

---

## TRAINEE SECTION

# Survol du programme scientifique du congrès annuel de la SCRC-ACCFC 2009

---

**Stephan Ong Tone**<sup>1,7,\*</sup>

**Sagar Dugani**<sup>2,6,\*</sup>

**Harry Marshall**<sup>3,7,\*</sup>

**Mohammed Farid Shamji**<sup>4,7,\*</sup>

**Jean-Christophe Murray**<sup>5,7,\*,#</sup>

**Dominick Bossé**<sup>5,7,\*,#</sup>

\**Contribution égale*

#*Traduit de l'anglais par ces auteurs*

<sup>1</sup> MD-PhD Program, McGill University,

<sup>2</sup> MD-PhD Program, University of Toronto

<sup>3</sup> MD-PhD, University of Western Ontario

<sup>4</sup> CIP and Division of Neurosurgery, University of Ottawa

<sup>5</sup> MD-MSc Program, Université de Sherbrooke

<sup>6</sup> Chair, CIM Trainee Committee

<sup>7</sup> CIM Trainee Committee

*Clin Invest Med* 2010; 33 (1): E73-E77.

---

Du 21 au 23 septembre 2009 a eu lieu à Ottawa le congrès annuel de l'Association des cliniciens-chercheurs en formation du Canada – Clinical Investigator Trainee Association of Canada (ACCFC-CITAC) et de la Société canadienne de recherche clinique (SCRC). Parmi les participants se trouvaient des cliniciens-chercheurs et des étudiants en provenance des quatre coins du pays.

Cette conférence mettait à l'avant-plan des invités de marque, dont le récipiendaire actuel du Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen, Sir John Bell. Plusieurs tables rondes entourant le développement professionnel s'y tenaient, avec des sujets tels que « le support des cliniciens-chercheurs canadiens », « le succès des cliniciens-chercheurs » et « la collaboration internationale des MD+ en formation », tout en donnant l'opportunité d'établir des liens avec des mentors et collaborateurs potentiels. De plus, le congrès annuel de l'ACCFC-CITAC mettait en vedette plusieurs recherches impliquant des MD+ en formation à travers tout le Canada, dans le cadre de la

séance de présentation par affiches du Forum des jeunes chercheurs ou lors de la séance plénière.

Ce survol vise à mettre en évidence certaines des recherches présentées par les chercheurs en formation lors de la conférence annuelle, autant sur le plan de la recherche fondamentale que de la recherche clinique. Dans cet article, nous résumons les principales questions de recherche abordées par ces cliniciens-chercheurs en formation dans les disciplines suivantes : neurosciences, biologie cellulaire, médecine, immunologie, obstétrique, gynécologie, néonatalogie, orthopédie, rhumatologie et santé publique.

### Neurosciences

L'étendue des connaissances accumulées durant la «Décennie du cerveau» a permis d'approfondir notre compréhension en matière de neurotransmission et de neuroanatomie fonctionnelle. Il en découle maintenant plusieurs recherches neuroscientifiques portant sur la caractérisation de la réponse des tissus neuronaux suite à une lésion. Les travaux des chercheurs en for-

mation ont notamment porté sur la modulation de la réponse neuronale par les protéines cytoplasmiques et membranaires suite à un trauma, un accident vasculaire cérébral (AVC) et autres maladies neurodégénératives. De plus, la modification du microenvironnement extracellulaire s'est révélée importante pour la traduction des protéines neuronales et l'excroissance des neurites. En fait, la signalisation des astrocytes à travers les canaux de connexine a le potentiel d'amoindrir la toxicité liée au calcium dans un modèle occlusif d'AVC. Cette découverte pourrait mener à des stratégies thérapeutiques ciblant les cellules gliales afin d'améliorer la récupération fonctionnelle suivant une insulte neuronale. D'autres travaux ont étudié la capacité des cellules de Schwann provenant d'un précurseur dérivé de la peau à favoriser la guérison dans deux modèles de lésion. La récupération fonctionnelle et électrophysiologique a été accompagnée de changements biochimiques incluant l'augmentation de l'expression d'enzymes matrixolytiques et possiblement la diminution du développement de gliose obstructive.

Une autre étude, établissant le pont entre la neurophysiologie et la neurochirurgie d'intervention, a cherché à comprendre la signalisation cognitive dans le cerveau primate en élaborant une interface de ce dernier à l'aide d'un dispositif robotique externe. Au moyen d'électrodes cérébrales implantées dans les champs visuels supplémentaires et le cortex préfrontal dorsolatéral, les tâches comportementales référant à l'intention des singes ont pu être comprises. La contribution de cette recherche s'avère prometteuse pour le développement de neuroprothèses.

La précision des études en neuroimagerie est primordiale afin d'assister les interventions médicales et chirurgicales. À cet égard, un groupe de chercheur a évalué la précision avec laquelle la tractographie par imagerie par résonance magnétique (IRM) en tenseur de diffusion peut évaluer les faisceaux de conduction dans la matière blanche de la moelle épinière suite à une lésion de la moelle. En dépit de la résolution spatiale actuelle qui restreint la délimitation claire des

tissus fonctionnels au pourtour d'une pathologie, cette technique d'imagerie pourrait contribuer à mieux définir les endroits où il est trop risqué de procéder à une incision dans la moelle épinière lors d'une chirurgie.

Le rapport coût-efficacité de l'IRM et de la tomodensitométrie (TDM) dans l'investigation d'un AVC ischémique aigu suspecté a également été mesuré lors d'une étude populationnelle rétrospective utilisant le registre du Réseau canadien contre les accidents cerebrovasculaires. Les résultats ont démontré une diminution du séjour en hôpital et du taux de mortalité des patients ayant bénéficié d'un dépistage avec l'IRM, même s'ils ne représentent qu'une fraction de tous les patients avec un AVC suspecté et que les similarités démographiques et cliniques entre les deux groupes demeurent nébuleuses. Néanmoins, les hypothèses générées au sujet de la sensibilité précoce et le rapport coût-efficacité du dépistage par IRM supportent la tenue d'autres travaux en la matière.

### **Biologie cellulaire**

Plusieurs études du domaine de la biologie cellulaire portaient sur l'oncogénèse. Une série d'études ont démontré que la fonction d'ILK (*integrin-linked kinase*) en tant qu'oncogène ou suppresseur de tumeur dans le rhabdomyosarcome de l'enfant, une tumeur du muscle squelettique, dépend de l'expression d'une nouvelle cible, JNK1, identifiant du coup un biomarqueur potentiel de l'activité oncogénique d'ILK.

Un autre groupe s'est intéressé aux mécanismes moléculaires de la croissance des tumeurs cérébrales et a démontré que la diminution de l'activité de CDK5 (cyclin-dépendant kinase 5) chez des souris knock-out les prédispose à développer un médulloblastome. La régulation normale du cycle cellulaire par la voie de signalisation de p53 est contrôlée par CDK5 et la croissance tumorale peut s'ensuivre si cette voie est dérégulée. Une autre étude a établi que p63, une protéine apparentée à p53, régule la survie de précurseurs neuronaux embryonnaires et collabore avec une troisième protéine, p73, pour réguler la survie de neuro-

nes nouvellement formés. Une dernière étude a démontré le rôle de GIFT-21, une protéine anti-cancer prometteuse, dans la production de cytokines par les macrophages, ce qui entraîne le recrutement de lymphocytes pour assister la destruction des cellules cancéreuses. Toutes ces études soulignent l'importance d'identifier les voies de signalisation aberrantes impliquées dans l'oncogenèse, ce qui guidera le développement de traitements anticancéreux innovateurs.

### Médecine et immunologie

Le diabète de type 1 constituait une thématique récurrente parmi les chercheurs en médecine. Une étude a démontré le rôle de l'insuline pour réduire l'inflammation induite par le PAR2 (*protease activated receptor 2*) ainsi que l'affluence des leucocytes et la signalisation du calcium dans les cellules endothéliales. Puisque l'inflammation induite par le PAR2 est augmentée dans les modèles murins de diabète de type 1, le fait de diminuer ces effets dans le diabète pourrait être d'une importance clinique. Dans le même ordre d'idées, une étude sur la transplantation d'îlots pancréatiques a démontré que la protéine CHOP (*CEBP (CCAAT/Enhancer binding protein)-homologous protein*) joue un rôle important dans la dysfonction des îlots transplantés, avec une contribution possible du stress exercé sur le réticulum endoplasmique. Un autre groupe a utilisé une approche phénotypique afin d'identifier les gènes impliqués dans les maladies rénales. Cette étude a identifié deux mutations héréditaires à phénotype reproductible responsables de changements glomérulokystiques et de glycosurie. Ces modèles pourront être utilisés afin d'étudier l'atteinte des organes cibles dans le diabète.

Du côté de la recherche en immunologie, un groupe a utilisé un modèle murin d'induction de lymphocyte T cytotoxique *in vivo* afin d'identifier les facteurs qui régulent la maturation des cellules dendritiques. Dans le même ordre d'idées, une autre étude a démontré que SLAP2 (*Src-like Adaptor Protein*) régule la maturation des cellules dendritiques, alors

qu'un autre groupe a démontré la contribution de la tyrosine phosphatase SHIP-1 (*SH2-containing inositol phosphatase-1*) dans l'inhibition des cellules T par *N. gonorrhoeae*.

### Obstétrique, gynécologie et néonatalogie

Dans les champs disciplinaires de l'obstétrique, la gynécologie et la néonatalogie, trois études couvraient des sujets allant de la conception aux soins néonataux. À l'aide d'un modèle de rongeur, des auteurs ont décrit le rôle de la lactogène placentaire, une hormone détectée à partir de la seconde moitié de la grossesse. En comparant les caractéristiques des femelles souris inséminées, knock-out pour les gènes de la prolactine ou du récepteur de la prolactine, ils ont conclu que l'hormone lactogène placentaire peut établir ou maintenir la gestation. De plus, ils ont trouvé que la déficience en prolactine peut être associée avec un retard de croissance fœtale.

Une autre équipe de chercheurs a exploré les voies biochimiques impliquées dans l'accouchement. La phosphorylation de la chaîne légère de myosine (CLM) est une étape biochimique importante pour initier les contractions utérines. La CLM est phosphorylée par la kinase CLM, mais une autre enzyme, dénommée ROCK (*Rho Associated Kinase*) peut jouer un rôle en phosphorylant et inhibant la phosphatase CLM. En exposant les cultures de cellules myométriales à des stimuli contractiles variables et des inhibiteurs de ROCK, les auteurs ont observé que ROCK comptait pour environ la moitié de toutes les CLM phosphorylées à la ligne de base, identifiant ainsi un rôle important de ROCK dans les contractions utérines.

Toujours dans la veine du développement, d'autres ont étudié le traitement des nouveau-nés atteints d'un choc cardiogénique. À l'heure actuelle, la dopamine à dose élevée est un élément majeur du traitement standard. Les auteurs ont mené une étude contrôlée sur quarante-six cochonnets nouveau-nés avec un choc cardiogénique induit par l'hypoxie, afin de vérifier si

l'addition d'autres inotropes est bénéfique. Ils ont conclu que l'ajout de milrenone, d'épinéphrine ou de dobutamine aux doses élevées de dopamine n'améliore aucun des paramètres hémodynamiques systémiques et pulmonaires mesurés par rapport aux doses élevées de dopamine employées seules.

### **Orthopédie et rhumatologie**

Trois études ont évalué différentes méthodes afin d'accélérer la guérison des fractures. La première étude introduit un appareil novateur pour appliquer une pression hydrostatique cyclique intermittente (*intermittent cyclic hydrostatic pressure* – ICHP) à des cellules *in vitro*. Cette étude a démontré que l'environnement *in vitro* module la réponse des cellules ostéoblastes-like à la ICHP, suggérant que la guérison post-fracture est dépendante du temps et de la façon dont le stress mécanique est appliqué. La seconde étude a comparé les effets de deux lignées cellulaires, les cellules progénitrices endothéliales (CPE) et les cellules souches mésenchymateuses, sur la guérison de défauts osseux de taille critique sur un modèle de rat. En s'appuyant sur une évidence radiologique de guérison précoce des défauts osseux chez les rats traités avec des CPE, les résultats ont suggéré que les CPE sont bénéfiques à l'angiogenèse et l'ostéogenèse dans la guérison d'une fracture. Enfin, le troisième groupe a fait valoir son intention d'investiguer la capacité d'un facteur ostéogénique récemment identifié, le FGF18, d'accélérer la régénération osseuse et de prévenir la non-union. Ils planifient modéliser la non-union par le biais d'un défaut segmentaire dans un fémur de rat uni par fixation interne avec une plaque de polyéthylène et de broches Kirschner. Cette étude vise également à étudier la libération de FGF18 par le chitosane et sa capacité à accélérer la réparation osseuse.

Deux études ont été réalisées afin d'évaluer la progression de l'arthrite. L'une d'entre elles s'est attardée à la modulation de l'ostéoclastogenèse dans la polyarthrite rhumatoïde (PAR). En étudiant les ostéo-

clastes de patients avec ou sans PAR, cette étude a démontré une augmentation de l'ostéoclastogenèse chez les patients avec une PAR. Ce résultat pourrait aider les cliniciens à mieux évaluer la sévérité de cette maladie chez leurs patients. La seconde étude a examiné sur un modèle animal l'implication du TGF $\alpha$  (*transforming growth factor alpha*) dans la progression de l'ostéoarthrite (OA). Dans cette étude, le TGF $\alpha$  semble jouer un rôle important dans l'OA puisque les souris TGF $\alpha$ -/- démontrent une progression plus lente de la maladie en comparaison aux individus hétérozygotes.

Du côté de la recherche clinique, un groupe a réalisé une étude dans le but d'optimiser les résultats cliniques des patients avec une tendinopathie d'Achille. Pour ce faire, ils ont mené un essai clinique aléatoire en triple aveugle évaluant l'efficacité d'une sclérothérapie avec une solution de dextrose/lidocaïne à réduire la douleur et augmenter la fonction des patients avec une tendinopathie d'Achille réfractaire à un protocole standardisé de physiothérapie. Les résultats ont démontré que la sclérothérapie avec une solution de dextrose 25% est une option thérapeutique efficace pour les tendinopathies d'Achille chroniques.

### **Santé publique**

Bien qu'un grand nombre d'études cette année relevait du domaine des sciences fondamentales ou de niveau préclinique, deux études concernaient des enjeux de santé publique. La première s'est basée sur une série de données épidémiologiques afin de corréliser quatre mesures anthropométriques de l'adiposité avec trois paramètres vasculaires, dans le but de mieux prédire le risque cardiovasculaire. Les résultats ont démontré une corrélation entre toutes les mesures d'obésité (index de masse corporelle, tour de taille, ratio taille/hanches, ratio taille/hauteur) et deux des trois paramètres vasculaires (vitesse-temps-intégrale hyperémique et forces de cisaillement hyperémiques), mais non avec le troisième (vasodilatation flux dépendante). Ces résultats pourront faciliter la conception

de modèles prédictifs améliorés en relation aux maladies cardiovasculaires.

La seconde étude s'est attardée aux enjeux éthiques entourant l'augmentation des médicaments antirétroviraux dans les quartiers défavorisés de Vancouver en analysant des données d'observation, de récits de vie et d'entrevues s'échelonnant sur quinze mois. Bien que les conclusions ont démontré les bénéfices d'insister sur les « droits » dans un contexte de VIH/SIDA et de son traitement, de tels discours entraînent également des conséquences néfastes, dont la marginalisation des plus désavantagés.

Cette année encore, la conférence du SCRC-ACCFC a permis aux MD+ en formation de partager des expériences de recherche avec leurs pairs ainsi que d'établir diverses collaborations avec des cliniciens-chercheurs. Enfin, nous sommes optimistes quant à l'avenir de la recherche en santé au Canada et

avons bon espoir de voir plusieurs de ces travaux engendrer des retombées cliniques.

### **Remerciements**

L'ACCFC-CITAC remercie l'Institut de génétique des IRSC et le Burroughs Wellcome fund pour leur support continu.

Correspondence to:

Stephan Ong Tone  
Department of Neurology and Neurosurgery  
Montreal Neurological Institute  
3801 Rue University  
Montreal, Quebec  
H3A 2B4  
Courriel: [stephan.ongtone@mail.mcgill.ca](mailto:stephan.ongtone@mail.mcgill.ca)