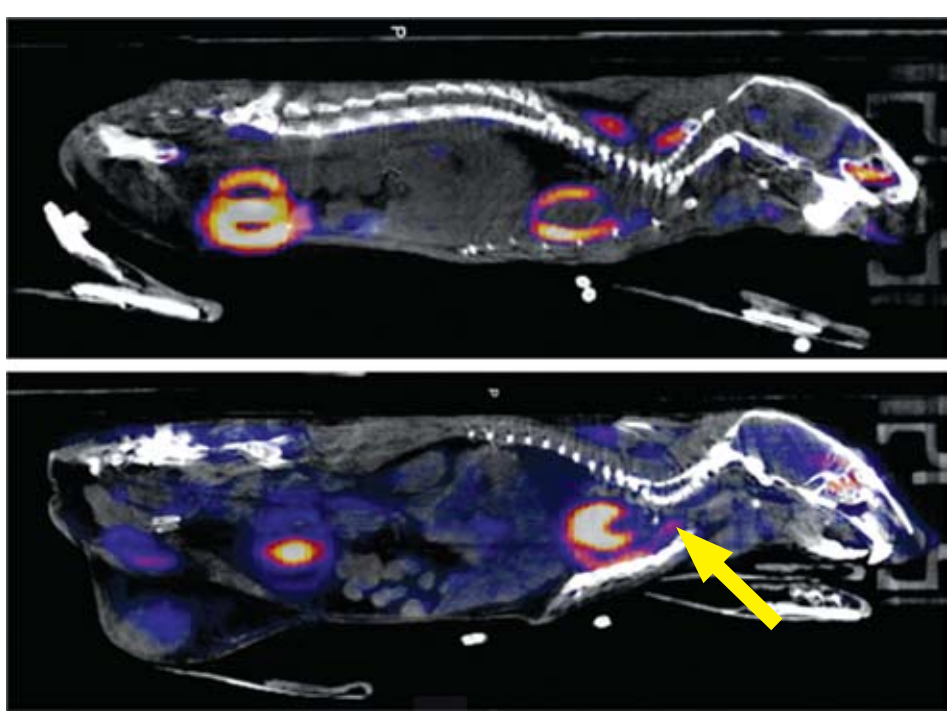
« L'imagerie du petit animal offre de puissants outils pour la recherche actuelle et ouvre un monde de nouvelles possibilités. »

- Chercheur, Service de cardiologie nucléaire, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
- Professeur adjoint, Département de médecine (cardiologie), Université d'Ottawa
- Professeur auxiliaire, Département de physique, Université Carleton
- Champs d'intérêt liés à la recherche : intégration de la tomodensitométrie à la TEP et à la TEMP pour les études chez l'homme et chez l'animal, reconstruction et correction d'images et amélioration de la qualité





Avantages de l'imagerie du petit animal : Les nouvelles techniques d'imagerie du petit animal offrent aux chercheurs la possibilité de suivre de façon longitudinale la progression d'une maladie et les effets de l'intervention chez le même animal, ce qui permet d'accroître la valeur statistique des données et de réduire le nombre d'animaux requis pour une étude. Ces images TEMP de souris présentent, en vue transversale, le débit sanguin (à gauche), la forme caractéristique de beignet du cœur et, en vue latérale, le métabolisme osseux (en haut).



Imagerie morphologique et fonctionnelle du petit animal : Ces images confirment que la technologie de microTEP/TDM permet de mettre en évidence des lésions d'athérosclérose dans la minuscule aorte de la souris. La région en rose indiquée par la flèche (en bas) montre des lésions qui sont absentes chez les souris saines (en haut). L'imagerie du petit animal offre de nouvelles possibilités pour la recherche à l'ICUO.

La possibilité de faire un suivi longitudinal du même animal renforce aussi la cohérence interne des données, car le sujet est son propre témoin. La valeur statistique des résultats s'en trouve radicalement améliorée. Le fait de ne pas perturber le système observé diminue les risques d'introduire une variabilité dans les résultats. En outre, la microTEMP et la microTEP autorisent la visualisation du corps entier du petit animal, ce qui permet aux chercheurs de faire un examen de tout l'organisme et de déceler ainsi plus facilement les effets inattendus.

Ces technologies ont aussi le grand avantage d'être des outils de choix pour la recherche translationnelle (transfert des nouvelles connaissances du laboratoire à la clinique).

« Les éléments d'imagerie sont les mêmes pour le cœur de l'homme et pour le cœur du rongeur », note Rob deKemp, physicien principal spécialisé en imagerie au Service d'imagerie cardiaque de l'ICUO et sommité canadienne dans le domaine de la physique de TEP cardiaque. « En fait, si l'on met côte à côte des images TEP [ou TEMP] de même dimension du cœur d'un humain et du cœur d'une souris, on ne peut pas faire la différence, même si le cœur de la souris est mille fois plus petit. »

Les mêmes indicateurs radioactifs et méthodes d'analyse d'images sont utilisés dans les études chez l'homme et chez l'animal, ce qui rend les résultats des recherches effectuées sur les animaux directement extrapolables à l'homme. Il y a quand même des différences, par exemple dans la façon dont la souris et l'homme réagiront à un médicament donné, mais les caractéristiques chimiques des indicateurs radioactifs ne changent pas. Cela limite la variabilité des résultats lorsqu'ils sont transposés à l'homme.

La transférabilité des résultats est également favorisée par le fait que l'imagerie cardiaque était utilisée chez l'homme avant l'apparition des microtechnologies. L'imagerie du petit animal est plus récente et pose des défis particuliers en raison des dimensions réduites des structures étudiées et de fréquences cardiaques qui varient de 300 à 600 battements/min. L'expérience acquise en imagerie chez l'homme guide le développement de l'imagerie du petit animal, par exemple en ce qui concerne les procédures, les programmes d'analyse et la correction des images. En retour, les connaissances issues des études chez l'animal seront mises à profit pour faire avancer la compréhension et le traitement des maladies chez l'homme.

Grâce aux progrès de la génomique, les chercheurs de l'ICUO pourront aller plus loin, et plus rapidement que jamais auparavant. Qui eût cru que les chercheurs puissent un jour administrer un nouveau composé à une souris ou activer un certain gène, injecter un indicateur radioactif pour visualiser le processus physiologique ou pathologique, localiser et mesurer les effets, pas seulement dans des tissus spécifiques, mais dans l'ensemble de l'organisme et suivre de façon longitudinale la progression de la maladie ou l'incidence de l'intervention chez la même souris. Wells conclut : « L'imagerie du petit animal offre de puissants outils pour la recherche actuelle et ouvre un monde de nouvelles possibilités. »

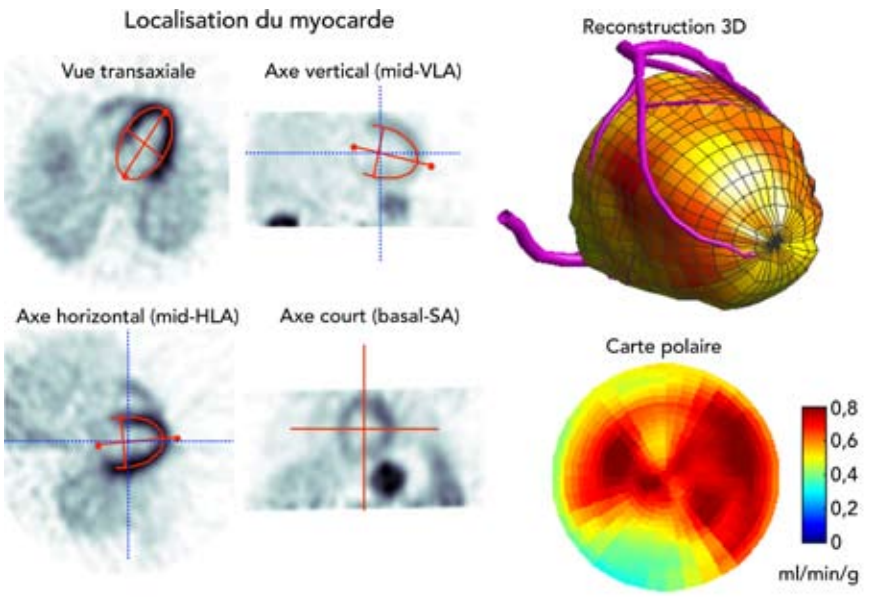
FlowQuant : Automatiser la génération de données quantitatives sur le débit sanguin

Vous ne pouvez pas l'utiliser sur votre PlayStation ou votre Wii, mais FlowQuant est la dernière révolution technologique dans le domaine de l'imagerie par TEP ou par TEMP. Prenez-en bonne note, car il figure assurément sur la liste de souhaits de tous vos amis chercheurs en imagerie cardiaque. Conçu pour automatiser la génération de données quantitatives sur le débit sanguin en imagerie de perfusion myocardique, le progiciel mis au point à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO) est sur le point d'être commercialisé.

L'évaluation de la perfusion myocardique est un examen important dans le diagnostic de la maladie coronarienne. Elle mesure le rapport entre le débit sanguin maximal à l'effort et le débit basal au repos, lequel est déterminé par la concentration d'un indicateur radioactif – préalablement injecté dans la circulation sanguine – dans le muscle cardiaque. Ce rapport et d'autres mesures relatives permettent d'évaluer la diminution de l'irrigation sanguine.

La quantification du débit sanguin, comme son nom l'indique, est une méthode qui permet d'obtenir des données quantitatives sur le débit sanguin. Elle procure des renseignements plus détaillés que les mesures relatives. Grâce à la sensibilité élevée des tomodensitomètres et des récents appareils de TEMP ainsi qu'à leurs outils perfectionnés de correction d'images, il est désormais possible de quantifier le débit sanguin en ml/min/g de tissu. Les données quantitatives sont obtenues par l'application d'un modèle analytique aux données issues d'une série d'images dynamiques. La quantification du débit sanguin, en fournissant une information quantitative plus détaillée, ouvre la voie à l'utilisation de la TEP et de la TEMP pour le diagnostic des maladies microvasculaires.

La valeur clinique de la quantification du débit sanguin n'est pas encore établie, mais la méthode suscite l'intérêt des chercheurs d'ici et d'ailleurs. À l'ICUO, Rob deKemp et ses collègues du Programme de fonction et d'imagerie moléculaires mènent actuellement une étude clinique afin d'évaluer les avantages de la quantification du débit sanguin par rapport à l'imagerie de perfusion myocardique traditionnelle comme outil diagnostique et de déterminer pour quelle population de patients elle est le plus indiquée. La technique peut aussi être avantageusement mise à profit dans les études chez l'animal.



Mesure du débit sanguin : FlowQuant permet d'automatiser la génération de données quantitatives sur le débit sanguin en imagerie de perfusion myocardique, ce qui élimine le besoin d'une expertise technique. Ces renseignements détaillés sont d'un grand intérêt pour les chercheurs et peuvent contribuer au diagnostic de la maladie coronarienne et guider la prise en charge thérapeutique.

> « L'avantage avec FlowQuant, c'est que toutes les étapes de la génération des images sont automatisées, y compris la sélection du myocarde. »
>
> – Jennifer Renaud, étudiante maîtrise

Qu'elle soit effectuée à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP) ou de la tomographie par émission monophotonique (TEMP), l'évaluation de la perfusion myocardique constitue la meilleure méthode non effractive pour vérifier la présence et l'étendue de l'athérosclérose et de lésions ischémiques du myocarde chez les patients symptomatiques. Cependant, si elle est efficace dans les cas avancés, les médecins souhaiteraient avoir un moyen de détecter la coronaropathie à un stade plus précoce de façon à mettre en œuvre des interventions préventives pour empêcher la maladie de progresser. De plus, cet examen peut être impuissant à fournir des données diagnostiques utiles lorsque la perfusion est compromise dans tout le myocarde.

La quantification du débit sanguin présente toutefois l'inconvénient d'exiger une expertise technique dont seuls disposent les établissements de santé universitaires. Si les besoins sont réels, tant que l'usage clinique de la quantification du débit sanguin ne sera pas plus répandu, le marché restera trop petit pour assurer le développement de solutions commerciales. C'est là où FlowQuant intervient. Le progiciel prend en charge le traitement des images pour permettre à l'utilisateur, cardiologue ou biologiste, d'obtenir des données quantitatives sur le débit sanguin même s'il n'a pas de compétences spécialisées. Tout établissement doté de la technologie de TEP ou de TEMP pour les études chez l'homme et de la technologie de microTEP ou de microTEMP pour les études chez l'animal peut bénéficier de FlowQuant.

Les travaux du groupe de deKemp portent principalement sur l'élaboration d'outils d'analyse d'images, la validation des outils et des méthodes et l'évaluation de la valeur clinique de la quantification du débit sanguin. « À l'origine, FlowQuant a été conçu pour l'analyse du cœur humain. Nous avons maintenant apporté les ajustements nécessaires pour permettre l'analyse du cœur du rat et de la souris. Cela assurera une collaboration plus étroite avec les chercheurs de l'ICUO qui travaillent sur des modèles de souris, explique deKemp. Le logiciel a évolué au fil des ans grâce à mes recherches et aux contributions de nombreux étudiants.

À cet égard, il convient de mentionner l'apport de Jennifer Renaud, étudiante à la maîtrise. On lui doit en effet l'ajout d'une base de données de référence qui donne à l'utilisateur la possibilité de comparer les résultats obtenus avec les résultats d'examens normaux et d'ainsi identifier plus facilement les régions où le débit sanguin est réduit. « L'avantage avec FlowQuant, souligne Renaud, c'est que toutes les étapes de la génération des images sont automatisées, y compris la sélection du myocarde. » La sélection manuelle du myocarde peut nécessiter l'œil aiguisé d'un expert. « Une fois le myocarde identifié, FlowQuant échantillonne la zone pour extraire les valeurs de concentration du traceur radioactif. Ces valeurs sont ensuite entrées dans un modèle analytique qui génère les données quantitatives. » L'utilisateur n'a qu'à indiquer les fichiers à traiter et le modèle analytique à appliquer, et le logiciel se charge du reste.

FlowQuant peut être mis à contribution dans le cadre de l'évaluation de la perfusion myocardique, mais aussi de plusieurs autres examens d'imagerie, dont les études du métabolisme du glucose et du système nerveux sympathique. Chaque indicateur radioactif permet de mesurer des paramètres physiologiques spécifiques et requiert son propre modèle analytique pour le traitement des données. Le progiciel accepte les images dynamiques (quantifiées), statiques, et synchronisées et peut traiter les fichiers individuellement ou par lots.

Pour l'instant, FlowQuant peut seulement être obtenu auprès du Programme de fonction et d'imagerie moléculaires par l'intermédiaire de deKemp, mais une entente de distribution commerciale devrait être conclue sous peu. Comme c'est toujours le cas pour les programmes informatiques, FlowQuant fait l'objet d'un développement continu. Les futures versions intégreront la tomodensitométrie et proposeront, notamment, des modèles analytiques pour d'autres indicateurs radioactifs et paramètres physiologiques en TEMP.

Outre FlowQuant, deKemp participe à plusieurs autres projets. En collaboration avec le Dr Terrence Ruddy, chef de la Division de cardiologie de l'ICUO, il travaille actuellement à une étude visant à comparer la dernière technologie de correction d'images pour la TEMP avec celle de la TEP. Il fait aussi partie d'une équipe de recherche de l'ICUO qui évalue la qualité des images obtenues lors des examens avec épreuve d'effort vs stress pharmacologique et rubidium vs ammoniaque. Et qu'en est-il de l'effort et du stress que suppose l'écriture de milliers de lignes de code?

Robert deKemp, Ph. D., ing., phys.

- Physicien principal spécialisé en imagerie, Service d'imagerie cardiaque, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
- Directeur, Service d'imagerie des petits animaux, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
- Professeur agrégé de médecine (cardiologie) et de génie, Université d'Ottawa
- Professeur auxiliaire de physique, Université Carleton
- Champs d'intérêt liés à la recherche : physique et ingénierie – imagerie médicale, tomographie par émission de positons (TEP), tomographie par émission monophotonique (TEMP), tomodensitométrie, angiographie par rayons X et fusion d'images tridimensionnelles de la coronarographie et de l'évaluation de la perfusion myocardique

Les femmes et le diagnostic de la coronaropathie

Les médecins se font un devoir de traiter leurs patients, hommes ou femmes, sans discrimination. Or, les différences liées au sexe sont bien réelles et doivent être prises en considération dans le diagnostic de nombreuses maladies. C'est le cas de la coronaropathie, tant en ce qui concerne l'évaluation clinique que le choix des méthodes d'examen étant donné que certains tests sont mieux adaptés aux hommes qu'aux femmes, et vice versa.

Un des symptômes classiques de la coronaropathie est une douleur thoracique, ou sensation de lourdeur, irradiant dans le cou, la mâchoire, l'épaule et le bras, déclenchée par l'effort ou un stress émotionnel et soulagée par le repos. Les symptômes classiques de la coronaropathie peuvent s'observer chez les patients des deux sexes. Cependant, les femmes présentent souvent des symptômes légèrement différents ou des symptômes atypiques, dont une dyspnée ou une douleur thoracique dans une autre région qui dure plus longtemps et qui survient au repos. Les femmes peuvent aussi souffrir de syndromes douloureux thoraciques qui ne sont pas associés à la coronaropathie et qui compliquent le diagnostic, ou encore de maladies des petits vaisseaux.

Les femmes bénéficient d'une protection naturelle contre la maladie coronarienne jusqu'à la ménopause, d'où un écart d'environ 10 ans entre les hommes et les femmes en ce qui concerne l'âge d'apparition de la coronaropathie. « L'âge, le sexe et les symptômes sont les trois premiers critères pour évaluer la probabilité qu'un patient soit atteint de coronaropathie », indique le Dr Rob Beanlands, chef du Service d'imagerie cardiaque et directeur du Centre national de TEP cardiaque de l'ICUO. « D'autres facteurs jouent un rôle, notamment des facteurs génétiques – antécédents familiaux et origine ethnique – et des facteurs environnementaux, mais ils ne sont pas encore bien compris. »

La première étape de l'évaluation d'un cas possible de coronaropathie consiste en la détermination de la probabilité prétest. Des examens complémentaires peuvent ensuite être demandés. Ces examens ne sont prescrits que lorsque le médecin n'a pas toute l'information dont il a besoin pour établir le diagnostic ou évaluer les risques futurs de crise cardiaque aiguë ou de décès. Quand un médecin demande un test, il doit savoir quel type d'information le test est en mesure de donner et à quelles fins elle sera utilisée. « Les tests sont souvent impuissants à fournir une information suffisante chez les patients à faible risque dont la probabilité prétest de coronaropathie est faible, note le Dr Beanlands. Et chez les patients ayant une probabilité prétest élevée, ils apportent peu d'éléments pour étayer le diagnostic, bien qu'ils puissent contribuer à l'évaluation des risques futurs et à la prise de décisions relatives au traitement. »

La probabilité de coronaropathie chez un homme de 49 ans présentant les symptômes classiques est de plus de 85 p. 100, alors qu'elle n'est que de 55 p. 100 chez une femme du même âge. Ainsi, des examens complémentaires pourraient ne pas être requis pour poser le diagnostic chez l'homme compte tenu de la probabilité prétest élevée, mais pourraient être nécessaires pour guider la prise en charge thérapeutique. Vu l'incertitude du diagnostic chez la femme, les tests pourraient servir, dans son cas, à orienter à la fois le diagnostic et le traitement.

Les lignes directrices actuelles recommandent l'épreuve d'effort (tapis roulant) comme examen de première intention, en l'absence de contre-indications, tant chez les hommes que chez les femmes. La recommandation est fondée sur le fait que ce test est raisonnablement précis, relativement peu coûteux et largement disponible. Toutefois, l'épreuve d'effort ne convient pas à tous les patients. L'âge, la condition physique, la présence de maladies musculosquelettiques ou vasculaires et diverses contre-indications peuvent empêcher certains patients de passer ce test. En outre, la fréquence cardiaque cible ne peut pas être atteinte par tous les patients aptes à subir l'examen.

La précision globale de l'épreuve d'effort est de 70 à 75 p. 100, ce qui signifie que les résultats sont inexacts dans 25 à 30 p. 100 des cas. La précision est plus faible chez femmes parce que le test produit plus de faux positifs. Cela s'explique par le fait qu'en l'absence de maladie, les femmes sont plus susceptibles que les hommes de présenter un sous-décalage du segment ST, anomalie du segment ST à l'électrocardiographie (ECG) pouvant indiquer une coronaropathie. Cette réaction « anormale » pourrait être due à l'augmentation des catécholamines associée à l'exercice et à l'effort physique (réaction « de combat ou de fuite ») ou à l'activité hormonale, ce qui laisse entendre que les effets physiologiques de l'exercice sont différents chez les femmes.

Malgré tout, l'épreuve d'effort permet d'obtenir des renseignements utiles sur la tension artérielle et la capacité fonctionnelle à l'effort, et sa valeur pronostique est excellente. Des méthodes d'imagerie d'une plus grande précision sont utilisées dans de nombreux centres, et des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de recourir à ces technologies en première intention. Des études récentes suggèrent qu'il serait plus rentable d'abandonner l'épreuve d'effort chez les femmes au profit d'autres méthodes d'examen (voir encadré).

La tomographie par émission monophotonique (TEMP), semblable à l'épreuve d'effort, est couramment utilisée comme examen de première intention chez les femmes. Bien que la méthode soit précise, elle peut parfois donner des résultats erronés en raison de l'atténuation dans le tissu mammaire. Le phénomène s'apparente à celui de la lumière d'une ampoule à travers une feuille de papier : la pénétration de la lumière dépend de l'épaisseur du papier. L'atténuation peut diminuer la qualité des images et générer des artéfacts, qui peuvent être confondus avec des anomalies. Les artéfacts d'atténuation sont plus fréquents chez les femmes parce qu'elles ont plus de tissu mammaire que les hommes. L'obésité peut aussi engendrer des artéfacts d'atténuation. Les nouvelles technologies comme les caméras TEMP plus récentes et toutes les caméras TEP permettent de réduire au minimum ces artéfacts.

La tomographie par émission de positons (TEP) a la particularité de permettre la mesure du débit sanguin en valeur absolue et d'ainsi déterminer de façon plus précise la quantité de sang qui irrigue les tissus, ce qui peut améliorer l'exactitude diagnostique. Les femmes peuvent aussi souffrir de syndromes douloureux thoraciques qui ne sont pas associés à des maladies des gros vaisseaux, mais à des maladies des petits vaisseaux, lesquelles produisent des signes qui sont interprétés comme normaux dans de nombreux examens. La capacité unique de la TEP à quantifier le débit sanguin pourrait faciliter le diagnostic de ces affections. Des études sont en cours pour évaluer les avantages possibles de l'approche de la quantification du débit sanguin.

La tomodensitométrie cardiaque est une nouvelle technologie prometteuse qui semble offrir une excellente précision, mais plusieurs centres ne disposent pas de l'expertise nécessaire. Des études sont menées à l'ICUO et dans d'autres établissements afin de mieux évaluer sa précision réelle, son incidence sur les autres services et ses bénéfices éventuels pour les patients. « Pour le moment, il convient d'utiliser la tomodensitométrie cardiaque pour trancher en cas de doute [...] si les symptômes et les résultats des tests courants ne concordent pas, ou si les résultats sont équivoques ou ne permettent pas d'établir le diagnostic chez un patient ou une patiente », fait observer le Dr Benjamin Chow, cardiologue et codirecteur du Service de radiologie cardiaque à l'ICUO.

Si le degré de précision des différents tests varie, il n'en demeure pas moins que la précision dépend en premier lieu de la sélection de l'examen le plus approprié pour chaque patient et chaque établissement. Ce choix est basé sur la précision du test, les facteurs liés au patient (par ex. la condition physique) et le type d'information recherchée. L'épreuve d'effort est réservée aux patients qui sont en mesure de fournir un effort physique. La TEMP et la TEP peuvent être utilisées chez la plupart des patients, sous réserve de la disponibilité de la technologie. La tomodensitométrie cardiaque est très précise, mais son exactitude diagnostique est limitée chez les patients qui présentent des calcifications coronaires importantes. En raison de la survenue plus tardive de la coronaropathie chez les femmes, ce problème concerne essentiellement les femmes d'un âge avancé.

Bien que certains centres n'aient pas facilement accès à toutes ces technologies d'imagerie, il est important que les patients puissent en bénéficier au besoin. Le choix de la méthode d'examen doit reposer sur la probabilité prétest et d'autres facteurs liés au patient, la disponibilité du test et de l'expertise et doit tenir compte des différences liées au sexe.

Aperçu des technologies d'imagerie cardiaque

Tomographie par émission monophotonique (TEMP)

La tomographie par émission monophotonique est une technique d'imagerie qui utilise les indicateurs radioactifs et les rayons gamma pour mesurer le débit sanguin. Une petite quantité d'une substance radioactive ayant la propriété d'émettre des rayonnements qui sont détectés par une caméra spéciale est injectée au patient pour mettre en évidence les régions du cœur insuffisamment irriguées.

Tomographie par émission de positons (TEP)

Semblable à la TEMP, la TEP cardiaque mesure le débit sanguin en faisant appel à des indicateurs radioactifs émetteurs de positons. Elle offre toutefois une résolution spatiale supérieure et une meilleure précision. Il s'agit également d'une méthode plus sensible pour évaluer la viabilité myocardique, ce qui constitue un avantage dans les cas de coronaropathie grave et d'insuffisance cardiaque. La TEP/TDM, soit le couplage de la TEP et de la tomodensitométrie, est une technique intéressante du fait qu'elle permet à la fois une évaluation morphologique et fonctionnelle, mais l'examen requiert plus de temps. La valeur ajoutée de cette approche est toujours à l'étude.

Tomodensitométrie cardiaque / Angiographie par tomodensitométrie

La tomodensitométrie cardiaque est une technologie d'imagerie multicoupes par rayons X à haute résolution qui permet d'obtenir des coupes transversales du cœur en trois dimensions. L'ICUO dispose d'un appareil de tomodensitométrie cardiaque spécialement dédié à l'étude de structures comme les artères coronaires. L'angiographie par tomodensitométrie offre une excellente valeur prédictive négative, ce qui signifie que les faux négatifs sont rares. Il est extrêmement improbable qu'une personne, homme ou femme, soit atteinte de coronaropathie si les résultats de la tomodensitométrie sont normaux.

Échocardiographie à l'effort

L'échocardiographie à l'effort est un test qui repose sur l'utilisation d'ultrasons et qui consiste à réaliser des images du cœur avant l'exercice, immédiatement après l'exercice et environ cinq minutes après l'exercice afin de détecter des anomalies dues à un apport sanguin insuffisant.

Coronarographie effractive

La coronarographie est un examen effractif qui utilise les rayons X pour visualiser les artères coronaires, après l'injection d'une substance de contraste directement dans l'artère.