

GÉRONTO-McGILL

BULLETIN DU CENTRE MCGILL D'ÉTUDES SUR LE VIEILLISSEMENT



Mars - Avril 2004

ISSN 0838-2263

Volume 20, N° 2

LES NOUVELLES CELLULES CÉRÉBRALES PEUVENT-ELLES CONTRIBUER AU TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER?

par Tania Elaine Schramek

On croyait que la stabilité structurale du cerveau était établie tôt après la naissance et qu'elle demeurerait inchangée tout au long de la vie. Cela était dû, pensait-on, à l'incapacité du cerveau de produire de nouvelles cellules ou de nouveaux neurones après cette période critique. Or, au cours des années 60, les progrès technologiques ont permis aux chercheurs de montrer qu'il naissait de nouvelles cellules (neurogenèse) dans des aires circonscrites du cerveau chez le rat adulte. Depuis, les neurobiologistes ont tenté de comprendre comment se déroulait la neurogenèse et de découvrir d'autres régions du cerveau capables de produire de nouveaux neurones. La plus importante découverte dans ce domaine, et de loin, a été celle de la neurogenèse chez l'humain adulte.

(suite en page 2)

L'EXPLORATION DU CERVEAU MÈNE À DES DÉCOUVERTES SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

Entrevue avec le D^r Claudio Cuello, professeur et titulaire de la chaire de pharmacologie Charles E. Frosst Merck au département de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université McGill

par Daniel Auld

Curiosité. Passion. Discipline. Ce sont ces qualités qui ont guidé le D^r A. Claudio Cuello tout au long de sa carrière en neurosciences, laquelle s'est déroulée jusqu'ici dans trois continents, cinq décennies et quatre universités. Actuellement professeur et titulaire de la chaire de pharmacologie Charles E. Frosst Merck au département de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université McGill, le D^r Cuello est au premier plan de la recherche sur le vieillissement et la maladie d'Alzheimer.

C'est lors de sa formation à l'Université de Buenos Aires, en Argentine (M.D., 1965) que le D^r Cuello a commencé à étudier le cerveau, notamment la glande pinéale. Après un hiver passé en Antarctique au sein d'une équipe de recherche, il s'est joint à l'Institut de neurobiologie (1967) où il a poursuivi ses travaux sur la glande pinéale.



Ensuite, le D^r Cuello a entrepris des stages de recherche avec William Ganong (auteur de *Medical Physiology* de Lange, un ouvrage très connu) à l'Université de Californie à San Francisco (1970) et avec Les Iversen (plus tard directeur et v.-p. à la recherche de Merck Neuroscience) à l'Université de Cambridge (1972). De ses travaux avec Les Iversen, le D^r Cuello indique qu'ils ouvraient la voie à une intégration de la biochimie avec la pharmacologie et la neuroanatomie, une modalité multidisciplinaire qui a façonné

(suite en page 2)

SOMMAIRE

NEUROGENÈSE ET MALADIE D'ALZHEIMER	1
ENTREVUE AVEC CLAUDIO CUELLO.....	1
TRAITEMENT DU GLAUCOME ET DES CATARACTES.....	1
LHTS : PANACÉE OU POISON?.....	4
SCIENCE ET EXPÉRIMENTATION ANIMALE	6

CONFÉRENCES PUBLIQUES

PROGRÈS REMARQUABLES DANS LE TRAITEMENT DU GLAUCOME ET DES CATARACTES

par Julie Comber

Le glaucome et les cataractes, les deux maladies oculaires les plus fréquentes chez les personnes âgées, étaient le thème de la conférence publique organisée par le Centre McGill d'études sur le vieillissement en février dernier. Le conférencier invité était le D^r Shawn Cohen, ophtalmologiste et

professeur adjoint au département d'ophtalmologie de l'Université McGill. Cette conférence était commanditée par Merck Frosst et l'Hôtel Delta de Montréal.

Commençant son exposé par quelques notions d'anatomie de l'œil, le D^r Cohen a

(suite en page 5)

NOVARTIS

LES NOUVELLES CELLULES CÉRÉBRALES PEUVENT-ELLES CONTRIBUER AU TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER?

(suite de la page 1)

Une question qui n'avait pas encore élucidée était de savoir si une blessure ou une lésion au cerveau (une situation où la production de nouveaux neurones serait utile) pouvait stimuler la neurogenèse. Il semble que ce soit le cas. Par exemple, il a été démontré qu'après un accident vasculaire cérébral, de nouveaux neurones se déplaçaient jusqu'au siège de la lésion, s'intégraient aux circuits neuraux existants et contribuaient à la réparation. Cette observation a amené les chercheurs à se demander si un tel mécanisme pouvait exister dans des maladies chroniques comme la maladie d'Alzheimer (MA).

Une région du cerveau où une neurogenèse compensatoire serait avantageuse dans la MA est l'hippocampe, une structure importante dans la mémoire et souvent la première atteinte dans la MA. Fait intéressant, une nouvelle étude a révélé des indicateurs de neurogenèse dans l'hippocampe de patients décédés de la MA. Selon les auteurs, ce serait là des signes que le cerveau tente de remplacer les neurones morts ou lésés. Dans cette optique, des mesures qui stimulent la neurogenèse pourraient être examinées comme de possibles interventions thérapeutiques dans la MA. Toutefois, on ignore si la vitesse d'apparition de nouvelles cellules serait suffisante pour assurer le remplacement des cellules perdues dans les régions du cerveau affectées. De plus, l'environnement à l'intérieur du cerveau atteint de la MA pourrait être toxique et empêcher les nouvelles cellules de devenir des neurones entièrement fonctionnels. Malgré ces questions, cette nouvelle étude est plutôt encourageante et souligne à quel point il est important de poursuivre les recherches sur un trouble neurologique qui touche beaucoup trop de nos proches.

Jin K et al. (2004) Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA. Jan 6;101(1):343-7.

Entrevue avec le D^r Claudio Cuello, professeur et titulaire de la chaire de pharmacologie Charles E. Frosst Merck au département de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université McGill

(suite de la page 1)

les neurosciences pour en faire ce qu'elles sont aujourd'hui!

En 1973, le D^r Cuello est retourné en Argentine comme professeur adjoint à l'Université de Buenos Aires. Toutefois, la situation politique était tumultueuse et dangereuse, et les fonds de recherche ont été coupés. Dès lors, le D^r Cuello savait qu'il n'y avait pas d'avenir professionnel pour lui dans son pays¹. En 1975, invité par Les Iversen, il est retourné à Cambridge au centre de pharmacologie neurochimique du Medical Research Council où il a étudié les systèmes de neurotransmetteurs du cerveau, entre autres la libération des neurotransmetteurs des dendrites et la distribution des neuropeptides dans le cerveau.

Plus tard, en 1978, il a occupé un poste de Lecturer (équivalent au poste de professeur agrégé en Amérique du Nord) au département de pharmacologie de l'Université d'Oxford. En plus d'avoir le plaisir d'enseigner sous le système de tutorat pour lequel l'université est réputée, il a pu effectuer des travaux de recherche excitants. Avec son ami Ceasar Milstein, un expatrié de l'Argentine comme lui et récipiendaire du Prix Nobel de 1984, il a appliqué pour la première fois les anticorps monoclonaux à la recherche en neurosciences. C'est en utilisant un anticorps monoclonal à Oxford que le D^r Cuello a entrepris ses premières recherches dans le domaine de la MA.

Vers la fin des années 70 et le début des années 80, il est devenu apparent que dans la MA, il y a des lésions sélectives dans un groupe de cellules cérébrales (neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal) qui produisent et libèrent l'acétylcholine, un neurotransmetteur important pour l'apprentissage et la mémoire. Le groupe du D^r Cuello a montré que ces neurones étaient atrophiés dans la MA et chez les rats après une lésion corticale. Cette observation, entre autres, les a amenés à proposer une théorie selon laquelle les lésions corticales de la MA entraînent une atrophie secondaire des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal.

C'est à cette époque que le D^r Cuello a accepté la direction du département de

pharmacologie à McGill. Pendant les 15 années où il a été directeur (1985-2000), le département de pharmacologie est devenu l'un des plus productifs au monde. À McGill, le D^r Cuello a continué d'étudier le système cholinergique et la capacité de certaines molécules (dont le facteur de croissance neuronal et le ganglioside GM1) de neutraliser les effets des lésions corticales sur l'atrophie cholinergique. Peut-être que le message le plus pertinent à retenir de ces études est qu'il est possible de favoriser le rétablissement de neurones lésés, si bien que l'on pourra peut-être un jour réparer les dommages aux voies cérébrales que l'on voit dans la MA.

Après son mandat comme directeur, le D^r Cuello est retourné à la recherche avec enthousiasme. Libéré de ses responsabilités administratives, il a eu plus de temps à consacrer à ses travaux et espère passer bien des années encore au laboratoire. Son principal intérêt est le cortex vieillissant et la MA.

Le cortex, qui est important pour les fonctions cognitives supérieures, subit des changements avec le vieillissement. Le groupe du D^r Cuello a récemment montré que chez le rat, certains neurones corticaux étaient sensibles aux changements liés au vieillissement, notamment l'atrophie du corps cellulaire et la réduction des prolongements dendritiques, importants pour la communication entre neurones. En outre, son équipe a montré qu'il y avait moins de synapses dans le cortex vieillissant.

Les synapses sont les lieux d'échange des neurones, et l'ensemble de ces communications aboutit aux pensées, aux sensations et aux souvenirs. Fait intéressant, le groupe du D^r Cuello a montré que les rats âgés ayant une atteinte cognitive - le vieillissement étant variable chez les rats comme chez les humains - présentaient moins de synapses cholinergiques. Dans la MA, il y a une perte massive de synapses corticales et cholinergiques. Comme l'indique le D^r Cuello, peu importe la cause première de la MA, c'est en fin de compte la perte

(suite en page 3)

Entrevue avec le D^r Claudio Cuello, professeur et titulaire de la chaire de pharmacologie Charles E. Frosst Merck au département de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université McGill

(suite de la page 2)

de synapses qui présente la meilleure corrélation avec le déclin cognitif.

Pouvons-nous compenser la perte de synapses? Les synapses, indique le D^r Cuello, se font et se défont régulièrement. Pour en construire de nouvelles, on pourrait mener une vie intellectuelle active, par exemple lire, faire des mots croisés et d'autres activités mentalement ardues. Un surplus de synapses au départ ne préviendrait pas nécessairement la MA, mais permettrait au cerveau d'absorber une atteinte plus importante avant que le déclin cognitif ne devienne apparent. On croit que cela explique en partie pourquoi un degré de scolarité plus élevé est associé à une plus faible fréquence de MA, même chez les personnes ayant une prédisposition génétique.

En ce qui concerne le maintien des synapses, le groupe du D^r Cuello a découvert une molécule (le facteur de croissance neuronal) qui maintient les synapses cholinergiques qui sont vulnérables dans la MA. Il est possible que le maintien de concentrations adéquates de facteur de croissance aide à résister à la MA. Cela peut sembler étonnant, mais il y a en fait quelques mesures simples qui peuvent encourager la production de facteur de croissance. À cet égard, l'activité est essentielle, l'activité physique et intellectuelle étant associée à une production accrue de facteur de croissance cérébral.

Lorsqu'on lui demande si on pourra un jour guérir la MA, le D^r Cuello répond avec une assurance teintée de prudence : « Oui! Ce ne sera pas la semaine prochaine ni même l'année prochaine, mais au cours de la prochaine décennie, espérons-le ». Selon lui, la compréhension de l'origine moléculaire et cellulaire de la maladie sous-tend les progrès en matière de traitement. En fait, au moins dix avenues thérapeutiques possibles fondées sur des découvertes scientifiques fondamentales des 15 dernières années ont été proposées. Ces avenues comprennent les inhibiteurs de la production du peptide bêta-amyloïde (sous forme de dépôts dans le cerveau des malades), les anti-inflammatoires, l'immunisation contre le bêta-amyloïde,

etc. Ce sont là des approches qui diffèrent des thérapies actuelles, qui visent les symptômes plutôt que la cause et ne sont généralement efficaces que pendant un an ou deux.

Ces recherches peuvent-elles être plus efficaces et produire des traitements plus rapidement? Selon le D^r Cuello, la réponse réside dans de meilleurs modèles animaux de la MA. Actuellement, il existe des modèles murins qui reproduisent certaines caractéristiques de la MA, par exemple la production de bêta-amyloïde. Même si une telle souris ne présente pas toutes les caractéristiques de la MA, ce modèle est assez bon pour servir à des tests sur la réduction de la production de bêta-amyloïde. Une souris qui présente une neurodégénérescence et un déclin cognitif semblables à ceux de la MA est encore plus utile. En fait, le groupe du D^r Cuello a récemment découvert que des gènes humains qui causent la MA entraînent le dépôt de bêta-amyloïde, un déclin cognitif et une perte de synapses cholinergiques - toutes des caractéristiques importantes de la MA - lorsqu'ils sont insérés dans une souris.

Lorsqu'on demande au D^r Cuello quelle a été sa plus grande contribution aux neurosciences, il répond qu'elle reste à venir et qu'elle sera dans le domaine des modèles animaux de la MA. L'un des axes de recherche de son laboratoire est la production d'un modèle basé sur le rat. Jusqu'ici, la plupart des modèles utiles ont été obtenus par insertion de gènes de la MA dans la souris. Toutefois, les souris ne sont pas aussi intelligentes que les rats. Le rongeur plus intelligent sera probablement plus sensible aux gènes qui causent la MA et fournira un meilleur modèle. Des modèles améliorés devraient permettre de générer de meilleures théories et de tester de nouveaux traitements.

En supposant que l'on dispose un jour de nouveaux traitements, quand faudrait-il les administrer? Le D^r Cuello suggère de le faire aussitôt qu'un déclin cognitif est perçu, parce que cette atteinte subclinique finit par mener à la forme complète de la maladie. La progression de la maladie pourrait ainsi être stoppée avant la survenue de lésions irréparables.

Quant à la meilleure stratégie, il pourrait s'agir d'un cocktail de médicaments visant différents aspects de la maladie selon le D^r Cuello. Par exemple, des médicaments bloquant la production de bêta-amyloïde pourraient être complétés par des agents qui réduisent l'inflammation, ainsi que par les traitements actuels qui augmentent l'activité des neurones cholinergiques.

Le D^r Cuello est optimiste et enthousiasmé par la possibilité d'un traitement pour la MA et il est heureux de faire partie du vaste groupe de chercheurs qui poursuivent cet objectif. En outre, il se sent solidaire de la grande communauté scientifique internationale. Il est certain que le monde entendra encore parler de la MA par le D^r Cuello au cours des prochaines années.

I. A. C. G. Cuello, in The History of Neuroscience in Autobiography L. R. Squire, Ed. (Academic Press, San Diego, 2001), vol. 3, pp. 170-213.

POLITIQUE ET AFFAIRES PUBLIQUES

L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE : PANACÉE OU POISON?

par Tania Elaine Schramek

Au cours de la dernière année, il y a eu un débat considérable sur la démarche à adopter chez la femme, au début de la ménopause, lorsque cesse la production des hormones sexuelles ovariennes, œstrogènes et progestérone. La question au cœur du débat : faut-il prescrire une œstrogénothérapie substitutive ou une hormonothérapie substitutive combinée (œstrogènes et progestérone) pour le soulagement des symptômes de la ménopause. La controverse entourant cette question vient en grande partie du fait que l'étude Women's Health Initiative (WHI), qui visait à examiner les bienfaits potentiels de l'hormonothérapie substitutive (HTS) sur l'état de santé général et, plus particulièrement, sur la santé cardiovasculaire, s'est terminée après 5 ans parce qu'on a découvert que la prise d'œstrogènes et de progestérone était associée à un risque accru d'accidents cardiovasculaires et de cancer du sein invasif.

En raison de ces observations inattendues, l'étude a reçu une énorme couverture médiatique et, par conséquent, beaucoup de femmes qui suivaient une HTS se sont précipitées chez leur médecin et ont insisté pour mettre fin à leur traitement. La communauté scientifique s'est elle aussi montrée très intéressée à ce débat si bien que, en février 2003, 25 experts mondiaux en HTS se sont réunis en comité à Funchal, Madère, pour examiner de plus près ces résultats et discuter de leurs implications.

Dans l'ensemble, le comité était d'avis que l'étude avait été bien conçue et menée. Toutefois, les experts ont mis en doute la pertinence clinique des observations. Par exemple, le profil des participantes à l'étude WHI ne correspondait pas à celui des femmes typiques qui suivraient une HTS en clinique. Plus précisément, 66 % des participantes étaient âgées de plus de 60 ans. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la durée de l'HTS (celle-ci variant entre 5 et 15 ans), on s'entend sur le fait que le traitement devrait commencer au début de la ménopause. L'âge moyen de la ménopause étant de 50 ans, une bonne proportion des participantes étaient de 10 ans plus âgées au moins que les femmes qui recevraient l'HTS en clinique. Il s'agit d'un point important car l'âge constitue en soi un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé, y compris les maladies cardiovasculaires et le cancer.

Même si les indications principales de l'HTS en clinique sont le soulagement des symptômes de la ménopause, par exemple les bouffées de chaleur et les sautes d'humeur, ainsi que la prévention de la perte osseuse, le but de l'étude WHI était d'examiner les effets protecteurs de l'HTS sur la santé générale et la santé cardiovasculaire. Fait intéressant, 69 % des participantes à l'étude faisaient de l'embonpoint, 36 % avaient une tension artérielle élevée, 12 % avaient un taux de cholestérol élevé, 40 % avaient déjà fumé et 10,5 % étaient des fumeuses au moment de l'étude. Donc, beaucoup de participantes présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire ou souffraient déjà de maladies cardiovasculaires. Le comité a fait valoir que ces femmes n'étaient pas des candidates probables à l'HTS et qu'elles ne représentaient donc pas des sujets idéaux pour l'étude.

Un autre problème soulevé par le comité est celui du type d'HTS utilisé et de la dose administrée. Selon les antécédents de la patiente, le médecin prescrira soit une œstrogénothérapie seule, soit une hormonothérapie combinée (E+P). Les femmes de l'étude qui prenaient l'HTS combinée ont reçu une dose uniforme d'œstrogènes et de progestérone contenant des œstrogènes synthétiques appelés œstrogènes équins conjugués. Premièrement, les experts ont déclaré qu'il était peu probable que deux femmes reçoivent la même dose d'HTS. Deuxièmement, lorsque notre organisme dégrade des substances, il en résulte des composés appelés métabolites. Plusieurs études ont révélé que les femmes atteintes de cancer du sein avaient des concentrations élevées de certains métabolites d'œstrogènes. Or, il a été démontré que les œstrogènes équins conjugués, qui avaient été administrés durant l'étude, augmentent de 32 % la quantité de ces métabolites.

De plus, la presse a omis de mentionner deux observations importantes. Premièrement, seul le volet E+P a été stoppé en raison de risques accrus pour la santé; le volet œstrogénothérapie est encore en cours. Deuxièmement, la hausse du risque de cancer du sein qui a été observée était limitée aux femmes qui avaient déjà suivi une HTS. Cette observation concorde avec les nouvelles données de la recherche suggérant qu'il y aurait une quantité limite d'hormones à laquelle une femme peut être

exposée au cours de sa vie. Par conséquent, les chercheurs soulignent l'importance des besoins personnels en matière de traitement. Ce point a peut-être suscité les critiques les plus constantes et les plus vives de la part du comité d'experts en ce qui concerne le manque de pertinence clinique de l'étude et le traitement que les médias ont accordé à ses résultats.

Les experts ont unanimement reconnu qu'en clinique, le type d'HTS et la dose prescrite sont déterminés au cas par cas. En fait, ils ont maintes fois répété que les résultats positifs reposaient sur un traitement personnalisé. Dans la majorité des cas, l'HTS a été associée à une baisse significative des bouffées de chaleur et à une augmentation du bien-être psychologique, de la satisfaction sexuelle, de la capacité de concentration et de la mémoire, sans compter la prévention de la perte osseuse. Par conséquent, une intervention thérapeutique personnalisée peut procurer d'importants bienfaits.

Certes, les résultats négatifs qui ont été rapportés par les médias ne doivent pas être pris à la légère; toutefois, une conséquence malheureuse, voire dangereuse de cette couverture médiatique est qu'un grand nombre de femmes recherchent maintenant des remèdes naturels aux symptômes de la ménopause, dont aucun n'a été testé en clinique. Par exemple, un numéro du *National Enquirer* a proposé dix médicaments différents pouvant remplacer l'HTS, tous contenant une forme quelconque d'œstrogènes ou de progestérone. Comme on ignore si c'était les œstrogènes seuls, une association d'œstrogènes et de progestérone ou encore les facteurs de risque préexistants des patientes qui ont contribué aux résultats négatifs de l'étude WHI, il faut être extrêmement prudent dans l'utilisation de produits naturels.

Il est important de noter que le comité n'a en aucun cas atténué la hausse du risque révélée par l'étude WHI; il a tout simplement voulu replacer ces observations dans leur contexte. En fait, il dit clairement que des recherches additionnelles sur les effets de l'HTS sont nécessaires. Malheureusement, en raison de la couverture reçue par l'étude, il sera peut-être difficile d'entreprendre de nouveaux travaux dans ce domaine.

(suite en page 6)

PROGRÈS REMARQUABLES DANS LE TRAITEMENT DU GLAUCOME ET DES CATARACTES

(suite de la page 1)

fait remarquer que le nerf optique émergeant de l'arrière de l'œil ressemblait un peu à une paille reliant l'œil au cerveau. Le nerf optique a un diamètre de 1,5 mm (la grosseur de la pointe d'un crayon) et achemine 1,2 million de nerfs au cerveau. « Il est clair que nous ne parlerons pas de greffe de l'œil aujourd'hui! », a dit le D^r Cohen en riant.

Le glaucome est une atrophie acquise caractéristique des fibres du nerf optique, explique-t-il. L'œil est comme une baignoire en système fermé avec un robinet, une voie d'écoulement et une partie sensible à la pression. Si la voie d'écoulement est obstruée, la pression s'accumule et endommage la composante la plus fragile de l'œil, le nerf optique. Plus cette atteinte est importante, plus la vision du patient est réduite.

Le traitement du glaucome comporte deux objectifs principaux : maintenir la pression intra-orbitaire en dessous de la valeur cible et en minimiser les fluctuations diurnes. Il y a beaucoup d'indications que la réduction de la pression oculaire aide à soulager le glaucome. Dans sa pratique, le D^r Cohen essaie d'abaisser la pression à l'aide de médicaments avant de recourir à la chirurgie. Règle générale, une pression supérieure à 30 mm de Hg sera traitée, mais cela dépend de l'étendue des dommages au nerf optique. Plus ces derniers sont graves, plus il est important d'abaisser la pression.

Il y a cinq classes de médicaments contre le glaucome et le nombre de produits disponibles est à lui seul déconcertant. Cela dit, le D^r Cohen a fait remarquer que nous avons beaucoup de chance d'avoir un tel choix. Tôt ou tard toutefois, les médicaments n'arrivent plus à maîtriser la pression ou à assurer au patient une vision suffisante pour son mode de vie. C'est là qu'une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire. Un nouveau rôle pour les médicaments est leur emploi en synergie avec la chirurgie. Par exemple, une intervention plus sûre mais moins efficace pourrait être complétée par un médicament pour atteindre la pression intra-orbitaire cible et stabiliser la courbe de pression diurne.

Le D^r Cohen croit que la communication entre le patient et le chirurgien est essentielle et que la participation du patient à la décision lui donne du pouvoir tout en allégeant le stress du chirurgien. Il a expliqué qu'une démarche

modulaire pouvait accroître l'efficacité de l'intervention. « Si vous abordez la chirurgie d'une manière organisée, tout est possible. » Il a ensuite fait l'éloge de son équipe, des trois hôpitaux montréalais où il pratique et de la qualité élevée de la chirurgie au Canada en général.

La précision exigée par la chirurgie oculaire est tout simplement renversante. Les ophtalmologistes utilisent des outils minuscules très perfectionnés et des fils à suture plus fins qu'un cheveu humain. « Il est déjà arrivé qu'un fil de suture se détache de l'instrument et c'était incroyable de voir flotter ce filament, si léger qu'il demeurait en suspension dans l'air », raconte le D^r Cohen.

Une élévation de la pression intra-orbitaire est une complication relativement fréquente de l'opération de la cataracte. Il faut surveiller tout particulièrement ce phénomène chez les patients atteints de glaucome qui subissent cette intervention. Le D^r Cohen a expliqué que les chirurgiens pouvaient maintenant utiliser un cristallin intraoculaire souple et pliable. Le cristallin standard remboursé par l'assurance maladie ne se plie pas et exige une plus grande incision; de plus, il a la forme d'un ballon de football, de sorte que le patient fera de l'astigmatisme. Les chirurgiens délaissent les cristallins non pliables, en particulier lorsque l'intervention porte à la fois sur la cataracte et le glaucome. Toutefois, le D^r Cohen insiste sur le fait que les deux types de cristallin sont d'excellents produits qui vont durer toute la vie.

Le D^r Cohen a mis l'auditoire en garde contre la chirurgie correctrice au laser (Lasik) pour améliorer la vue. Les patients à risque de glaucome ne devraient pas subir cette opération car elle peut compliquer le traitement du glaucome.

Plusieurs questions intéressantes ont suivi. Par exemple, une femme a expliqué que pendant des années, elle n'avait pu lire les journaux sans lunettes de lecture. Puis, soudainement, elle a pu se passer de lunettes. On lui a dit que c'était à cause de ses cataractes, ce qui lui a semblé contradictoire. « En fait, ce n'est pas contradictoire », a expliqué le D^r Cohen. C'est ce que l'on appelle la "seconde vue", c'est-à-dire que la croissance de la cataracte modifie le pouvoir du cristallin et permet la lecture. Mais cela est dû à l'épaississement et au durcissement du cristallin, qui peuvent s'aggraver. »

Une autre personne a demandé si l'alimentation avait un effet sur le glaucome ou les cataractes. Le D^r Cohen a répondu que sauf dans le cas d'un déficit nutritionnel grave, rare en Amérique du Nord, il y avait peu d'indications que l'alimentation ait un effet. Toutefois, les patients diabétiques doivent bien maîtriser leur glycémie pour réduire leur risque de cataracte et de glaucome. De plus, la lutéine est utile dans les stades tardifs de la dégénérescence maculaire sèche, une autre cause fréquente de perte de la vue chez les personnes âgées.

L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE : PANACÉE OU POISON?

(suite de la page 4)

Bien que nous n'ayons pas encore de réponses claires sur l'HTS, la meilleure démarche que peuvent adopter les femmes pour l'instant est d'obtenir le maximum d'information, d'avoir une définition claire de la qualité de vie qu'elles recherchent et de discuter ouvertement de ces questions avec leur médecin.

PROMOUVOIR LA SCIENCE SANS SACRIFIER LE BIEN-ÊTRE DES ANIMAUX

par Julie Comber

Pour les personnes qui souffrent de maladies liées au vieillissement et pour celles qui s'emploient à prévenir et à traiter ces maladies, les nouveaux traitements mis au point chaque année sont une source d'encouragement. Toutefois, une fois que l'essai clinique est terminé et que l'innocuité et l'efficacité d'un nouveau médicament ont été confirmées, il est facile d'oublier que les travaux de la phase préclinique auraient été impossibles sans les animaux de laboratoire. En y réfléchissant bien, la société retire d'énormes bienfaits des progrès médicaux. Mais ces progrès ont un prix, et pas seulement d'ordre financier; beaucoup d'animaux sont mis à contribution. Il est essentiel d'équilibrer les coûts consacrés à la recherche sur le bien-être des animaux et les bienfaits qu'en retire la société si l'on veut élaborer des politiques de recherche qui contribuent à la fois à l'essor de la science et à la protection des animaux.

En 1959, Russel et Burch ont rédigé l'ouvrage fondamental intitulé *The Principles of Humane Experimental Technique*. Ils ont proposé un concept qui a eu beaucoup d'influence, à savoir : réduire le nombre d'animaux utilisés en recherche, remplacer les animaux par d'autres modèles expérimentaux et optimiser les soins prodigués aux animaux de laboratoire et l'utilisation que nous en faisons de manière à améliorer leur bien-être.

Un excellent exemple de perfectionnement est la production de souris porteuses de gènes inactivés par recombinaison au moyen de Cre-loxP. Avant l'avènement de cette technique, le gène inactivé n'était exprimé à aucun endroit dans l'organisme de la souris. Le système Cre-loxP permet d'empêcher l'expression du gène dans certains tissus seulement. Il s'ensuit un phénotype moins grave et une meilleure issue pour les souris, tout en permettant aux chercheurs de poser des questions plus subtiles sur la fonction du gène. Un exemple de ce type de modèle est la souris NIRKO, laquelle n'exprime pas le récepteur de l'insuline dans le tissu cérébral. La souris homozygote porteuse d'un gène inactivé présente un phénotype relativement bénin, soit une légère obésité et une fertilité réduite. Par contraste, lorsque le gène est inactivé dans tous les tissus, les souris homozygotes meurent de 48 à 72 heures après la naissance. La souris NIRKO est

maintenant utilisée pour étudier le lien entre le diabète et la maladie d'Alzheimer¹.

Au cours des dernières années, un accomplissement crucial a été l'adoption de critères d'évaluation plus humains pour les expériences chez les animaux². Le but est de mettre un terme à l'expérience avant que l'animal n'éprouve de la douleur ou une souffrance au-delà d'un seuil prédéterminé. Par exemple, le personnel peut rechercher des signes que l'animal est entré dans une phase de déclin irréversible et l'euthanasier immédiatement plutôt que d'attendre que la maladie ou la substance testée ne le tue. Cette démarche est plus humaine et permet aux chercheurs de poser des questions plus précises et d'obtenir des réponses qui ne seraient pas possibles avec des critères plus tardifs.

Nous avons une dette envers les rats, les souris, les chiens, les chats, les porcs et les autres animaux utilisés en recherche. Il est encourageant de constater que des progrès sont accomplis pour garantir à la fois le bien-être des animaux et une recherche de qualité.

Sources

1. Schubert M, Gautam D, Surjo D et al (2004). Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci.* 101(9):3100-5. Pour comparer TBASE ID 8181 (souris NIRKO) à 3183 (méthode d'inactivation classique), aller à <http://tbase.jax.org/> et cliquer sur Search TBASE 2.0 (<http://tbase.jax.org/docs/tb.html>).
2. Voir les Lignes directrices du Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) : choisir un point limite approprié pour les expériences faisant appel à l'utilisation des animaux en recherche, en enseignement et dans les tests, à http://www.ccac.ca/french/gui_pol/gdlines/endpts/open.htm

CENTRE MCGILL D'ÉTUDES SUR LE VIEILLISSEMENT

6825, boul. Lasalle
Verdun (Québec) H4H 1R3
Tél. (514) 766-2010 / téléc. (514) 888-4050
Courriel : mcsainfo@po-box.mcgill.ca
Site web : <http://www.aging.mcgill.ca>

ÉQUIPE DE RÉDACTION

RÉDACTRICE EN CHEF

Sonia Lupien (Hôpital Douglas, CEMV)

RÉDACTRICE

Ginette Lacoste

ADMINISTRATRICE

Lyne Jean (CEMV)

JOURNALISTES

Daniel Auld

(Centre de survie neuronale, Institut neurologique de Montréal)

Julie Comber

(Rédactrice médicale à la pige)

Tania Schramek

(Centre de recherche de l'Hôpital Douglas)

TRADUCTION

Lacoste Royal

ÉDITIQUE ET IMPRESSION

Imprimerie Miro inc.

NOUS REMERCIONS NOVARTIS
POUR SON GÉNÉREUX SOUTIEN
AU GÉRONTO-McGILL.