



## POLITIQUE ET AFFAIRES PUBLIQUES

### Débat sur l'éthique de l'utilisation de placebos dans les essais cliniques

par Jeff Boyczuk

En tant que groupe dépensant le plus d'argent par personne en médicaments d'ordonnance, les aînés jouent un rôle nécessaire et vital dans la mise au point de nouveaux traitements médicamenteux, entre autres par leur participation à titre de sujets dans les essais cliniques. Dans la mise au point de tout traitement pharmacologique, les organismes de réglementation exigent des tests expérimentaux rigoureux, tant pour assurer la sécurité des usagers potentiels des médicaments que pour juger de l'efficacité des produits. Toutefois, les normes de sécurité doivent également s'appliquer au petit nombre de patients qui se portent volontaires pour ces études. Ce principe soulève de graves questions sur l'utilisation de placebos - des pilules inertes ou d'autres traitements inactifs -, une pratique courante dans ces essais.

À quoi servent les placebos en recherche pharmacologique? La réponse est qu'ils fournissent un groupe témoin dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement expérimental. Lorsqu'un groupe de patients recevant un médicament expérimental ne montre pas de réponse significativement supérieure à celle d'un groupe recevant un placebo, le médicament peut être considéré comme inefficace. Par ailleurs, un aspect intrigant de cette pratique est que certains patients participant aux essais tendent à présenter des améliorations, qu'ils aient reçu un médicament ou un placebo. En moyenne, environ le tiers des membres du groupe ne recevant pas de composé actif présentent cet « effet placebo ». Un médicament expérimental doit surpasser cet effet, montrant ainsi qu'il procure d'autres avantages que les bienfaits psychologiques obtenus par le fait de prendre, ou de croire

(suite en page 2)

## SOMMAIRE

ÉTHIQUE : LE PLACEBO DANS LES ESSAIS	1
EXPRESSION GÉNÉTIQUE ET VIEILLISSEMENT	1
CATARACTE, GLAUCOME ET VISION DOUBLE	1
LE PROJET DU GÉNOME HUMAIN	3
CHROMOSOME 10 ET MALADIE D'ALZHEIMER	5
SITES INTERNET SUR LE VIEILLISSEMENT	6

## EXPRESSION GÉNÉTIQUE, THÉRAPIE GÉNIQUE ET VIEILLISSEMENT

Entrevue avec le D<sup>r</sup> Josephine Nalbantoglu, professeure agrégée, département de neurologie et de neurochirurgie et département de médecine expérimentale de l'Université McGill

par Alison McTavish

Le D<sup>r</sup> Josephine Nalbantoglu a touché à de nombreux sujets durant sa carrière. Professeure agrégée dans deux départements de l'Université McGill, neurologie et neurochirurgie et médecine expérimentale, elle a exploré la maladie d'Alzheimer, l'apprentissage et la mémoire ainsi que le cancer du cerveau. Le lien entre ces divers champs d'étude est la génétique. « Bien que ma formation première soit en biochimie et en biologie moléculaire », explique-t-elle, « je me suis toujours intéressée à l'expression génétique et au transfert de gènes. »

Le D<sup>r</sup> Nalbantoglu a commencé à s'intéresser au vieillissement au cours de ses recherches sur la maladie d'Alzheimer. Une souche de souris qui exprime une partie du gène humain de la protéine précurseur de l'amyloïde a été créée dans son laboratoire. Un court peptide dérivé de cette protéine s'accumule dans les plaques d'amyloïde, une caractéristique bien connue de la maladie d'Alzheimer. Des tests ont montré que malgré le fait que les souris présentent des déficits de la mémoire spatiale, aucune plaque sénile ne se forme dans leur cerveau.



Or, ces plaques ont longtemps été considérées comme une cause importante des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

« C'était un résultat controversé à ce moment-là », dit le D<sup>r</sup> Nalbantoglu. « Quand j'ai commencé dans ce domaine, la grande question était : L'amyloïde joue-t-il un rôle? Ou n'est-il qu'un débris? Nous avons donc créé ces souris, afin de voir ce qu'il en était. Depuis, d'autres chercheurs ont montré également que les plaques séniles ne sont pas essentielles aux déficits de la mémoire. » C'est cette découverte qui a amené le D<sup>r</sup> Nalbantoglu à s'intéresser à l'expression génétique durant l'apprentissage. « Comment apprend-on? » demande-t-elle. « Que se passe-t-il dans l'hippocampe durant l'apprentissage? »

(suite en page 2)

## CONFÉRENCES PUBLIQUES

La prévention et le traitement de la cataracte, du glaucome et de la vision double

par Hannah Hoag

« Depuis que je suis à la retraite et que j'ai le temps de jouer au golf, je ne vois plus la balle! ». À ces mots, l'auditoire s'est esclaffé à la conférence du D<sup>r</sup> Francine Mathieu-Millaire intitulée « Tout sur le traitement et la prévention de la cataracte, du glaucome et de la vision double »,

commanditée par le Centre McGill d'études sur le vieillissement.

Le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire a obtenu son diplôme de médecine de l'Université de Montréal avant de poursuivre sa formation aux États-Unis à Johns Hopkins où elle s'est spécialisée en neuro-ophtalmologie. Elle

(suite en page 4)

## Débat sur l'éthique de l'utilisation de placebos dans les essais cliniques

(suite de la page 1)

prendre un médicament. Ainsi, l'utilisation d'un groupe recevant un placebo dans un essai clinique fournit des conditions expérimentales rigoureusement contrôlées permettant de juger des propriétés médicinales d'un nouveau médicament.

Dans les cas où il n'existe encore aucun traitement éprouvé de la maladie, l'utilisation des placebos ne pose pas de problème éthique. Cependant, la situation n'est pas aussi claire lorsqu'il s'agit d'essais cliniques auprès de patients atteints de maladies telles que la maladie d'Alzheimer, la dépression ou l'artériosclérose, pour lesquelles il existe des traitements établis. Est-il acceptable d'un point de vue éthique de priver des patients d'un traitement éprouvé pendant la durée d'un essai?

Malheureusement, il n'y a pas de réponse simple à cette question. La déclaration d'Helsinki, datant de la Deuxième Guerre Mondiale, est une ligne directrice internationale qui a largement été adoptée par les comités d'éthique. Cette déclaration, amendée pas plus tard qu'en octobre 2000, stipule que tous les patients participant à une étude médicale devraient recevoir la meilleure modalité thérapeutique disponible. Inutile de dire que cette déclaration a suscité la controverse parmi les chercheurs, parce qu'elle implique que l'utilisation d'un placebo est toujours contraire à l'éthique dans les situations où il existe un traitement éprouvé, peu importe le niveau de risque pour le sujet. En fait, en tant que mesure visant à protéger les personnes qui acceptent de participer aux essais cliniques, une position aussi rigide par rapport à l'utilisation de placebos pourrait avoir l'effet contraire à ce que l'on souhaitait, c'est-à-dire augmenter les risques d'effets négatifs pour le patient. Cela devient évident lorsqu'on examine les autres options expérimentales.

Une solution de rechange à l'utilisation d'un placebo consiste à tester un nouveau médicament en le comparant à un traitement médicamenteux existant. En fait, il s'agit d'une méthode fréquemment utilisée. Pourtant, elle comporte des embûches. Ainsi, dans un essai clinique où l'on ne découvre aucune différence entre les deux groupes, il est toujours possible qu'une différence existe, mais qu'elle soit occultée en raison d'une faible puissance statistique, par exemple parce qu'il y a trop peu de sujets dans l'étude. Si un médicament expérimental est comparé à un traitement existant, l'absence de différence entre les deux groupes pourrait être interprétée à tort comme une preuve que les deux médicaments sont également efficaces. Évidemment, ce serait une conclusion troublante, particulièrement si elle menait à l'adoption d'un médicament expérimental inefficace comme modalité thérapeutique.

Plusieurs autres variations méthodologiques basées sur l'emploi de doses variables de médicaments expérimentaux comme contrôle ont aussi été utilisées comme solutions de rechange aux essais contrôlés par

(suite en page 3)

## Entrevue avec le Dr Josephine Nalbantoglu, professeure agrégée, département de neurologie et de neurochirurgie et département de médecine expérimentale de l'Université McGill

(suite de la page 1)

L'hippocampe est une région du cerveau qui stocke les souvenirs temporels, spatiaux et sensoriels par un mécanisme qui ferait intervenir l'activation et l'expression de gènes pour la plupart inconnus. « Nous disons qu'une région du cerveau est activée parce que certains gènes y sont exprimés. Certains commencent à être exprimés très rapidement quand vous accomplissez des tâches précises ou que vous apprenez quelque chose. Des facteurs de transcription deviennent actifs et, à leur tour, ils activent d'autres gènes. C'est le mécanisme responsable de l'apprentissage et de la rétention des acquis. »

Dans le modèle que le Dr Nalbantoglu utilise, des rats doivent apprendre à nager jusqu'à une plateforme dans un labyrinthe aquatique. La plateforme est ensuite cachée et les rats doivent la retrouver en se souvenant des indices spatiaux présents dans le labyrinthe. L'expression génétique dans le cerveau de ces rats est alors comparée à celle de rats qui ne font que nager dans un baquet sans labyrinthe et à celle de rats dont l'hippocampe a été déconnecté des autres voies cérébrales. Les rats dont l'hippocampe est déconnecté sont incapables d'apprendre.

Après l'expérience, des échantillons d'hippocampe de tous les rats sont examinés et comparés afin de voir quels gènes ont été activés. L'identification de ces gènes est devenue plus aisée grâce à une nouvelle technique sophistiquée appelée analyse d'ensemble ordonné de microéchantillons (*microarray analysis*) qui permet de distinguer quelques gènes parmi des milliers. Des 24 000 gènes du rat, il est possible de restreindre le champ d'investigation jusqu'à 40 ou 50 candidats. Une fois ceux-ci sélectionnés, le vrai travail commence. Le Dr Nalbantoglu a beaucoup de questions sur ces gènes.

« Maintenant, on peut se demander ce qui arrive à ces gènes durant le vieillissement. Quand un animal âgé apprend, y a-t-il des voies qui sont utilisées de façon privilégiée ou qui disparaissent de façon privilégiée? Qu'arrive-t-il chez les animaux âgés ayant des lésions comparativement à ceux qui n'en ont pas? Dans le modèle de maladie d'Alzheimer chez la souris, laquelle de ces voies est d'abord touchée lorsque les animaux commencent à présenter des problèmes

d'apprentissage. L'atteinte est-elle généralisée, ou ne touche-t-elle qu'une seule voie? Ces questions sont vraiment captivantes et intellectuellement très stimulantes. »

### Thérapie génique

Le Dr Nalbantoglu ne s'intéresse pas seulement à la manière dont les gènes sont régulés et exprimés, elle cherche également à savoir comment des gènes défectueux ou manquants pourraient être remplacés, d'où son intérêt pour la thérapie génique. Cette technique consiste généralement à insérer un gène dans un virus comme un adénovirus ou un rétrovirus. Une fois le virus introduit chez le patient, il « infecte » les cellules avec un exemplaire normal du gène.

« La thérapie génique est une idée particulièrement prometteuse », explique le Dr Nalbantoglu, « surtout pour les maladies héréditaires où un gène est manquant ou mutant. Mais le défi est encore de taille. Dans quel pourcentage de cellules faut-il insérer un exemplaire normal du gène? Il faut le savoir pour redonner à l'organisme sa pleine fonctionnalité. Il faut également que cette thérapie fonctionne pour le restant de la vie du patient, que le gène soit exprimé à un degré adéquat et que son expression soit identique à celle du gène normal naturel. Malheureusement, il est très difficile de réguler les gènes transférés et d'arriver à ce qu'ils soient exprimés longtemps. »

Malgré les obstacles, la thérapie génique pourrait bientôt devenir réalité dans le laboratoire du Dr Nalbantoglu. Elle a choisi comme cible les glioblastomes, des tumeurs du cerveau dont le pronostic est très sombre. Souvent, les patients ne survivent que huit ou neuf mois après le diagnostic. Bien que la tumeur soit mortelle et se dissémine dans le cerveau, elle ne forme généralement pas de métastases ailleurs. Si elle pouvait être traitée à l'intérieur du cerveau, les patients auraient de bonnes chances de survivre. Cela peut être accompli avec ce que le Dr Nalbantoglu appelle les gènes suicide.

« Avec l'adénovirus, nous pouvons transférer efficacement des gènes que nous appelons gènes suicide. On peut donner au patient un médicament qui est bien toléré, mais qui, en présence d'un gène suicide, est

(suite en page 5)

## Débat sur l'éthique de l'utilisation de placebos dans les essais cliniques

(suite de la page 2)

placebo. Un inconvénient de ces méthodes est qu'il faut un plus grand nombre de sujets pour déceler des différences entre les groupes. Malheureusement, les médicaments expérimentaux se montrent souvent à la fois inactifs et toxiques. Par conséquent, avec ces méthodes, un plus grand nombre de sujets sont exposés à un risque comparativement à une méthode comportant un placebo. Ceci est particulièrement important pour les personnes âgées, qui ont tendance à être plus vulnérables aux effets secondaires des médicaments. Il semble évident que les solutions de rechange aux essais avec placebo ne garantissent pas nécessairement que les patients seront exposés à moins de risques.

Au Canada, la complexité de ces enjeux a été reconnue dans le document intitulé Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, publié pour la première fois en juillet 1997. Ces trois conseils sont les trois organismes subventionnaires (CRSNG, CRSH et IRSC) qui ont reçu comme mandat collectif de se pencher sur les problèmes communs à toutes les disciplines de recherche. Bien que l'énoncé des trois Conseils respecte l'esprit de la déclaration de Helsinki, qui prescrit le meilleur traitement disponible pour les sujets d'étude, on a prévu des solutions de rechange pour les situations où le rapport risques-avantages d'un essai avec placebo est peu élevé. Par exemple, le recours au placebo est jugé acceptable dans les cas où il existe un traitement, mais que les patients n'y ont pas répondu. On laisse également entendre que l'utilisation du placebo est acceptable chez des patients consentants atteints d'une maladie bénigne, pourvu qu'ils soient pleinement informés des risques associés à l'arrêt subit d'un traitement éprouvé au cours de l'essai.

En fin de compte, il est laissé à la discrétion du gouvernement et des comités d'éthique d'examiner ces questions et de décider au cas par cas si un essai avec placebo est acceptable sur le plan éthique. Le débat entre les sociétés pharmaceutiques, les scientifiques et les organismes de réglementation sur l'utilisation de placebos risque fort de se poursuivre, et il faudra d'autres études sur l'utilité et les aspects éthiques de ce type d'essai pour aider les chercheurs à définir les meilleures méthodes expérimentales à leur disposition, tout en assurant la protection de chaque patient.

Pour une discussion des aspects éthiques des essais avec placebo, voir :

Young SN, Gauthier, S. Is placebo control in geriatric psychopharmacology clinical trials ethical? *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 2000; 2: 113-118.

Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans (accessible en ligne)  
<http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/policy.htm>

## SUJETS D'ACTUALITÉ EN GÉRONTOLOGIE

### Le Projet du génome humain

par Alison McTavish

Le Projet du génome humain est une entreprise menée à l'échelle internationale pour séquencer l'ensemble du génome humain. Le projet a tout d'abord été proposé par des chercheurs au début des années 80, puis lancé aux États-Unis par les National Institutes of Health. Des centres de recherche sur le génome ont également été créés au Canada, en Grande-Bretagne, en France, en Allemagne, au Japon et en Chine. À la fin des années 90, le Projet du génome humain avait déjà fait un bon bout de chemin.

En février dernier, la première ébauche élaborée par le consortium international a été publiée dans la revue *Nature* accompagnée d'une série d'articles sur le génome humain. Jusqu'ici, les chercheurs ont été capables de préciser l'emplacement d'environ 5000 gènes dans le génome. Selon les auteurs de l'article de *Nature*, leur but est de compiler la liste complète de tous les gènes humains et des protéines qu'ils encodent, et de produire un véritable atlas pour la recherche biomédicale.

Un atlas du génome humain révolutionnera à la fois la pratique médicale et la recherche biologique. On espère arriver à découvrir et à séquencer tous les gènes humains, y compris ceux qui interviennent dans les maladies héréditaires et les maladies associées au vieillissement. Une fois cette étape franchie, les recherches pourront se concentrer sur la mise au point de tests diagnostiques, de mesures préventives et peut-être aussi de nouvelles thérapies basées sur les gènes. (Voir l'entrevue avec le Dr Josephine Nalbantoglu dans ce numéro.)

Les chercheurs ont déjà identifié les gènes associés à bon nombre de maladies, dont la fibrose kystique, la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie de Steinert, la neurofibromatose et le rétinoblastome. De plus, la susceptibilité d'origine génétique est considérée comme un facteur important dans beaucoup de maladies graves telles que les maladies du cœur, l'accident vasculaire cérébral, le diabète et plusieurs types de cancer. À mesure que progressent les recherches, les chercheurs découvriront également les mécanismes des maladies causées par de multiples gènes, ou par des gènes

interagissant avec des facteurs environnementaux.

Les chercheurs pensent avoir établi la carte complète du génome en 2005. Nous devrions alors mieux comprendre la biologie de l'organisation du génome et de la régulation des gènes, ainsi que les mécanismes qui sous-tendent le développement des humains, de simples cellules jusqu'à l'individu adulte, et les changements qui surviennent au cours du vieillissement.

Références :

1. Birney, E. et al. Mining the draft human genome. *Nature* 2001; 409: 827-8.
2. The Genome International Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.

On trouvera ces articles et d'autres documents sur le génome humain au site Genome Gateway de Nature : <http://www.nature.com/genomics/human/index.html>

## La prévention et le traitement de la cataracte, du glaucome et de la vision double

(suite de la page 1)

tient actuellement une clinique de consultations à l'Hôpital du Sacré-Cœur et à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal.

Le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire a commencé sa conférence par une présentation détaillée de l'œil et de son fonctionnement. Elle a décrit l'œil comme une caméra sophistiquée qui vieillit avec le temps et devient plus sensible à l'usure. La cataracte, le glaucome, la dégénérescence maculaire et les problèmes circulatoires sont les troubles oculaires les plus fréquents chez les personnes âgées. Toutefois, elle a insisté sur l'importance de reconnaître les symptômes de ces troubles parce qu'un diagnostic et un traitement précoces peuvent redonner sa vision au patient ou prévenir une aggravation de la dégénérescence.

La cataracte est un trouble oculaire fréquemment associé au vieillissement. Une cataracte est une opacité du cristallin qui s'accroît progressivement et qui mène à une réduction du champ de vision. Durant les premiers stades de la cataracte, le sujet voit les rayons lumineux répartis de manière diffuse sur les objets. À mesure que la cataracte évolue, la vue devient de plus en plus obstruée, et cela peut affecter grandement la qualité de vie.

À moins de pouvoir remonter le temps, il est difficile de prévenir la formation des cataractes. Le vieillissement, plus que tout autre événement, est la cause la plus courante de ce problème. De plus, certaines maladies associées au vieillissement, telles que le diabète et l'hypocalcémie, ainsi que certains médicaments, comme l'amiodarone et la cortisone, qu'on utilise pour traiter l'arthrite, peuvent mener à la formation de cataractes.

Même si les porteurs de lentilles correctrices atteints de cataractes peuvent obtenir un certain soulagement grâce à une nouvelle ordonnance, le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire recommande de consulter un médecin avant d'investir plus d'argent dans des lentilles qui ne pourraient leur apporter qu'une mince amélioration. En voyant son médecin, le patient obtiendra une évaluation objective de sa cataracte et saura s'il est nécessaire de changer son ordonnance. De toute façon, c'est au patient que revient la décision de poursuivre le traitement. Bien que certains patients ne connaissent qu'une légère réduction de leur qualité de vie, d'autres peuvent être sévèrement affectés par une petite obstruction. Cela dépend entièrement de leur mode de vie, explique le D<sup>r</sup> Mathieu-

Millaire; certaines personnes dépendent plus de leur vision que d'autres.

Les cataractes peuvent être enlevées grâce à la chirurgie. Environ 20 % de la population aura besoin d'une opération de la cataracte. Celle-ci consiste en l'extraction de la cataracte du sac qui entoure le cristallin. Dans bien des cas, le cristallin aura aussi besoin d'être remplacé. Si le sac demeure intact, le nouveau cristallin y est inséré. Si le sac est endommagé, le cristallin peut être placé devant l'iris et la pupille.

Comme l'exposition à long terme aux rayons UV mène à la cataracte, le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire recommande l'achat de lunettes fumées bloquant les rayons UV afin de réduire le risque de cataracte ultérieurement.

Le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire a ensuite abordé son deuxième sujet : la dégénérescence maculaire. La macula, qui se trouve au centre de la rétine au fond de l'œil, fournit les détails de l'image visuelle. La dégénérescence maculaire mène à une perte de l'acuité visuelle. Le champ de vision demeure normal, mais l'image n'est plus claire.

Comme pour la cataracte, le plus fréquent facteur de risque de dégénérescence maculaire est le vieillissement. L'hérédité, l'exposition aux rayons UV, les traumatismes et peut-être les problèmes circulatoires peuvent aussi mener à la dégénérescence maculaire. La chirurgie au laser, la prise d'antioxydants et l'utilisation d'aides visuelles peuvent être envisagées pour réduire le déficit visuel qui en découle.

Le troisième sujet de la conférence était le glaucome. La pression intraoculaire peut mener au glaucome aigu ou chronique. Bien que des examens réguliers de la pression intraoculaire suffisent généralement à déceler le glaucome, il est important de se rappeler que le glaucome secondaire, qui représente 5 % des cas de glaucome, peut survenir même quand la pression intraoculaire est normale.

Le glaucome aigu ne représente que 20 % des cas de glaucome recensés. Les symptômes apparaissent soudainement : douleur, yeux rouges, nausées et vomissements, brûlures d'estomac et vision trouble. On soigne le glaucome aigu en pratiquant une petite incision dans l'iris pour abaisser la pression intraoculaire.

Par contraste, le glaucome chronique affecte un plus grand nombre de personnes

(75 % des cas de glaucome), mais se développe lentement. Le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire a insisté sur le fait que seuls des examens réguliers peuvent aider à déceler le glaucome chronique. Malgré l'absence de douleur ou de changement soudain de la vision, le glaucome chronique ne doit pas être pris à la légère. S'il n'est pas décelé précocement et traité, il est parfois impossible de retrouver entièrement la vue. Quand c'est possible, le glaucome chronique est traité au moyen de gouttes pour les yeux; on peut recourir à la chirurgie au laser si les gouttes sont inefficaces.

Avant de répondre aux questions de l'auditoire, le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire a abordé le dernier sujet de sa conférence, les troubles circulatoires. Un taux élevé de cholestérol, le diabète et le tabagisme peuvent affecter la circulation des artères de la rétine et obscurcir la vision. Les plaques de cholestérol ou les embolies qui migrent de la carotide jusqu'aux vaisseaux de la rétine peuvent provoquer une perte de vision de trois à quatre minutes. Certes, une perte de vision est une expérience inquiétante, mais ce peut être un signe annonciateur de problèmes cardiovasculaires, et les personnes qui connaissent une perte de vision de courte durée doivent passer des examens plus approfondis.

Bien des troubles oculaires liés au vieillissement sont répandus, mais le D<sup>r</sup> Mathieu-Millaire insiste sur l'importance de les déceler avant qu'il ne devienne impossible de les traiter. En passant des examens réguliers, en se protégeant les yeux du soleil et en étant attentif aux changements de la vue, on peut espérer avoir une longue et saine vie visuelle, et pouvoir continuer à jouer au golf.

## Entrevue avec le D<sup>r</sup> Josephine Nalbantoglu, professeure agrégée, département de neurologie et de neurochirurgie et département de médecine expérimentale de l'Université McGill

(suite de la page 2)

transformé en substance toxique. Vous obtenez donc une production locale très élevée d'un composé toxique sans que le reste de l'organisme y soit exposé. » Selon le D<sup>r</sup> Nalbantoglu, les résultats des expériences chez les rats étaient très encourageants, et son groupe est maintenant prêt à commencer les essais de phase I chez des sujets humains.

Bien que la thérapie génique puisse bientôt devenir une réalité chez les patients souffrant de certains cancers du cerveau, cela pourrait se révéler plus difficile chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. « Je n'ai jamais vraiment cru que cela pourrait fonctionner pour la maladie d'Alzheimer », dit le D<sup>r</sup> Nalbantoglu, « parce qu'on ignore ce qu'il faut remplacer. La plupart des cas de maladie d'Alzheimer sont sporadiques, mais y a-t-il une voie dominante qui fait défaut? Nous ne le savons pas encore. »

Un domaine qui pourrait se révéler utile pour la maladie d'Alzheimer est la thérapie cellulaire. Celle-ci consiste à implanter des cellules qui ont déjà été modifiées d'une façon quelconque. Si les cellules des patients ne produisent pas suffisamment de facteur de croissance neuronal, par exemple, les cellules de remplacement pourraient faire le travail à leur place. Le secret est de trouver le type de cellules qui convient, c.-à-d. des cellules qui vont croître avec facilité et qui ne seront pas rejetées par le système immunitaire.

Selon le D<sup>r</sup> Nalbantoglu, ce pourrait être des cellules stromales, et il est possible que ce soit là son prochain sujet d'exploration. « Je suis fascinée par les cellules stromales », dit-elle. On peut manipuler les cellules stromales de la moelle osseuse pour les amener à se développer en plusieurs types cellulaires. « Elles peuvent

être converties en mini-usines qui vont sécréter ce que vous voulez. Vous pouvez même arriver à leur faire produire les connexions appropriées dans le cerveau », s'enthousiasme-t-elle. « Sur le plan de la thérapie, je suis prête à parier sur les cellules stromales. Mais je vais devoir trouver de l'argent pour faire avancer ce projet! »

## LE CHROMOSOME 10 ET LA FORME TARDIVE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

par Hannah Hoag

Bien que la forme précoce de la maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante soit rare, des mutations dans plusieurs gènes (ceux qui codent pour la protéine précurseur du bêta-amyloïde, la préséniline 1 et la préséniline 2) ont été impliqués dans son apparition. Par contre, les gènes en cause dans la forme tardive de la maladie d'Alzheimer (FTMA) sont plus difficiles à cerner. Jusqu'ici, seul l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E (APOE) a été reconnu comme un facteur de risque génétique de la FTMA. Toutefois, les scientifiques savent qu'il doit en exister d'autres: 50 % des personnes ayant reçu un diagnostic de FTMA n'expriment pas l'allèle APOE4.

Trois articles publiés dans la revue *Science* de décembre 2000 rapportent des analyses de liaison génétique réalisées chez des cas de référence atteints de la FTMA et leur famille pour identifier les gènes putatifs de la FTMA. Les trois groupes de chercheurs ont identifié indépendamment une région de liaison sur le bras long du chromosome 10 (10q) qui pourrait être considérée comme un locus de susceptibilité à la FTMA.

Myers et coll. ont recherché des loci de susceptibilité dans l'ensemble du génome en étudiant un vaste groupe de paires de frères et sœurs ayant reçu un diagnostic définitif ou probable de maladie d'Alzheimer à 65 ans ou plus. Concentrant leurs recherches sur le chromosome 10, ils ont découvert une région de liaison possible dans le bras long de ce chromosome. Les résultats obtenus par d'autres groupes (voir ci-dessous) laissent également penser que cette région pourrait contenir un

locus de susceptibilité à la FTMA.

Bertram et coll. ont abordé le problème d'un angle différent, en se concentrant sur des gènes qui pourraient affecter le dépôt ou l'agrégation du bêta-amyloïde (A $\beta$ ) dans le cerveau. Le peptide A $\beta$  est le principal composant des plaques séniles qui jonchent le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, les gènes qui influent sur le dépôt ou l'agrégation de ce peptide pourraient jouer un rôle crucial dans l'apparition de la maladie. Selon des études récentes de Vekrellis et coll., l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE), présente dans les neurones et les microglies, dégrade l'A $\beta$ . Bertram et coll. ont donc effectué des analyses de liaison au moyen de six marqueurs génétiques situés près du site possible du gène IDE. L'étude portait sur 1426 personnes de 435 familles présentant la maladie d'Alzheimer. On a trouvé des indications de liaison pour deux de ces marqueurs, un pour l'ensemble de l'échantillon et l'autre, pour le sous-ensemble des personnes atteintes de la FTMA.

Ertekin-Taner et coll., tout en se concentrant également sur l'A $\beta$ , ont abordé la question d'un point de vue légèrement différent. Une forme du peptide A $\beta$ , A $\beta$ 42, est en concentration significativement plus élevée dans le sang des personnes atteintes de la forme familiale précoce de la maladie d'Alzheimer. Après avoir vérifié que l'A $\beta$ 42 était également élevée chez les patients atteints de la FTMA et chez leurs parents du premier degré non atteints, les chercheurs ont effectué une analyse de liaison sur les régions des chromosomes 1, 5, 9, 10 et 19 identifiées par Myers et coll. Seules les familles

où le cas de référence montrait une concentration d'A $\beta$  dans les 10 % supérieurs parmi les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont été incluses dans l'analyse. Les résultats ont mis en évidence une région du chromosome 10 qui pourrait influencer sur l'A $\beta$ 42, en fait la même région que celle qui a été identifiée par Myers et coll.

Ensemble, ces trois études portent à croire qu'un locus de susceptibilité à la FTMA serait situé sur le bras long du chromosome 10 et que le gène en question pourrait modifier le métabolisme de l'A $\beta$ 42 et ainsi influencer sur l'apparition de la maladie. Non seulement ces chercheurs ont-ils découvert un trait quantitatif (concentrations plasmatiques de l'A $\beta$ 42) potentiellement utile dans le dépistage des personnes porteuses de loci de susceptibilité à la FTMA non encore connus, mais ils ont également défini une région spécifique du chromosome 10 qui présente une liaison avec la maladie. Il ne restera plus qu'à délimiter cette région avec un peu plus de précision pour identifier des gènes candidats pour la FTMA.

Pour en savoir plus :

Myers A, Holmans P, Marshall H, et al. Susceptibility Locus for Alzheimer's Disease on Chromosome 10. *Science*; 290:2304-2305.

Ertekin-Taner N, Graff-Radford N, Younkin LH, et al. Linkage of Plasma A $\beta$ 42 to a Quantitative Locus on Chromosome 10 in Late-Onset Alzheimer's Disease Pedigrees. *Science*; 290:2303-2304.

Bertram L, Blacker D, Mullin K, et al. Evidence for Genetic Linkage of Alzheimer's Disease to Chromosome 10q. *Science*; 290:2302-2303.

## SITES INTERNET SUR LE VIEILLISSEMENT

par Alison McTavish

Selon les statistiques du gouvernement canadien, les aînés d'aujourd'hui passent une partie non négligeable de leurs temps libres à voyager, tant au Canada qu'à l'étranger. Les sites décrits ci-dessous contiennent des conseils et des renseignements pour les aider à faire des voyages agréables et sécuritaires.

<http://www.seniors-site.com/travel/index.html> (anglais)

Ce site propose une foule de renseignements aux aînés qui voyagent, entre autres sur les préparatifs, les questions de santé et la sécurité personnelle à l'étranger.

<http://www.elderhostel.org> (anglais)

Elderhostel est une organisation à but non lucratif qui offre aux aînés l'accès à des programmes d'étude dans des universités, des parcs nationaux, des musées ou encore des centres de conférences aux États-Unis, au Canada et dans d'autres pays à travers le monde. Les aînés peuvent participer à des programmes dans leur propre ville, ou ailleurs dans le monde. Il existe un vaste éventail de programmes tels que cours, excursions et activités sociales, chacun durant de cinq à six jours.

<http://www.lcnd.com/travel/seniors.htm> (anglais)

Le Canadian Travel Resource Centre a un site qui s'adresse aux aînés qui voyagent ou qui passent l'hiver dans le sud. On y présente des informations sur les voyages à l'étranger ainsi que des liens vers d'autres sites utiles pour les voyageurs.

<http://www.50plus.com/travel> (anglais)

Ceci est le site du CARP, l'association canadienne des personnes retraitées. Il fournit des renseignements sur la manière d'obtenir des rabais et propose des liens aux voyageurs handicapés.

<http://voyage.dfait-maeci.gc.ca/menu-e.asp> (anglais)

<http://voyage.dfait-maeci.gc.ca/menu-f.asp> (français)

Le gouvernement canadien offre un guide pour les retraités qui veulent s'installer à l'étranger, de façon saisonnière ou permanente; on y aborde des questions financières, médicales et légales.

<http://www.snowbirdhelper.com> (anglais)

Ce site très détaillé traite de la retraite, de l'immobilier, des questions fiscales et de la santé à l'intention des aînés qui voyagent aux États-Unis ou ailleurs dans le monde.

Ces sites Web constituent des outils de référence pour les lecteurs. Géronto-McGill ne peut garantir l'exactitude des renseignements qu'on y trouve ni approuver les produits qui y sont mentionnés.



### 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

Jeff Boyczuk

(École des sciences et des troubles de la communication, McGill)

Hannah Hoag

(Rédactrice médicale à la pige)

Alison McTavish

(Rédactrice médicale à la pige)

#### TRADUCTION

Lacoste Royal

#### ÉDITIQUE ET IMPRESSION

Imprimerie Miro inc.