

Atelier du programme Nouvelles frontières (PNF) sur les complications cardiovasculaires du diabète : résumé du rapport de synthèse

Le diabète et ses facteurs de risque, y compris l'obésité et l'hypertension, deviendront l'un des plus lourds fardeaux à supporter par le système de santé canadien au cours des prochaines décennies; ce sont les complications cardiovasculaires du diabète qui comptent pour la majeure partie des coûts associés à la morbidité et à la mortalité du diabète. Pour s'attaquer à ce problème grandissant, la Fondation des maladies du cœur du Canada (FMCC) et l'Institut de la santé circulatoire et respiratoire (ISCR) des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont procédé conjointement au lancement d'un appel de propositions pour un atelier au début de 2005, en se servant du programme Nouvelles frontières comme outil.

Le objectifs visés par l'atelier étaient de cerner les lacunes dans les connaissances actuelles et de prioriser les enjeux de recherche pressants afin d'accélérer la recherche dans ce domaine. Quatre groupes de chercheurs dirigés par les D^{rs} Subrata Chakrabarti (London), George Fodor (Ottawa), Daniel Drucker (Toronto) et Peter Liu (Toronto) ont répondu à l'appel de demandes et ont mis en commun leurs expertises et leurs ressources dans la planification de l'atelier.

Avant l'atelier, un groupe de coordination s'est servi de l'information obtenue de plusieurs instituts des IRSC, de la FMCC et de l'Association canadienne du diabète (ACD) et a fait parvenir un questionnaire de sondage à diverses collectivités de recherche ayant un intérêt pour le domaine (p. ex., maladies cardiovasculaires, diabète, santé des Autochtones, immunité et santé des populations) dans le but de recueillir des idées et commentaires concernant les lacunes des connaissances actuelles. Au total, 61 chercheurs principaux ont été contactés par le comité directeur. Les résultats du sondage ont révélé les forces de la recherche canadienne dans le domaine des complications cardiovasculaires du diabète, mais ils ont aussi dévoilé des lacunes majeures dans nos connaissances actuelles.

Le groupe initial de chercheurs principaux et le comité directeur ont élaboré un programme détaillé pour l'atelier en face-à-face. Des invitations ont été envoyées à 102 chercheurs principaux de tout le pays ainsi qu'à certains chercheurs américains. L'atelier a attiré 45 chercheurs principaux du Canada et des États-Unis très fortement intéressés par des questions liées aux complications cardiovasculaires du diabète. Leur expertise couvrait les quatre thèmes de recherche des IRSC et portait notamment sur la biologie vasculaire, l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque, la néphrologie, l'ophtalmologie, les lipides, l'hypertension, la pédiatrie, la santé des Autochtones, la génétique, ainsi que la recherche sur les comportements et la recherche psychosociale.

L'atelier a débuté par une série de brefs survols de l'état des connaissances actuelles dans le domaine, information à partir de laquelle on produira un article qui sera soumis pour publication à une revue accessible à un vaste public. L'état de la recherche actuelle semble démontrer que la prévalence et le taux de mortalité du diabète sont en hausse et que les complications majeures qui en découlent sont de nature cardiovasculaire. De plus, les résultats de la San Antonio Heart Study nous portent à croire que les risques de complications cardiovasculaires apparaissent au stade prédiabétique. Plusieurs populations particulières comme les Autochtones, les Asiatiques du Sud et les personnes âgées sont particulièrement susceptibles de souffrir de diabète et de

complications cardiovasculaires. Lorsqu'il y a dérèglement du taux de glucose, source d'énergie essentielle dont le niveau est normalement contrôlé avec précision, les élévations du niveau, surtout en période postprandiale, entraînent la toxicité. La résistance à l'insuline et l'élévation consécutive du niveau de glucose peuvent déclencher un certain nombre de processus clés qui augmentent la vulnérabilité, notamment la production du polyol, du stress oxydant, des sous-produits terminaux avancés de glycation, de la protéine kinase C et de la hexosamine, toutes des substances qui peuvent contribuer à des complications cardiovasculaires. Ces complications peuvent survenir au niveau micro-vasculaire ou macro-vasculaire et toucher à la fois la membrane basale et sa perméabilité, entraînant ainsi la dysfonction vasculaire, l'ischémie et une angiogénèse inappropriée dans les organes cibles. Le rôle joué par les approches préconisant la réduction du glucose, la modulation de l'angiotensine et la sensibilisation des récepteurs de l'insuline dans le diabète et les complications cardiovasculaires fait actuellement l'objet d'essais cliniques importants. Les fournisseurs de soins de santé qui se consacrent à la prévention du diabète et de ses conséquences cardiovasculaires font face à une difficulté majeure : trouver comment amener des changements de comportement dans la population par des systèmes de rétroaction permettant de reconnaître les étapes du changement.

Avec l'aide d'un facilitateur externe, les participants ont relevé des lacunes majeures dans les connaissances actuelles, à savoir :

- les approches multifactorielles dans la recherche sur le diabète;
- le rôle du prédiabète dans les complications cardiovasculaires;
- les divers mécanismes de la progression de la maladie au niveau des organes cibles;
- l'absence de modèles animaux adaptables.

On a aussi abordé les questions relatives aux populations à risque et à l'interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux, de même que l'importance des nouvelles thérapies et la mise sur pied d'essais cliniques relatifs au contrôle du glucose postprandial, à la modulation de l'insuline et au blocage des voies pathogènes. Les questions concernant la prestation des soins de santé, l'impact sur la santé publique et la stratégie de modification des comportements ont été décrites comme des défis majeurs.

L'ISCR et la FMCC ont joué un rôle de premier plan dans la mise sur pied de l'atelier, lequel a attiré un certain nombre d'organismes et d'agences, dont le National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis, l'Association canadienne du diabète, la nouvelle Agence de santé publique du Canada, le Réseau en santé cardiovasculaire du Québec et différents partenaires de l'industrie.

Recommandations

Les participants, d'abord divisés en petits groupes de travail et réunis ensuite pour une séance d'établissement de consensus, ont proposé le financement des priorités de recherche suivantes :

1. **Comprendre les interactions entre les gènes et l'environnement qui mènent aux complications cardiovasculaires du diabète, en se servant d'études auprès de groupes vulnérables particuliers.** L'augmentation de l'obésité et du diabète avec ses complications cardiovasculaires a une étiologie multifactorielle, reflétant les influences de l'environnement moderne sur les personnes prédisposées à ces problèmes. On commence seulement à comprendre les facteurs génétiques, les changements environnementaux et, surtout, l'interaction entre ces éléments, ce qui en font d'importantes priorités de recherche. Étant donné que le Canada compte de nombreuses populations ayant une prévalence élevée de complications cardiovasculaires (p. ex., divers groupes ethniques, les adolescents, les personnes âgées, les femmes, les Autochtones), les chercheurs canadiens sont dans une position idéale pour étudier ces problèmes. La possibilité d'étudier une cohorte ou de relier les bases de données existantes avec d'autres renseignements sur la biologie, l'environnement et l'évolution de la maladie pourrait être utile non seulement pour mieux comprendre le lien gène-environnement-mode de vie dans l'épidémiologie en constante évolution, mais aussi pour évaluer l'impact de stratégies novatrices sur le traitement et/ou la prévention de ces complications.

2. **Les nouveaux mécanismes pathophysiologiques qui mènent aux complications cardiovasculaires du diabète.** Les études classiques sur les complications cardiovasculaires du diabète ont été axées sur la dysfonction endothéliale du réseau vasculaire, laquelle restera un important secteur de recherche. Cependant, nous comprenons maintenant que l'interférence entre de nombreuses voies (p. ex., l'activité de l'adipokine des cellules adipeuses, les déclencheurs du glucose, de l'insuline et du GLP durant la période postprandiale, l'activation du système immunitaire, les signaux des mitochondries, le vieillissement) peut contribuer à l'état diabétique. Étant donné que la dysfonction des organes cibles met probablement en cause les interactions entre le système vasculaire et le tissu hôte primaire, de même que l'interférence entre le système nerveux central, le cœur et le système vasculaire, il existe un besoin urgent d'intégrer l'étude de ces voies en interaction et de situer des points de contrôle potentiels dans le système. On encourage par exemple l'identification et la validation de nouveaux mécanismes agissant sur les tissus cardiovasculaires *in vivo* dans le cadre d'expériences à long terme sur des animaux, étant donné que cela devrait nous aider à appliquer les connaissances acquises en laboratoire au soin des patients. Un des objectifs prioritaires consiste à établir des relations avec le consortium de modèles animaux du NHLBI afin que les futures innovations réalisées sur des modèles animaux se traduisent par des progrès cliniques pour les humains.

3. **Établissement de biomarqueurs adéquats pour repérer les personnes à risque, déterminer les stades de la maladie, en faire le pronostic et évaluer les thérapies qui s'appliquent aux complications cardiovasculaires du diabète.** Bien que de nombreux organes cibles puissent être touchés à la fois par les mécanismes micro-vasculaires et macro-vasculaires du diabète, il existe peu de biomarqueurs dûment validés pour 1) évaluer les personnes à risque; 2) déterminer la gravité des dommages à l'organe cible ou au réseau vasculaire; 3) établir un classement des risques pour une personne en particulier; ou 4) servir de points finals pour l'évaluation des stratégies de traitement ou de prévention. Il existe un urgent besoin de biomarqueurs adéquats pour les fins décrites

ci-dessus. Des marqueurs adéquats doivent être à la fois sensibles et particuliers aux complications cardiovasculaires du diabète. De plus, ces marqueurs doivent être valides d'une population à l'autre et se prêter à des recherches sur des modèles animaux appropriés. Si on découvre qu'un marqueur donné est en cause dans un mécanisme de base lié aux complications cardiovasculaires du diabète, on pourrait éventuellement s'en servir comme cible ou comme repère pour l'évaluation de nouvelles thérapies.

4. **L'ensemble des facteurs de risque associés aux complications cardiovasculaires du diabète, depuis le prédiabète jusqu'au syndrome métabolique et au diabète.** Les patients prédiabétiques présentant une résistance à l'insuline et de l'inflammation ont déjà plus de chances que les autres de développer des complications cardiovasculaires. Ce qu'on comprend mal est comment les différents facteurs de risque interagissent et prédisposent un patient prédiabétique à développer des complications cardiovasculaires; cela représente un champ d'étude clé. Dans le cadre d'études de base, de recherches cliniques et d'études de populations, il sera crucial de décortiquer les facteurs prédisposants ainsi que les mécanismes et les interactions qui ouvrent la voie aux complications cardiovasculaires chez les patients prédiabétiques. Ce défi comportera également l'évaluation des méthodes d'identification prospective des personnes à risque et des moyens d'interrompre la progression à l'aide de stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques.

5. **Les variables psychosociales et nutritionnelles, les variables liées au mode de vie et les autres variables environnementales qui contribuent aux complications cardiovasculaires du diabète, et les implications pour la prestation des soins de santé et la santé publique.** L'augmentation alarmante des complications cardiovasculaires de l'état diabétique et prédiabétique découle de divers facteurs liés au mode de vie, de facteurs psychosociaux, nutritionnels, sociaux et environnementaux qui agissent sur les personnes à risque. La capacité d'identifier les variables clés liées au mode de vie et au comportement, ainsi que la capacité de trouver des moyens efficaces et rentables d'intervenir pour renverser ces tendances, représentent des enjeux cruciaux pour le Canada. Bien que l'exercice soit une arme clé dans la prévention des complications cardiovasculaires du diabète, nous ne comprenons pas pourquoi la population boude les stratégies visant à assainir le mode de vie, lesquelles pourraient réduire considérablement le fardeau entraîné par les complications du diabète. Au sein de la population, comment la prévention secondaire des complications cardiovasculaires diffère-t-elle de la prévention primaire du diabète, tant au niveau des approches pharmacologiques que comportementales? L'utilisation du bureau de médecin traditionnel comme base d'intervention représente-t-elle le bon modèle de prestation de soins de santé pour ce genre de problème?

Les participants à l'atelier ont recommandé que l'appel de demandes prévu soit composé d'un mélange des éléments suivants : 1) subventions d'équipe interdisciplinaire pour initiative transversale; 2) subventions modestes individuelles pour preuve de concept; 3) subventions d'application des connaissances; ou 4) financement de projets de formation spéciale de très grand mérite. Il a aussi été proposé que les demandeurs soient encouragés à collaborer et à former des équipes en prévision du lancement de l'appel de demandes et que les équipes

existantes se regroupent en partenariats. Les programmes financés devraient être examinés chaque année et les chercheurs principaux, les autres chercheurs et les partenaires financiers devraient se réunir aussi une fois par année.

On a jugé que l'application des connaissances était une priorité importante et on a recommandé d'exiger que tous les projets subventionnés soient assortis d'une stratégie d'application des connaissances détaillée et adéquate destinée à être mise en œuvre.

La formation a été reconnue comme un élément important à inclure dans l'appel de demandes, mais les opinions ont divergé quant à la stratégie à mettre en œuvre. La formation pourrait rehausser la qualité des équipes interdisciplinaires et elle devrait être intégrée au projet de l'équipe de base subventionnée. Cependant, ces équipes sont souvent dirigées par des chercheurs chevronnés. Il faudrait donc aussi veiller à offrir des programmes de formation pour novices.

On a reconnu que les membres de cette collectivité semblent souvent travailler chacun de leur côté et qu'un programme conjoint, tel que l'atelier du PNF, organisé sur une base régulière serait utile pour progresser dans ce champ de recherche.