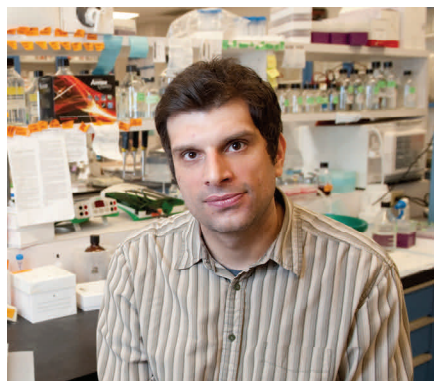


Prix d'excellence en recherche fondamentale

Le **Dr Ivan Topisirovic**, de l'axe de recherche sur le cancer, est le récipiendaire du prix d'excellence en recherche fondamentale de l'Institut Lady Davis de l'HGJ pour l'année 2017. Il est chercheur principal à l'ILD et professeur adjoint à la Faculté de médecine de l'Université McGill depuis 2011.

Il est récipiendaire de plusieurs prix, dont le prix du Gouverneur général en recherche sur la leucémie et le prix de jeune chercheur des IRSC, et est membre honoraire de la Société serbe de biologie moléculaire. Les recherches actuelles du docteur Topisirovic portent sur la découverte des différences entre les mécanismes de coordination des translatomes et des métabolomes chez les cellules normales et les cellules cancéreuses dans le but d'identifier les vulnérabilités métaboliques exploitables au plan thérapeutique d'une néoplasie.

Son laboratoire s'intéresse à l'étude des mécanismes moléculaires qui sous-tendent le rôle de la traduction de l'ARNm dans la modulation de la croissance (augmentation du volume cellulaire) et de la prolifération (augmentation du nombre de cellules) des cellules normales et cancéreuses. Les taux de croissance et de prolifération cellulaires sont modulés par des voies de signalisation en réponse à différents stimuli extracellulaires et divers signaux intracellulaires. L'objectif principal de ses études consistera à déterminer comment une cible chez les mammifères, la rapamycine (mTOR) — une voie qui est souvent dérégulée dans les maladies humaines comme le cancer, le diabète et la maladie cardiaque — modifie l'influence qu'exerce la traduction de l'ARNm sur la croissance et la prolifération cellulaires. Il souhaite élucider les réseaux de régulation post-transcriptionnelle qui jouent un rôle de coordination dans l'expression des gènes qui régulent la croissance et la prolifération cellulaires et étudier les mécanismes qui provoquent un fonctionnement anormal de ces réseaux dans différentes maladies chez l'être humain.



Prix d'excellence en recherche clinique

Le prix d'excellence en recherche clinique 2017 a été remis au **Dr Robert Platt** de l'axe de recherche en épidémiologie. Premier titulaire de la chaire Albert Boehringer I en pharmacopépidémiologie et professeur au Département de pédiatrie, et d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail de l'Université McGill, le docteur Platt est chercheur principal au sein du Réseau canadien pour l'étude observationnelle des médicaments, affilié à l'ILD, depuis sa création en 2011.

« Je m'intéresse particulièrement au développement de méthodes statistiques plus performantes de façon à ce que nous ayons la capacité d'extraire des informations plus précises à partir des données mises à notre disposition », explique le Dr Platt. « Au fur et à mesure que la médecine s'améliore dans la prise en charge des comorbidités plus complexes, nous devons développer des méthodes plus sophistiquées afin de nous assurer d'être en mesure de comparer les médicaments semblables entre eux dans le but de connaître avec certitude les effets qu'ils peuvent avoir sur différentes clientèles. »

CNODES offre la possibilité d'examiner les effets des médicaments sur des échantillons d'utilisateurs bien plus importants que ce qui pourrait être possible dans un essai clinique.

« Il y a un besoin réel de suivre les médicaments sur de longues périodes, auprès de vastes populations, de façon à ce que nous puissions préciser les contextes dans lesquels ils seront le plus utiles et ceux où il y a un risque de préjudice », dit le Dr Platt. « Il est important que les cliniciens soient conscients des risques, lorsqu'ils prescrivent un médicament, de façon à soupeser la possibilité qu'un effet indésirable survienne par rapport aux avantages qu'on peut tirer du médicament dans le traitement de la maladie qu'il est censé traiter. »

Il souligne la qualité des chercheurs et des recherches en cours à l'ILD, « Nous avons un environnement de collaboration remarquable pour mener des recherches ».



8^e retraite scientifique annuelle

Plus de 300 chercheurs, stagiaires et membres du personnel ont participé à la 8^e retraite scientifique de l'ILD. Les conférenciers de cette année étaient le Dr Peter Zandstra, scientifique chevronné à l'Institut des bio-matériaux et du génie biomédical, directeur associé en recherche et développement à l'Institut ontarien de médecine régénérative, et professeur à l'Université de Toronto, qui a parlé de bio-ingénierie des cellules souches; et la Dre Jill Baumgartner, professeure adjointe à l'Institut des politiques sociales et de la santé de l'Université McGill, qui a parlé de son travail de terrain sur la qualité de l'air en Chine.

Bianca Di Lorio, qui est responsable des ressources humaines à l'ILD, a été reconnue comme employée administrative de l'année.

Les stagiaires ont la possibilité de présenter leurs recherches lors de la journée de réflexion. Le premier prix pour une présentation orale a été décerné à Valerio Piscopo du laboratoire du Dr Roderick McInnes. Le deuxième prix est allé à John Morris du labo du Dr Brent Richards. La reconnaissance pour les meilleures affiches est allée à Devin Abrahami (groupe du Dr Laurent Azoulay), Suellen Coelho (labo du Dr Ernesto Schiffrin), Husam Khaled (laboratoire du Dr Alexandre Orthwein), Tatiana Shorstova (labo du Dr Michael Witcher) et Antoine Caillon (laboratoire du Dr Schiffrin).



Préparé par le Bureau des communications en recherche de l'Institut Lady Davis de l'Hôpital général juif. Toutes les suggestions relativement au contenu de ce document sont les bienvenues. Ne peut être reproduit sans autorisation.

Pour fournir des renseignements ou pour toute question en provenance des médias, veuillez contacter : Tod Hoffman, thoffman@jgh.mcgill.ca, 514 340-8222 poste 28661

Le rôle de la réponse immunitaire dans l'hypertension

Un nouvel article du **Dr Ernesto Schiffrin**, publié dans la [revue *Circulation*](#), permet de mieux comprendre comment l'hypertension et les lésions vasculaires qui en découlent se développent en étudiant le rôle de la réponse immunitaire. Il a été mentionné dans la revue [Nature Reviews Nephrology](#) afin d'attirer l'attention de l'ensemble de la communauté scientifique à cet effet.

Les chercheurs ont entrepris de vérifier l'hypothèse que les lymphocytes T gamma delta jouent un rôle clé dans le développement de l'hypertension, des lésions vasculaires et de l'inflammation.

« Ces cellules T, qui ne représentent que 1 à 4 % des lymphocytes en circulation, sont des lymphocytes T atypiques. Ils ont la capacité de faire le lien entre le système immunitaire inné et acquis et, par conséquent, ils pourraient nous aider à comprendre certains des mécanismes par lesquels le système immunitaire est sollicité pour provoquer l'élévation de la pression artérielle et la garder élevée, ce qui caractérise l'hypertension », a déclaré le docteur Schiffrin pour expliquer pourquoi il s'agissait d'un important domaine de recherche.

Après avoir démontré que les cellules gamma delta T étaient essentielles dans la réponse de la tension artérielle à l'angiotensine II chez un modèle animal, le docteur Schiffrin a cherché des preuves en recherche translationnelle chez l'être humain. En étudiant les taux d'expression génique de la région constante du récepteur de cellule T (TCR) gamma auprès de 206 patients présentant une grande variation de pressions artérielles, il a découvert que 12 % de la variance dans la pression artérielle s'expliquait par les cellules gamma delta T, une fois l'âge et le sexe pris en compte dans l'équation, ce qui est très important pour une petite population de cellules. Ceci démontre une corrélation entre ce qui a été trouvé chez le modèle animal et chez l'être humain. Ainsi, le diagnostic représente une percée importante qui promet d'être utile à la fois d'un point de vue diagnostique et thérapeutique.

« Nous devrions être en mesure de mettre au point un test diagnostique portant sur la prédisposition à l'hypertension et, par la suite, une nouvelle stratégie thérapeutique contre l'élévation de la pression artérielle et les lésions vasculaires », a déclaré le Dr Schiffrin.

La modulation immunitaire devient essentielle à la mise au point d'agents thérapeutiques et le Dr Schiffrin croit que cela pourrait être prometteur dans le domaine des maladies cardiovasculaires, malgré une certaine réticence à poursuivre dans cette voie compte tenu des préoccupations vis-à-vis les effets secondaires potentiels à long terme de l'immunosuppression.

Nouvelle ligne directrice recommande de ne pas procéder au dépistage de l'hépatite C

Le [Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs](#) a recommandé de ne pas procéder au dépistage de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes à faible risque. Les détails ont été publiés dans la revue [CMAJ \(Journal de l'Association médicale canadienne\)](#).

« Compte tenu de l'absence de preuve directe voulant que le dépistage de masse soit bénéfique, nous avons recommandé de ne pas procéder au dépistage du VHC chez les adultes qui ne sont pas à risque élevé », a déclaré **le D^r Roland Grad**, responsable du groupe de travail sur la ligne directrice. « Ce n'était pas une décision facile, mais une évaluation détaillée de la preuve nous a permis de conclure que les inconvénients — y compris le surdiagnostic et les coûts pour le système de santé de dépister tout le monde indépendamment du profil de risque — l'emportaient sur les avantages qu'on en retirait pour les quelques cas supplémentaires qui pouvaient être diagnostiqués. »

La recommandation est fondée sur les éléments suivants :

- la faible prévalence de l'hépatite C au Canada, soit environ 6 à 7 cas par 1 000 adultes;
- l'absence de preuve directe sur les avantages et les inconvénients du dépistage;
- de nombreuses personnes atteintes d'hépatite C chronique identifiées par le dépistage n'auraient pas accès en temps opportun à un traitement antiviral;
- le potentiel de préjudices associés au dépistage pourrait comprendre le fait d'être catégorisé comme atteint d'une infection à l'hépatite C, la stigmatisation et les difficultés en matière d'assurance;
- le faible risque de transmission sexuelle et à domicile du VHC chez les personnes qui ne sont pas à haut risque, ainsi que le faible risque de transmission par les produits sanguins; et
- l'augmentation anticipée du préjudice découlant du diagnostic et du traitement des personnes qui sont déclarées positives, mais qui n'auraient jamais développé la maladie liée au VHC au cours de leur vie.

L'Agence de santé publique du Canada recommande le dépistage chez les personnes à risque accru, y compris les personnes ayant des antécédents de consommation de drogues par voie intraveineuse, les personnes qui ont des comportements sexuels à haut risque, celles qui ont passé beaucoup de temps dans les pays où le VHC est prévalent ou qui ont reçu des traitements médicaux dans ces pays, ainsi que les femmes enceintes.

Écoutez une **baladodiffusion** : <https://soundcloud.com/cmajpodcasts/161521-guide>

Le neurofeedback : traitement placebo efficace ?

Dans une étude publiée dans la [revue Brain](#), le **Dr Amir Raz** soutient que, malgré le fait que le neurofeedback semble efficace, ses vertus thérapeutiques proviennent dans une large mesure de l'effet placebo plutôt que des mécanismes du cerveau identifiés par les praticiens.

« Certaines personnes souffrant de troubles déficitaires de l'attention, de dépression et d'insomnie, entre autres, ont recours au neurofeedback en désespoir de cause, explique le Dr Raz. Parmi les milliers d'études sur le sujet, à peine une demi-douzaine sont contrôlées par placebo et réalisées en double-aveugle — la norme de référence pour une étude clinique. Et pour celles qui le sont, l'intervention et la condition placebo affectent le comportement de manière comparable. Autrement dit, nous disposons de très peu de données permettant d'apporter la preuve de l'action des mécanismes du cerveau dans le neurofeedback. »

Le neurofeedback est une procédure non invasive dans laquelle les participants peuvent observer l'activité de leur cerveau en temps réel. Cette technique promet de donner aux patients le contrôle d'un signal particulier de leur cerveau et d'améliorer les symptômes qui y sont associés. Mais il existe très peu de preuves indiquant que le fait de réguler un signal particulier du cerveau entraîne les changements de comportement.

Le neurofeedback est très profitable et une multitude de cliniques offrent des traitements comprenant de dix à quarante séances dont le prix peut varier de 4 000 \$ à 10 000 \$. C'est un domaine en grande partie exempt de contraintes réglementaires. Beaucoup de patients recourent au neurofeedback après avoir consulté en médecine traditionnelle sans obtenir un soulagement adéquat. Le neurofeedback est également proposé aux personnes qui espèrent améliorer leur concentration et aux athlètes désireux d'améliorer leur performance.

« Des chercheurs se penchent depuis presque soixante ans sur la compréhension des mécanismes du cerveau qui interviennent en neurofeedback, mais très peu d'études portent sur les facteurs psychologiques sous-jacents qui entrent en jeu, ajoute Robert Thibault, un candidat doctoral. En attendant, il semble bien que ce soient les effets placebo qui procurent les grands bienfaits attribués à ce choix thérapeutique controversé. »

Regardez une **TEDx Talk** par le Dr Raz

La protéine adaptatrice peut être une cible pour activer l'immunité antitumorale

Les tyrosines kinases sont une catégorie de protéines qui sont souvent dérégulées dans les cancers du sein comportant une évolution défavorable. Plusieurs médicaments ciblant ces protéines sont homologués ou font l'objet d'essais cliniques. Ces médicaments sont efficaces au départ, mais les cancers du sein acquièrent une résistance rapidement. La résistance thérapeutique est attribuable, en partie, au fait que plusieurs kinases convergent vers un groupe commun de molécules de signalisation, appelées protéines adaptatrices, afin d'activer leurs propriétés oncogènes. Pour contourner cet effet, il peut être nécessaire de cibler ces protéines adaptatrices. Une nouvelle recherche passionnante publiée par la **Dre Josie Ursini-Siegel** et son équipe de recherche, dans *Nature Communications*, a permis de découvrir que la protéine adaptatrice ShcA était une molécule de signalisation qui jouait un rôle essentiel en permettant aux tumeurs du sein d'échapper aux propriétés tumoricides du système immunitaire de l'hôte.

« Nous avons identifié un domaine particulier de cette protéine qui est important dans le blocage de la capacité d'une tumeur à échapper à une réaction immunitaire », explique la Dre Ursini-Siegel. De plus, ses recherches ont démontré que l'inhibition de la fonction de la protéine adaptatrice ShcA pourrait sensibiliser les tumeurs du sein aux immunothérapies.

Personne n'a encore envisagé de cibler les protéines adaptatrices parce qu'elles ne présentent aucune activité enzymatique. « Changer une stratégie spécifique qui cible les kinases en particulier pour une stratégie plus large qui cible les protéines adaptatrices peut mener à l'obtention de réponses thérapeutiques plus durables et à moins de résistance », avance-t-elle. « La difficulté avec cette approche pourrait consister à diriger suffisamment d'inhibiteurs vers le site tumoral pour qu'elle soit efficace. »

La protéine ShcA régule la capacité d'une tumeur à échapper à une réaction immunitaire, une fonction essentielle pour que le cancer se développe. Aucune tumeur ne survit sans détourner le système immunitaire. Si ce processus peut être interrompu, il est possible d'obtenir une meilleure réponse thérapeutique.

- Le **Dr Alexandre Orthwein** s'est vu octroyer une nouvelle chaire de recherche du Canada (niveau 2) sur la stabilité du génome et les cancers hématologiques. Les chaires de recherche du Canada sont octroyées à des chercheurs exceptionnels reconnus par leurs pairs comme des chefs de file mondiaux dans leur domaine.
- Le **Dr Chen Liang** a été promu professeur titulaire au Département de médecine de McGill.

Le TAA n'est pas associé à un risque accru de maladie d'Alzheimer

Une étude populationnelle à grande échelle dirigée par le **Dr Laurent Azoulay** a conclu que l'utilisation d'un traitement antiandrogénique (TAA) pour traiter un cancer avancé de la prostate n'était pas associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer. Ce résultat, publié dans le *Journal of Clinical Oncology*, est important parce qu'il apaise les craintes soulevées par une étude antérieure très controversée qui affirmait avoir trouvé un lien important et inquiétant.

Le TAA est une forme de castration chimique qui est prescrite pour éliminer la testostérone chez les hommes atteints de cancer avancé de la prostate parce que la maladie est alimentée par la testostérone. Il est largement utilisé et si efficace pour arrêter la progression du cancer que les hommes sont souvent traités avec le TAA pendant de nombreuses années.

« Le trouble cognitif est un effet secondaire connu de la baisse de la testostérone, en général; il est donc naturel que cela soit une source de préoccupation avec le TAA », explique le Dr Azoulay. « Cependant, il y a une différence significative entre les limitations cognitives et les mécanismes biologiques associés à la démence. »

Le Dr Azoulay et Farzin Khosrow-Khavar, un candidat au doctorat sous sa supervision, ont découvert d'inquiétantes lacunes méthodologiques dans les études qui démontrent un lien de causalité. Ils ont donc entrepris d'étudier une cohorte de près de 31 000 hommes qui avaient récemment reçu un diagnostic de cancer de la prostate non métastatique sur une période de vingt-sept ans à l'aide du Clinical Practice Research Datalink du Royaume-Uni, l'une des plus grandes bases de données du genre.

« Notre groupe était grandement préoccupé par l'étude antérieure qui proposait que le TAA doublait le risque de maladie d'Alzheimer », a déclaré le Dr Azoulay. « Un résultat aussi dramatique appelait à une enquête plus poussée et nous avons découvert quelques problèmes méthodologiques importants dans l'étude. Parce que le TAA est si souvent donné à des hommes plus âgés, une analyse statistique très minutieuse est nécessaire pour affirmer une relation de cause à effet. Une fois que nous avons appliqué la bonne méthodologie, nous n'avons trouvé aucun lien statistiquement significatif. Cependant, nous encourageons la poursuite d'autres études pour confirmer nos résultats. »

L'ASCO a été rapide à présenter l'étude du Dr Azoulay en raison de son importance clinique immédiate. Il voulait s'assurer que les cliniciens qui auraient pu devenir réticents à prescrire le TAA en raison de résultats contradictoires soient rassurés que le lien de causalité n'était pas appuyé par des preuves.