

CRMR

NOUVELLES

DU CENTRE DE RECHERCHE SUR
LES MALADIES DU REIN

OCTOBRE 2005



Le Centre de recherche sur les maladies du rein décroche une chaire de recherche du Canada

Grâce à la D^{re} Rhian M. Touyz, chercheure émérite, le CRMR célébrera les beautés de la science pendant les sept prochaines années

Imaginez, en arrière-plan, la nouvelle structure en construction du Centre de recherche sur les maladies du rein (CRMR), qui s'élève à l'extérieur de son petit bureau du Centre des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa, et la Dre Rhian Touyz, qui parle avec enthousiasme de ses travaux sur l'hypertension reconnus internationalement. À sa gauche, sur le mur, sont encadrées les pages couverture de trois des plus prestigieuses revues scientifiques à se consacrer à la recherche sur la santé cardiovasculaire : on peut y apercevoir des illustrations tirées de ses articles représentant les cellules colorées qui composent les minuscules vaisseaux sanguins de patients humains. À l'intérieur de ces cellules, les protéines marquées, à l'apparence brillante, mettent en évidence la façon dont les cellules musculaires lisses peuvent amener les minuscules artères à se contracter et à changer de forme pour, par la suite, augmenter la résistance du sang qui y circule et conduire à l'hypertension.

La Dre Touyz s'exprime délicieusement et en termes précis. Lorsqu'on lui demande pourquoi elle s'est intéressée à l'hypertension, elle répond : « En Afrique du Sud, où j'ai grandi, une proportion importante de la population souffre d'hypertension grave et, dans la plupart des cas, il est impossible d'expliquer l'origine de la maladie : c'est ce phénomène qui m'a touchée. Déjà, lorsque j'étais étudiante de premier cycle, je m'intéressais à la physiologie cardiovasculaire et cette question m'intriguait. J'étais également frappée par les terribles dommages que cause l'hypertension artérielle chez un grand nombre de patients. » Elle ajoute qu'environ 30 % de la population adulte des pays occidentaux souffre d'hypertension, maladie dont l'étiologie reste inconnue dans la plupart des cas. Et c'est justement la recherche de la cause de l'hypertension artérielle, qu'elle compte trouver en étudiant, au niveau moléculaire et cellulaire, le muscle lisse de la paroi vasculaire, qui anime la Dre Touyz. Elle précise qu'elle est à l'affût de tout problème qui pourrait surgir et qu'on pourrait associer aux blessures causées aux vaisseaux et à leur inflammation; aussi considère-t-elle l'hypertension artérielle comme une maladie qui, à l'origine, endommage le système vasculaire. Effectivement, le laboratoire que dirige la Dre Touyz a démontré que la tyrosine kinase Src, qui fait partie de la grande famille des protéines, altère la réponse de l'angiotensine II, une hormone bien connue qui a tendance à entraîner l'élévation de la tension artérielle.

Dans le cadre de ses travaux de recherche, la Dre Touyz s'intéresse également aux petites molécules, appelées espèces oxygénées radicalaires, qui peuvent elles aussi endommager les cellules des petits vaisseaux sanguins et, encore une fois, contribuer à accroître la résistance vasculaire et élever la pression artérielle. Enfin, un autre volet important de ses travaux de recherche cadre tout à fait dans la longue histoire du CRMR, car il touche l'étude du transport

des ions entre les membranes cellulaires. « Nous avons identifié chez les hypertendus des altérations en ce qui a trait au transport du calcium et du magnésium dans le muscle lisse de la paroi vasculaire et les cellules rénales. Nous nous sommes demandés quel pouvait en être le mécanisme sous-jacent; nous avons découvert qu'une protéine particulière, récemment identifiée, régit le transport du magnésium et avons démontré que la régulation de ce transporteur est altérée chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle. Plus nous en saurons sur l'action de la protéine qui est responsable du transport anormal de ces substances, mieux nous comprendrons la cause de l'hypertension artérielle. »



Pendant que la Dre Touyz parle de ses intérêts de recherche, on se demande comment elle a pu réussir, jusqu'à présent, à accomplir autant de choses. Elle n'est à Ottawa que depuis deux mois et elle s'est déjà entourée de huit collègues pour collaborer à ses travaux, et elle attend la venue de trois autres personnes, qui se joindront très bientôt à son équipe du CRMR. Mais ses activités de recherche ne se limitent pas aux projets confiés aux 12 membres de l'équipe dynamique d'Ottawa. « Nous nous estimons très chanceux de pouvoir maintenir parallèlement notre collaboration avec le groupe de recherche pluridisciplinaire sur l'hypertension artérielle des IRSC de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, que dirige le Dr Ernesto Schiffrin. Bien entendu, certains de mes groupes et de mes projets de recherche de Montréal sont toujours actifs. C'est important car, ce faisant, des liens essentiels se tissent entre le CRMR et des laboratoires reconnus mondialement. Qui plus est, le réseau formé par les équipes d'Ottawa et de Montréal, et pourquoi pas, par des chercheurs de partout au Canada, nous permettra d'obtenir des résultats de recherche significatifs et de cerner les causes de l'hypertension artérielle. »

Mais qu'est-ce qui a bien pu attirer une chercheure de renommée internationale comme la Dre Touyz au Canada et à Ottawa, au Centre de recherche sur les maladies du rein? « Je me dois avant tout d'exprimer ma reconnaissance envers le directeur du CRMR, le Dr Burns, pour tous les efforts qu'il a déployés dans le but de me recruter et envers l'Université d'Ottawa, qui a appuyé ma

(Suite à la page 3)

Actualités

Depuis la parution du dernier numéro des Nouvelles du CRMR, les bonnes nouvelles n'ont cessé d'affluer. Tout d'abord, la construction du nouveau laboratoire du CRMR avance rondement. L'enveloppe de la structure des nouvelles installations attenantes à l'École de médecine de l'Université d'Ottawa (illustrée ci-dessous) est déjà terminée et nous prévoyons emménager dans l'espace de 15 000 pieds carrés du deuxième étage au cours de l'été 2006.

Ce déménagement permettra au CRMR de se doter de matériel de recherche d'avant-garde et de poursuivre ses efforts visant à prévenir l'évolution des maladies du rein.

Le CRMR a également mis sur pied, avec le soutien de l'Institut de recherche en santé d'Ottawa et du Département de médecine de L'Hôpital d'Ottawa, une unité de recherche clinique. Cette unité se trouve dans l'immeuble professionnel situé à côté du Campus Riverside; c'est à cet endroit que le CRMR mènera ses études de recherche axées sur les patients et accueillera toute l'équipe d'infirmières coordonnatrices qui participent aux recherches et les adjoints et adjointes à la recherche. La création de cette unité nous permettra de multiplier les activités de recherche ayant une incidence directe sur les soins prodigués aux patients, comme ceux qui se trouvent décrits dans le présent numéro du bulletin.

Par ailleurs, une unité de recherche en hypertension rénale, dirigée par le Dr Marcel Ruzicka, chercheur clinique du CRMR, a été mise sur pied au Campus Riverside de L'Hôpital d'Ottawa. Cette unité se penchera sur les soins prodigués aux patients, sur la formation et la recherche clinique dans le domaine de l'hypertension, une cause importante de néphropathie chronique. Ajoutons que le Dr Ruzicka a reçu récemment une subvention de recherche accordée par le Département de médecine de L'Hôpital d'Ottawa; cette subvention lui permettra d'étudier les effets des troubles du sommeil dans le développement de l'hypertension chez les patients qui reçoivent des traitements d'hémodialyse.

Par ailleurs, je suis heureux de souligner les nombreuses réalisations des étudiants et stagiaires postdoctoraux du CRMR depuis la parution du dernier bulletin.

Monika Sklepowicz a obtenu sa maîtrise et Rania Nasrallah, son doctorat, sous la supervision du Dr Richard Hébert, chercheur au CRMR. Le Dr Wissam Faour, un stagiaire postdoctoral au sein du laboratoire du Dr Kennedy, s'est vu décerner une bourse salariale par le prestigieux Programme national de formation scientifique d'encadrement des chercheurs dans le domaine rénal (KRESCENT). Cette bourse salariale permettra au Dr Faour de poursuivre ses travaux de recherche sur l'identification du rôle du sous-type de récepteur de la prostaglandine E4 dans la physiologie moléculaire du rein et sur ses répercussions sur la protéinurie. M. Jean-Louis Michaud, un étudiant de troisième cycle du laboratoire du Dr Kennedy, a reçu une bourse de recherche décernée par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Glauca Callera s'est vu accorder une subvention de recherche sous forme de bourse salariale remise par la Fondation des maladies du cœur du Canada et Fatiha Tabet a reçu une bourse d'études supérieures du Canada - Bourses au doctorat décernée par les IRSC; toutes deux travaillent au laboratoire de la Dre R. Touyz.

Chaque année, les stagiaires en néphrologie qui participent aux études du CRMR assistent à des rencontres internationales et nationales d'envergure au cours desquelles ils présentent les plus récents travaux de recherche sur les maladies du rein. Ces stagiaires présentent également leurs travaux lors de nos cercles hebdomadaires, qui ont lieu au Centre des maladies du rein d'Ottawa. À la réunion de 2004 de l'American Society of

Nephrology et à l'assemblée annuelle de 2005 de la Société canadienne de néphrologie, un nombre record d'exposés de recherche ont été livrés par nos stagiaires (parmi lesquels les travaux primés du Dr C. White et du Dr A. Mulay, qui travaillent sous la supervision du Dr G. Knoll); ces exposés ont permis aux stagiaires de publier, à titre de coauteurs, plusieurs excellents articles.

Je me dois de féliciter chaudement tous nos stagiaires de recherche. En fait, leurs réalisations mettent en évidence l'impact qu'a, à l'échelle locale, la présence de l'expertise et de l'infrastructure de recherche sur la formation et, en dernier

ressort, sur l'amélioration des soins prodigués aux patients.

Comme vous le constaterez à la lecture du présent bulletin, d'autres grandes nouvelles méritent d'être soulignées. En effet, le Dr G. Knoll, directeur de l'équipe des greffes, a reçu une subvention de trois millions de dollars de la part des IRSC pour effectuer un essai clinique sur les effets d'un bloqueur du système rénine-angiotensine, le ramipril, sur les résultats cliniques des greffés du rein.

Pour finir, nous sommes ravis de pouvoir accueillir au CRMR la Dre Rhian Touyz, titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur l'hypertension, et son équipe de recherche compétente, qui étudieront les mécanismes intervenant dans les dommages causés par l'hypertension sur les vaisseaux sanguins qui, en dernier ressort, affectent les reins, le cœur, le cerveau et d'autres organes. Vous trouverez dans ces pages un complément d'information sur ces travaux de recherche des plus intéressants.

D' Kevin Burns

Message du Centre de recherche sur les maladies du rein

Joyeux cinquième anniversaire !

Bien qu'il n'ait que cinq ans, le CRMR n'est plus tout à fait un enfant. En effet, il peut miser à présent sur des fondations extrêmement solides pour réaliser de grandes choses dans les années à venir. Comme le contenu du présent bulletin le montre bien, les principaux chercheurs du CRMR ont à leur actif d'importantes réalisations, sans oublier que la construction de la nouvelle structure du CRMR est déjà bien avancée. Non seulement le D^r Kevin Burns, directeur du CRMR, est un gestionnaire à la vision et à l'énergie extraordinaires, mais il vient tout juste de recevoir une autre importante subvention de recherche de 700 000 \$ accordée par les Instituts de recherche en santé du Canada. Il poursuivra ses travaux de recherche d'avant-garde sur le système rénine-angiotensine du rein. Ses travaux portent actuellement sur une enzyme, l'ACE2, qui pourrait jouer un rôle surprenant dans l'évolution de la néphropathie liée aux cas de diabète qui se développent chez l'adulte.

Un patient d'Ottawa souffrant d'une maladie du rein apprend que sa maladie est le point de mire d'une importante recherche

« J'étais vraiment scandalisé, car je croyais que plus personne ne se préoccupait de la maladie dont je souffrais », dit John, dont la maladie s'est déclarée alors qu'il était enfant.

Aucun d'entre vous n'aurait envié la place de John, il y a huit ans. Si c'eût été le cas, vous auriez été dans vos petits souliers. En effet, à cette époque-là, il était impossible à John de mettre ses chaussures à cause de l'enflure importante de ses chevilles. Son abdomen, rempli de liquide, et son visage enflé le faisaient terriblement souffrir. Il perdait également des quantités considérables de protéines par les voies urinaires.

Le médecin de John, au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, et la famille du garçon étaient affligés par le diagnostic clair qu'avait permis de poser une biopsie : les filtres rénaux de John étaient atteints; celui-ci souffrait d'une maladie appelée l'hyalinose segmentaire et focale. Un autre membre de la famille de John souffrait aussi de la même maladie.

Que pensait John de tout cela? Le garçon de 12 ans était triste, car il lui faudrait abandonner le hockey.

À présent, John a 20 ans. Non seulement il est aujourd'hui pleinement conscient de la gravité de sa maladie, mais il connaît très bien la bataille à laquelle se livrent ses médecins et lui-même dans le but de retarder la détérioration de sa fonction rénale.

Que peut-on faire? Peu importe l'option qu'il proposera, le Dr Chris Kennedy, du Centre de recherche sur les maladies du rein, est très bien placé pour aider John. Il est l'un des principaux chercheurs qui se penchent sur les modifications de structure des cellules du filtre glomérulaire, les podocytes, qui causent la maladie dont souffre John, l'hyalinose segmentaire et focale.

Peut-être est-ce son passé de footballeur qui amène le Dr Chris Kennedy à toujours s'efforcer d'atteindre ses objectifs; quoiqu'il en soit, il n'hésite pas à soulever des questions de nature délicate, comme celle qui oppose la recherche fondamentale et la recherche appliquée.

Étudier les cellules rénales sans avoir une idée du résultat final ne le satisfait pas. « Bien entendu, dit-il, je reconnais la place de la recherche libre dans le domaine médical, mais, selon moi, il faut chercher avant tout à réaliser des progrès qui nous aideront à comprendre les mécanismes de la maladie. »

Des progrès, le Dr Kennedy en a fait. Le cas de John oriente l'évolution de ses travaux

de recherche, qui sont financés par la Fondation canadienne du rein et par les Instituts de recherche en santé du Canada.

« L'hyalinose segmentaire et focale, une maladie familiale, nous a amenés à examiner les modèles de la maladie chez la souris, car il est possible de produire la maladie en ciblant la structure génétique de la souris. » Déjà, il y a plus de cinq ans, le Dr Kennedy était parfaitement conscient du fait que la modification des podocytes par manipulation génétique pouvait en principe modifier l'architecture du filtre glomérulaire.

« Nous croyons que la santé d'un podocyte repose sur son squelette interne complexe qui a, dans ces cas-là, un aspect particulièrement développé. Lorsque nous introduisons un défaut dans les gènes, l'architecture des cellules change considérablement : ces dernières produisent alors un moins grand nombre d'élongations cellulaires, ayant la forme d'un doigt,

qui sont nécessaires à la filtration. Nous voulons arriver à modifier le défaut

génétique en présence ou, au moins, modifier ses effets sur le squelette du podocyte et, ainsi, prévenir la perte de protéines, la cicatrisation et l'insuffisance rénale qui en découle. »

De toute évidence, la santé de John et de sa famille dépend de cette piste de recherche. John avoue qu'il a peur de transmettre sa maladie à ses enfants. Tout ce que John a pu apprendre, pendant l'entrevue, sur les travaux menés par le Dr Kennedy, l'a beaucoup encouragé. « J'étais scandalisé, dit-il, j'étais persuadé que plus personne ne se préoccupait de cette maladie. »

John, qui a déjà pris part à une étude clinique dirigée par le Dr Filler, au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, indique que « les patients devraient participer à des études du genre, ne serait-ce que parce que cela est

avantageux pour eux ».



John



Dr Chris Kennedy

(Suite de la page 1)

candidature au programme de Chaires de recherche du Canada; je dois ajouter que je suis très heureuse de faire partie de l'Institut de recherche en santé d'Ottawa (IRSO). Pourquoi avoir choisi Ottawa? J'ai été impressionnée par la solide intégration de la science fondamentale et par la grande qualité de la recherche clinique effectuée au CRMR; grâce à l'orientation que s'est donnée le Centre, nous pouvons véritablement nous consacrer à la recherche appliquée. En d'autres mots, les chercheurs sont en mesure d'appliquer aux problèmes cliniques les conclusions de la recherche fondamentale effectuée en laboratoire : dans notre cas, cela nous permet d'offrir de meilleurs traitements aux hypertendus ou de trouver des moyens plus efficaces de prévenir l'hypertension artérielle. Il faut absolument insister sur le fait que l'hypertension et les reins sont étroitement liés. Non seulement les reins jouent un rôle prépondérant dans le développement de l'hypertension artérielle, mais ceux-ci sont également une cible importante à laquelle s'attaquent les effets néfastes de l'hypertension. L'amélioration de la prise en charge des patients qui souffrent d'hypertension artérielle, grâce à une meilleure compréhension des causes de cette maladie, permettra d'éviter à de nombreux patients les dommages causés par l'insuffisance rénale chronique. La Dre Touyz ajoute que l'ouverture, en juillet 2005, de la clinique d'hypertension au sein du Département de néphrologie, conjuguée à l'importance qu'accorde le CRMR à la recherche fondamentale, est « une occasion unique d'étudier des patients qui souffrent à la fois d'une maladie du rein et d'hypertension artérielle, et de mettre en valeur la recherche appliquée. »

Mais qu'est-ce qui passionne véritablement la Dre Touyz? « La dynamique qui anime les cellules me fascine; ce sont elles, après tout, qui constituent les composantes de base de tous les tissus et organes. Il est vraiment fascinant de voir à l'œuvre des cellules vivantes, les protéines marquées qu'elles renferment – et leur multitude de couleurs; d'observer ces protéines, semblables à des néons, qui se déplacent à l'intérieur des cellules, s'allument et scintillent tout en se parant de différentes couleurs. » Le regard de la Dre Touyz se met à briller. « C'est grâce à elles que nous découvrirons comment les gènes, les protéines et les molécules régissent les changements qui se produisent au sein des cellules et que nous déterminerons les effets de ces changements sur les vaisseaux sanguins et les reins. »

« Vous êtes, en quelque sorte, une dessinatrice de mode qui habille de différentes couleurs les protéines « dénaturées » et qui les observe, ensuite, exécuter leur danse à l'intérieur des cellules rénales et des cellules vasculaires. Est-ce bien cela? » La Dre Touyz sourit et ajoute : « C'est à cela que ressemble la magie qui s'opère lorsque la recherche porte ses fruits ».

Essai de nouveaux médicaments : un médecin et sa patiente travaillent main dans la main pour aider d'autres patients

« Je crois en la recherche, affirme Mitzi, je crois en tout ce qui peut améliorer le sort d'autres patients. »

Les fonctions du rein greffé de Mitzi étaient excellentes lorsqu'on a demandé à cette dernière si elle voulait participer à une étude de recherche. Le but de cette étude consistait à déterminer si le fait de changer de type de médicament anti-rejet pouvait aider des patients comme elle.

« Je voulais absolument participer à l'expérience, car je me sentais très bien. »

Mais justement, puisque Mitzi se sentait si bien, pourquoi ne pas en rester là? La réponse est très simple : Mitzi voulait aider.

« Je faisais entièrement confiance aux médecins : je me trouvais dans un environnement sûr où je me sentais protégée; j'étais certaine que, si des effets indésirables apparaissaient, on les reconnaîtrait immédiatement. »

Mitzi a participé à une étude qui visait à déterminer si le fait de remplacer un de ses médicaments anti-rejet par un nouveau médicament, le mofétilmycophénolate (MMF), pouvait améliorer l'issue de la greffe. Comme le MMF peut causer une irritation de l'estomac, le Dr Greg Knoll, directeur médical des greffes rénales et principal chercheur affecté à l'essai clinique auquel participait Mitzi, cherchait à savoir si les comprimés de MMF enrobés de kératine permettraient de réduire les troubles gastriques chez les greffés du rein. L'étude a démontré que ces comprimés agissent comme l'aspirine entérosoluble; ils réduisent eux aussi les symptômes gastriques, en plus de garder intactes les fonctions du rein greffé.

« Sans la participation des patients, il m'aurait été impossible de mener des projets de recherche comme celui-ci, précise le Dr Knoll. Les reins des patients greffés doivent faire l'objet d'une

surveillance constante et nous devons examiner avec soin les effets des médicaments utilisés pour prévenir le rejet. »

Pour tout dire, le Dr Knoll évolue dans un milieu de recherche hors du commun : ses patients stimulent ses idées de recherche et les travaux qu'il mène aident directement ses patients. La volonté d'aider qui animait Mitzi contribue elle aussi à la richesse de ce milieu de recherche.

Grâce à des projets de genre, on sait désormais comment choisir les médicaments les plus appropriés, comment mesurer les fonctions du greffon rénal et comment évaluer la fonction des donneurs vivants. La recherche clinique menée par le groupe de recherche - qui cherchait à savoir comment surveiller le rejet, comment mesurer la fonction rénale et comment prédire les résultats - procure au Dr Knoll et à ses collègues des outils qui permettront d'améliorer les traitements offerts aux patients, comme Mitzi.

La situation particulière de Mitzi mérite d'être soulignée : en effet, plusieurs de ses frères et sœurs sont atteints d'une maladie rénale et sont, comme elle, greffés du rein. L'une de ses sœurs est infirmière et travaille à l'unité de recherche clinique d'un autre hôpital universitaire. Cela signifie que Mitzi a accès à une multitude de renseignements et qu'elle peut compter sur le soutien de toute sa famille.

Aussi, Mitzi n'a-t-elle pas hésité un instant à participer à l'étude. « Ma famille et mon mari ont toujours été là et ils m'ont toujours appuyée. »

Pourquoi le Dr Knoll a-t-il décidé de se consacrer à la recherche sur la greffe du rein? « Je me suis rendu compte que la greffe est véritablement un traitement



Dr Greg Knoll

de choix : elle amène des changements remarquables. » Au cours de l'année seulement, il a publié trois articles dans des revues respectées qui se consacrent au domaine rénal.

Le groupe responsable des greffes offre des soins à environ 500 greffés du rein et effectue une cinquantaine de greffes par année; il obtient des résultats des plus impressionnants. La même qualité des soins et les mêmes résultats

sont maintenus chez des patients âgés de plus de 75 ans qui subissent une greffe de rein et chez d'autres patients, qui souffrent parallèlement d'autres maladies graves. Sans aucun doute, les résultats sont rehaussés par des essais cliniques comme celui-ci et par le partenariat qui s'établit entre des patients, comme Mitzi, et le Dr Knoll.

« Je crois en la recherche, conclut Mitzi, je crois en tout ce qui peut améliorer le sort d'autres patients. »

Les **Nouvelles du CRMR** sont publiées trois fois par année par le Centre de recherche sur les maladies du rein.

Pour plus de renseignements, veuillez vous adresser au :

Centre de recherche sur les maladies du rein
451, chemin Smyth
Ottawa (Ontario)
K1H 8M5

Téléphone : (613) 562-5800 poste : 8240
Courriel : pmessier@uottawa.ca

Équipe de rédaction
Dr David Z. Levine
Dr Kevin D. Burns
Janet Graham

Conception de la page couverture :
Gerry van Blokland

Impression et design :
Services d'imprimerie, L'Hôpital d'Ottawa



Kidney Research Centre
Centre de recherche sur les maladies du rein



uOttawa



Message-éclair !

Le Dr Knoll s'est vu accorder, par les Instituts de recherche en santé du Canada, une subvention de trois millions de dollars pour mener une étude à laquelle prendront part 12 centres de transplantation du Canada. L'étude du Dr Knoll permettra de déterminer si un bloqueur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait ralentir le taux de perte de la valeur fonctionnelle du greffon rénal et abaisser le taux de mortalité attribuable à toutes les causes, tel qu'on l'observe chez les patients qui n'ont jamais subi de greffe rénale. Cet essai multicentrique auquel participeront plus de 500 patients permettra de répondre à cette question.