



VOICI LES FAITS

RECHERCHE FINANCÉE PAR LES IRSC POUR PERSONNALISER LES SOINS DE SANTÉ

Depuis plus de dix ans, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) appuient certains des plus grands chercheurs en santé à l'échelle mondiale en vue d'améliorer la santé et le mieux-être de la population canadienne par la recherche. La recherche et les chercheurs financés par les IRSC procurent de meilleurs soins, des diagnostics précoces, une amélioration de la qualité de vie et des économies.



À titre d'organisme du gouvernement du Canada chargé d'investir dans la recherche en santé, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) aident à la création de données probantes qui permettent d'améliorer les traitements, la prévention et les diagnostics, et qui mènent à de nouveaux produits et services, ainsi qu'à un système de santé renforcé et axé sur le patient. Formés de 13 instituts reconnus à l'échelle internationale, les IRSC soutiennent des chercheurs et des stagiaires en santé partout au Canada.

www.irsc-cihr.gc.ca

SOMMAIRE

INTRODUCTION

VOICI LES FAITS

RISQUE CALCULÉ : PERSONNALISER LA PRÉVISION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

LA VOIX DU PUBLIC : LA RECHERCHE SUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE CONNAÎT UNE MÉTAMORPHOSE ÉTHIQUE

LA BASE DES CONNAISSANCES : L'INFRASTRUCTURE DE RECHERCHE EN GÉNOMIQUE FAVORISE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

VOICI D'AUTRES VOIES D'EXPLORATION

INITIATIVE PHARE MÉDECINE PERSONNALISÉE DES IRSC

VOICI COMMENT NOUS SUIVRE

Instituts de recherche en santé du Canada
160, rue Elgin, 9^e étage
Indice de l'adresse 4809A
Ottawa (Ontario) K1A 0W9

Aussi accessible sur le Web en formats PDF et HTML
© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (2014)

ISSN 1927-2936

Les textes et les photos présentés dans ce magazine sont publiés avec l'autorisation des personnes concernées.

NUMÉRO DU PRINTEMPS 2014 DE **VOICI LES FAITS**

Durant la dernière décennie, la génétique et la génomique ont connu des avancées à la fois très prometteuses pour les patients et favorables à la médecine de précision. D'importantes questions demeurent toutefois sans réponse : nos acquis sur les fondements génétiques de la santé et de la maladie nous permettront-ils de saisir efficacement le potentiel transformateur de ce savoir pour améliorer les diagnostics et les traitements ? Disposons-nous des données et de la puissance informatique requises pour comprendre l'importance de la variation du génome ? Et comment résoudrons-nous les questions éthiques et juridiques que susciteront les découvertes sur notre code génétique ?

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) sont l'organisme du gouvernement du Canada chargé d'investir dans la recherche en santé. Les IRSC appuient la recherche libre, en plus d'établir des priorités d'investissement stratégique afin de relever les principaux défis liés à la santé et au système de santé. En cernant les secteurs d'investissement stratégique, nous examinons minutieusement où le Canada peut tirer parti de ses forces dans le domaine de la recherche et avoir le plus grand impact possible. Les cinq priorités nationales des IRSC pour la recherche en santé sont :

- axer davantage les soins sur le patient et améliorer les résultats cliniques par des innovations scientifiques et technologiques;
- soutenir un système de soins de santé accessible, viable et de qualité supérieure;
- réduire les disparités en santé;
- prévenir et contrer les menaces existantes et nouvelles en santé mondiale;
- promouvoir la santé et alléger le fardeau des maladies chroniques et mentales.

À ce jour, les IRSC ont élaboré plusieurs initiatives phares alignées sur ces cinq priorités. Ce numéro de *Voici les faits* présente l'initiative phare Médecine personnalisée, qui vise à accroître la précision du diagnostic et du traitement des maladies. Le Canada se taille une place enviable dans ce domaine de recherche. Non seulement les chercheurs canadiens génèrent-ils les connaissances nécessaires pour réaliser des progrès en médecine personnalisée, mais ils contribuent également à créer l'infrastructure requise pour recueillir et analyser des quantités considérables de données génétiques et génomiques. Les IRSC œuvrent en étroite collaboration avec des partenaires provinciaux et nationaux, dont Génome Canada, pour investir dans les travaux de grande importance de ces chercheurs.

Les projets de recherche exposés dans le présent numéro nous aident à opter pour une approche individualisée et précise en matière de soins de santé. Ils portent principalement sur :

- l'amélioration du profilage génétique et de la communication du risque pour la prédiction, le dépistage et le traitement du cancer du sein;
- un nouveau modèle pour faire participer le public à des discussions constructives sur le stockage et la consultation des données biologiques;
- l'infrastructure de données requise pour les laboratoires, dans l'ensemble du pays et du monde, afin d'étudier la variation génomique.

En bref, la recherche et les chercheurs financés par les IRSC procurent :

- **UN OUTIL PLUS CONVIVIAL POUR COMMUNIQUER LE RISQUE GÉNÉTIQUE DE CANCER DU SEIN;**
- **DES POLITIQUES FONDÉES SUR DES MÉTHODES DE DÉLIBÉRATION PUBLIQUE POUR LES BIOBANQUES EN C.-B., EN AUSTRALIE ET AUX É.-U.;**
- **UNE BASE DE DONNÉES SUR LES VARIANTES GÉNOMIQUES CONSULTÉE PAR LES CHERCHEURS DE PLUS DE 1 500 LABORATOIRES DANS 34 PAYS.**

RISQUE CALCULÉ : PERSONNALISER LA PRÉVISION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

L'amélioration du profilage génétique et de la communication du risque permet de mieux adapter la prédiction, le dépistage et le traitement du cancer du sein en fonction des besoins

EN BREF

QUI : DR JACQUES SIMARD, CENTRE DE RECHERCHE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE QUÉBEC ET UNIVERSITÉ LAVAL

QUESTION : UNE CANADIENNE SUR NEUF SERA ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN AU COURS DE SA VIE. ACTUELLEMENT, LES TESTS DE PRÉDICTION GÉNÉTIQUE VISENT SEULEMENT LES MUTATIONS DANS LES GÈNES BRCA1 ET BRCA2, QUI N'INTERVIENNENT QUE DANS 5 % DE TOUS LES CANCERS DU SEIN.

PROJETS : LE DR SIMARD DIRIGE L'ÉQUIPE DES IRSC SUR LES RISQUES FAMILIAUX DE CANCER DU SEIN, LAQUELLE COMPREND PLUS D'UNE VINGTAINÉ DE CHERCHEURS AU CANADA ET AILLEURS. L'ÉQUIPE, QUI FAIT PARTIE DE LA COLLABORATIVE ONCOLOGICAL GENE-ENVIRONMENT STUDY (COGS), TRAVAILLE À ÉTABLIR UN SYSTÈME DE STRATIFICATION DU RISQUE PERSONNALISÉ DANS LE BUT D'IDENTIFIER LES FEMMES QUI PROFITERONT LE PLUS D'UN DÉPISTAGE PRÉCOCE ET D'UN TRAITEMENT CIBLÉ DU CANCER DU SEIN. L'ÉQUIPE A ÉGALEMENT ÉVALUÉ DIFFÉRENTES STRATÉGIES POUR LA COMMUNICATION DU RISQUE AUX PATIENTES.

LES FAITS : EN MARS 2013, LES RESPONSABLES DE LA COGS ONT RENDU PUBLIQUE LA PLUS IMPORTANTE ÉTUDE D'ASSOCIATION GÉNÉTIQUE JAMAIS ENTREPRISE SUR LE CANCER. CETTE ÉTUDE PORTANT SUR PLUS DE 100 000 FEMMES DE PAR LE MONDE A MIS EN ÉVIDENCE 49 NOUVEAUX MARQUEURS GÉNÉTIQUES, OU « FAUTES D'ORTHOGRAPHE », LIÉS AU CANCER DU SEIN. QUI PLUS EST, L'ÉQUIPE FINANCÉE PAR LES IRSC A CONSTATÉ QUE LE FORMAT DE COMMUNICATION DU RISQUE LE PLUS COMMUNÉMENT UTILISÉ PAR LES CLINIENS EST CELUI QUI CONVIENT LE MOINS AUX PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN, ET AUSSI LE PLUS DIFFICILE À COMPRENDRE.

LES FAITS À L'ŒUVRE : LA RECHERCHE SUR LA COMMUNICATION DU RISQUE MENÉE PAR L'ÉQUIPE FINANCÉE PAR LES IRSC A CONTRIBUÉ À AMÉLIORER LA CONVIVIALITÉ DU PRINCIPAL MODÈLE DE PRÉDICTION DU RISQUE AU MONDE, BOADICEA, EN AJOUTANT UNE COURBE DU RISQUE À LA TROUSSE DE COMMUNICATION DU RISQUE EN LIGNE. PAR AILLEURS, LA COGS FOURNIT À L'ÉQUIPE DES IRSC L'INFORMATION GÉNÉTIQUE NÉCESSAIRE À L'ÉLABORATION D'UN NOUVEAU TEST GÉNÉRAL DE DÉPISTAGE DU PROFIL GÉNÉTIQUE QUI PERMETTRA DE MIEUX PERSONNALISER LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN.

SOURCES : MICHAILIDOU, KYRIAKI, ET COLL. « LARGE-SCALE GENOTYPING IDENTIFIES 41 NEW LOCI ASSOCIATED WITH BREAST CANCER RISK », *NATURE GENETICS*, VOL. 45, N° 4 (2013), P. 353-361. DORVAL, MICHEL, ET COLL. « A FOCUS GROUP STUDY ON BREAST CANCER RISK PRESENTATION: ONE FORMAT DOES NOT FIT ALL », *EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS*, VOL. 21, N° 7 (2013), P. 719-724.

À première vue, le grand congélateur blanc dans le laboratoire du Dr Jacques Simard au Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec n'a rien de particulier. Or, il recèle des indices invisibles permettant d'améliorer la prédiction du risque de cancer du sein à long terme pour des millions de femmes. On y trouve en effet les échantillons d'ADN de 20 000 femmes d'Afrique, d'Asie, d'Australie, d'Europe et d'Amérique du Nord porteuses d'une mutation dans au moins un des gènes de prédisposition au cancer du sein, BRCA1 et BRCA2.

Cette mine de matériel ne représente que le septième des échantillons prélevés dans le cadre de l'étude mondiale à laquelle participent le Dr Simard et des centaines de collègues. Ces chercheurs exploitent une vaste base de dizaines de marqueurs génétiques afin de créer des modèles personnalisés de prédiction du risque de cancer du sein considérablement plus précis, travaux qui lancent une nouvelle ère dans le dépistage du cancer du sein¹.

« Toutes les femmes ont un risque génétique intrinsèque d'être atteintes d'un cancer du sein », souligne le Dr Simard, titulaire de la chaire de recherche du Canada en oncogénétique. « Le défi actuel consiste à créer un modèle de prédiction du cancer du sein comportant un profil génétique détaillé associé à d'autres facteurs de risque non génétiques. Un tel modèle permettra aux professionnels de la santé de personnaliser le risque de chacune des femmes dans un cadre de stratification du risque », ajoute-t-il.

Les chercheurs estiment que la stratification personnalisée du risque, c'est-à-dire la détermination du risque qu'une personne développe une maladie bien précise, peut aider les cliniciens à prendre de meilleures décisions quant aux personnes qui profiteraient le plus de tests supplémentaires ou d'un traitement préventif. Dans le cas du cancer du sein, cette stratification aidera à déterminer les femmes les plus susceptibles de développer la maladie, ce qui favorisera un dépistage ciblé, des mesures de prévention et un traitement précoce.

Dirigée par le Dr Simard, l'équipe des IRSC sur les risques familiaux de cancer du sein contribue aussi à améliorer la façon d'exposer la patiente au risque qu'elle court. Le Dr Simard estime que les travaux de communication du risque sont tout aussi importants que la recherche en génétique elle-même. « Si l'application pratique d'un mauvais profil génétique n'est pas bien établie, les professionnels de la santé y perdront leur latin, et les femmes ne pourront pas comprendre comment cela pourra améliorer leur santé », souligne-t-il.

L'ENVERGURE DE LA QUESTION

Le cancer du sein touche une Canadienne sur neuf au cours de sa vie. Bon an mal an, cette maladie est diagnostiquée chez quelque 23 000 Canadiennes, et plus de 5 000 en meurent².

Au début des années 1990, les enquêtes du Dr Simard ont contribué à la découverte de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 (de l'anglais « *BReast CAncer* » [cancer du sein]), et à l'identification de la structure complète de ce dernier. Il s'agit des premiers gènes clairement liés à un risque considérablement accru de cancer du sein et de l'ovaire. En 1996, la société Myriad Genetics a lancé le premier test grand public portant sur les gènes BRCA1 et BRCA2. Depuis, ce test de dépistage a permis à des centaines de milliers de femmes présentant des antécédents familiaux de cancer du sein précoce de savoir si elles étaient porteuses d'une mutation.



LES FAITS À L'ŒUVRE : ENCOURAGER LE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES À RISQUE ÉLEVÉ

EN 2011, L'ORGANISME ACTION CANCER ONTARIO EST DEvenu LE PREMIER AU CANADA À OFFRIR UNE APPROCHE STRATIFIÉE DE GESTION DU RISQUE PRÉVOYANT UN DÉPISTAGE AVANCÉ POUR LES ONTARIENNES JUGÉES À RISQUE ÉLEVÉ. LES FEMMES VISÉES COMPRENENT LES PORTEUSES D'UNE MUTATION DANS LES GÈNES BRCA1 OU BRCA2, OU CELLES AYANT UN RISQUE À VIE SUPÉRIEUR À 25 % DE DÉVELOPPER UN CANCER DU SEIN SELON LE MODÈLE DE PRÉDICTION DU RISQUE DE BOADICEA³.

Ces deux gènes ne représentent que les débuts de l'utilisation de l'information génétique pour améliorer la prédiction du cancer du sein, selon le Dr Simard. Environ une femme sur 400 dans la population générale est porteuse d'une mutation dans les gènes BRCA1 ou BRCA2⁴. Même en présence de ces mutations, le risque prédit de cancer du sein (calculé en tenant compte également des antécédents familiaux et du mode de vie) varie d'un modeste 30 % à un taux beaucoup plus préoccupant de 90 %.

Le Dr Simard et ses collègues estiment qu'il y a place à amélioration. Dans cette optique, les fonds obtenus grâce au partenariat Génome Canada-IRSC en génomique et santé personnalisée leur permettront de se concentrer sur l'élargissement du fondement génétique de la prédiction du risque de cancer du sein, qui repose actuellement sur les gènes BRCA1 et BRCA2, en incluant des dizaines d'autres marqueurs reconnus.

En association avec des facteurs de risque non génétiques, le profil génétique permettra d'établir un classement progressif du risque de chaque femme. « Ainsi, nous pourrions identifier les femmes jeunes, en particulier celles de 35 à 49 ans, qui affichent un risque considérablement supérieur à la moyenne et qui pourraient profiter d'un dépistage et de stratégies de prévention précoces », précise le Dr Simard.

En mars 2013, les responsables de l'étude internationale COGS, projet de génotypage de grande envergure, ont annoncé une cartographie beaucoup plus détaillée de la génétique de la prédisposition au cancer du sein⁵. Les chercheurs, y compris le Dr Simard et d'autres membres de l'équipe des IRSC sur les risques familiaux de cancer du sein, ont numérisé et comparé le génome de plus de 100 000 femmes, dont la moitié était en santé et l'autre avait souffert d'un cancer du sein. Ils étaient à la recherche d'infimes différences génétiques connues sous le nom de polymorphisme de nucléotide simple (PNS) à 200 000 emplacements dans l'ADN.

Grâce à cette vaste étude d'association génétique, la plus importante jamais entreprise pour toute forme de cancer, les chercheurs ont mis en évidence 49 nouveaux PNS associés au cancer du sein, ce qui triple pratiquement le nombre de marqueurs génétiques connus pour cette maladie.

« Déjà, cette constatation montre l'utilité de l'approche axée sur les marqueurs génétiques », affirme le Dr Simard. « En combinant ces renseignements génétiques à d'autres facteurs de risque comme l'âge, les antécédents familiaux et reproductifs, et la densité mammaire, nous croyons être en mesure d'identifier les 5 % de femmes qui ont un risque sur trois de développer un cancer du sein », a-t-il ajouté.

LA COMMUNICATION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

Sur le plan clinique, l'identification des femmes à risque ne suffit pas. Les statistiques tirées des modèles de prédiction du risque de cancer du sein sont souvent déconcertantes, et ce, tant pour les médecins que pour les femmes qui doivent prendre des décisions cruciales en s'inspirant de probabilités complexes⁶. C'est pourquoi l'équipe interdisciplinaire des IRSC cible également son intervention sur la recherche des meilleures façons de communiquer l'information sur le risque de cancer du sein aux Canadiennes.

Une récente étude de l'équipe des IRSC a permis de constater que la façon dont les chercheurs s'échangent des renseignements sur le risque de cancer du sein constitue la façon la moins accessible et la plus déroutante pour les patientes⁷.

Dans le cadre de l'étude, on a demandé à plus de 100 Canadiennes ayant obtenu des services de counseling sur le cancer du sein, dans trois villes, de commenter cinq formes de communication du risque. Ces formes allaient d'un format numérique comprenant des colonnes de chiffres (le mode privilégié par les chercheurs) à une échelle à code de couleur (courbe du risque) allant d'un faible risque à un risque élevé, de gauche à droite. Les participantes ont rejeté le format numérique privilégié par les chercheurs. « Ce serait trop affolant pour une personne sans expérience médicale », a noté une d'elles.

« Lorsqu'il est question de communication du risque de cancer, nous devons être sensibles aux différences émotives et cognitives de chaque femme », conclut le Dr Michel Dorval, chercheur à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et auteur principal de l'étude. « Pour maximiser la compréhension de la communication du risque, nous devons retenir un agencement d'approches », a-t-il ajouté.

Ces travaux ont déjà modifié la façon de communiquer les résultats de BOADICEA, le principal modèle de prédiction du risque de cancer du sein. Auparavant, le site Web de BOADICEA ne communiquait les résultats de la prédiction du risque d'une femme qu'en format numérique, celui qui convient le moins aux patientes. BOADICEA comprend maintenant une courbe du risque qui rend ces résultats plus accessibles.

« Dans notre travail, les résultats tardent souvent à survenir, mais cette fois-ci, l'impact a été très rapide », se réjouit le Dr Dorval, qui dirige le volet recherche psychosociale de l'équipe des IRSC sur les risques familiaux de cancer du sein.

Les échantillons d'ADN dans le congélateur du Dr Simard jouent un rôle clé dans une deuxième étude d'association à grande échelle sur le cancer du sein portant sur plus de 140 000 participantes et 570 000 PNS, ou marqueurs génétiques. Selon le Dr Simard : « Les constatations tirées de cette étude s'ajouteront aux plus récentes découvertes sur les marqueurs génétiques communs, y compris ceux qui font fonction de modificateurs du risque de cancer du sein associé aux gènes BRCA1 et BRCA2, dont on tient actuellement compte pour affiner le modèle BOADICEA et ainsi améliorer la précision de la prédiction personnalisée du risque. »

TABLEAU D'ENSEMBLE BROSSÉ PAR LA COLLABORATION INTERNATIONALE

L'ÉTUDE INTERNATIONALE COLLABORATIVE ONCOLOGICAL GENE-ENVIRONMENT STUDY (COGS) EST UN CONSORTIUM DE PLUS DE 160 GROUPES DE RECHERCHE D'UNIVERSITÉS, D'HÔPITAUX ET DE LABORATOIRES GOUVERNEMENTAUX DE PLUS DE 40 PAYS. ELLE VISE ESSENTIELLEMENT À COMBINER DE GRANDS GROUPES D'ÉTUDE ET LES TECHNOLOGIES DE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE LES PLUS RÉCENTES ET LES PLUS RAPIDES AFIN DE MARQUER L'ARRIVÉE D'UNE ÈRE NOUVELLE DANS LA DÉTERMINATION DE HAUTE PRÉCISION DU RISQUE INDIVIDUEL DE CANCER DU SEIN, DE L'OVAIRE ET DE LA PROSTATE.

RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Statistiques sur le cancer du sein : www.centredesmaladiesdusein.ca/cancer-du-sein/genetique/les-genes-brca1-et-brca2/index.html.

National Cancer Institute des États-Unis, Genetics of Breast and Ovarian Cancer : www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page2#Reference2.5.

Collaborative Oncological Gene-environment Study (COGS) : www.cogseu.org.

Vidéo avec le Dr Simard : www.youtube.com/watch?v=U-PIXwjyBk.

- Hall, P., et D. Easton. « Breast cancer screening: time to target women at risk », *British Journal of Cancer*, vol. 108, n° 11 (2013), p. 2202-2204. doi:10.1038/bjc.2013.257.
- Société canadienne du cancer, *Mutation des gènes BRCA*. www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-a-risk-factor/genetic-risk/brca-gene-mutations/?region=on.
- University of Cambridge Centre for Cancer Genetic Epidemiology, *Boadicea model*. ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/model/.
- U.S. National Cancer Institute, *High-Penetrance Breast and/or Ovarian Cancer Susceptibility Genes*. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page2#Reference2.5.
- Michailidou, Kyriaki, et coll. « Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk », *Nature Genetics*, vol. 45, n° 4 (2013), p. 353-361.
- Gaudet, Mia, et coll. « Identification of a BRCA2-Specific Modifier Locus at 6p24 Related to Breast Cancer Risk », *PLoS Genetics*, vol. 9, n° 3 (2013), e1003173. doi:10.1371/journal.pgen.1003173.
- Dorval, Michel, et coll. « A focus group study on breast cancer risk presentation: one format does not fit all », *European Journal of Human Genetics*, vol. 21, n° 7 (2013), p. 719-724.

LA VOIX DU PUBLIC : LA RECHERCHE SUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE CONNAÎT UNE MÉTAMORPHOSE ÉTHIQUE

Une méthode canadienne novatrice d'engagement du public permet aux citoyens autour du monde de contribuer à l'élaboration de politiques sur l'éthique des biobanques

EN BREF

QUI : DR MICHAEL BURGESS, UNIVERSITÉ DE LA COLOMBIE-BRITANNIQUE

QUESTION : AU COURS DE LA DERNIÈRE DÉCENNIE, LE MONDE A CONNU UNE PROGRESSION FULGURANTE DU NOMBRE DE BIOBANQUES. LES COLLECTIONS DE MILLIERS, VOIRE DE CENTAINES DE MILLIERS, D'ÉCHANTILLONS AINSI RECUEILLIS, ALLANT DES PRÉLÈVEMENTS SANGUINS AUX ÉCHANTILLONS POSTOPÉRATOIRES, ONT LE POTENTIEL D'ACCROÎTRE CONSIDÉRABLEMENT NOTRE COMPRÉHENSION DE LA SANTÉ ET DE LA MALADIE. EN REVANCHE, LA RECHERCHE DANS CE DOMAINE SOULÈVE DE NOMBREUSES QUESTIONS D'ÉTHIQUE D'ORDRE PERSONNEL ET SOCIAL EN CE QUI TOUCHE, NOTAMMENT, LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ, LA PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE ET LES DROITS DE LA COLLECTIVITÉ. LES CHERCHEURS VEULENT TROUVER DE NOUVELLES FAÇONS D'INCLURE L'APPORT SIGNIFICATIF DU PUBLIC À L'ÉLABORATION DE POLITIQUES SUR L'ÉTHIQUE DES BIOBANQUES.

PROJETS : EN 2007 ET EN 2009, LES DRs BURGESS ET O'DOHERTY, APPUYÉS PAR D'AUTRES COLLÈGUES, SE SONT LANCÉS DANS L'AVENTURE DE LA DÉMOCRATIE DÉLIBÉRATIVE POUR FAVORISER UNE PLUS GRANDE PARTICIPATION DU PUBLIC AUX POLITIQUES SUR L'ÉTHIQUE DES BIOBANQUES.

LES FAITS : DEUX FORUMS DE DÉMOCRATIE DÉLIBÉRATIVE, BC BIOBANK DELIBERATION (2007) ET BC BIOLIBRARY DELIBERATION (2009), ONT PERMIS D'AMORCER LA DÉMONSTRATION DU PRINCIPE SELON LEQUEL LES TRIBUNES DE CE GENRE S'AVÈRENT UTILES POUR PRODUIRE DES RECOMMANDATIONS STRATÉGIQUES SUR L'ÉTHIQUE DES BIOBANQUES.

LES FAITS À L'ŒUVRE : LES PRINCIPES ET LES MÉTHODES DE DÉMOCRATIE DÉLIBÉRATIVE, DANS LE CONTEXTE DES POLITIQUES SUR L'ÉTHIQUE DES BIOBANQUES, SONT DEVENUS DES FACTEURS CLÉS POUR GUIDER LES PROCÉDURES, LA GOUVERNANCE ET LES LOIS CONCERNANT LES BIOBANQUES DANS LES GRANDES INSTITUTIONS AU CANADA, AUX ÉTATS-UNIS ET EN AUSTRALIE.

SOURCES : O'DOHERTY, KIERAN, ET MICHAEL BURGESS. « PUBLIC DELIBERATION TO DEVELOP ETHICAL NORMS AND INFORM POLICY FOR BIOBANKS: LESSONS LEARNT AND CHALLENGES REMAINING », *RESEARCH ETHICS*, VOL. 9, N° 2 (2013), P. 55-77. O'DOHERTY, KIERAN, ET COLL. « INVOLVING CITIZENS IN THE ETHICS OF BIOBANK RESEARCH: INFORMING INSTITUTIONAL POLICY THROUGH STRUCTURED PUBLIC DELIBERATION », *SOCIAL SCIENCE AND MEDICINE*, VOL. 75, N° 9 (2012), P. 1604-1611.

QU'EST-CE QU'UNE BIOBANQUE ?

UNE BIOBANQUE CONSISTE EN UNE COLLECTION DE TISSUS HUMAINS, Y COMPRIS LE SANG. LES TISSUS SONT PARFOIS STOCKÉS DURANT DES DÉCENNIES, PAR EXEMPLE APRÈS UNE AUTOPSIE¹. CERTAINES BIOBANQUES RECUEILLENT DES ÉCHANTILLONS POUR DES RAISONS BIEN PRÉCISES, LES PRINCIPALES ÉTANT LA RECHERCHE MÉDICALE, LES ENQUÊTES CRIMINELLES (PROFILS D'ADN) ET L'IDENTIFICATION HUMAINE (BIOBANQUES DE PERSONNEL MILITAIRE). AUJOURD'HUI, DE NOMBREUSES BIOBANQUES SONT CRÉÉES OU REGROUPÉES POUR FACILITER LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE POPULATIONNELLE OU COMMUNAUTAIRE.

Henrietta Lacks est décédée d'un cancer du col de l'utérus en 1951, mais ses cellules demeurent bien vivantes. En effet, la lignée cellulaire HeLa (nommée d'après sa source, la tumeur d'*Henrietta Lacks*) constitue un outil capital de la recherche biomédicale. Les cellules HeLa se sont révélées essentielles pour la mise au point du vaccin antipoliomyélitique, le clonage, la cartographie génétique et la fécondation *in vitro*.

Comme le relate l'ouvrage à succès *La vie immortelle d'Henrietta Lacks*, même si des milliards de cellules de cette lignée ont été vendues, Mme Lacks et sa famille n'ont jamais consenti au stockage ni à l'utilisation des cellules de la tumeur. C'est donc dire que les cellules d'Henrietta Lacks n'alimentent pas uniquement la recherche biomédicale, mais également d'importants débats en bioéthique.

Cette histoire a attiré l'attention du public sur le domaine en plein essor des biobanques, qui permettent de recueillir, stocker et utiliser des échantillons de tissus comme les prélèvements sanguins et les échantillons postopératoires, et leur utilisation croissante en recherche biomédicale². Les Drs Michael Burgess et Kieran O'Doherty aident à s'assurer non seulement que les patients et les donateurs actuels des biobanques fournissent un consentement éclairé, mais également que les Canadiens peuvent se prononcer sur l'élaboration et la mise en œuvre des politiques sur l'éthique des biobanques.

« Il semble qu'auparavant, durant un traitement, la seule chose qui importait était la possibilité qu'un sujet contribue à la recherche scientifique plutôt que l'intégration de la recherche scientifique à la vie du patient », souligne le Dr Burgess, titulaire de la chaire en éthique biomédicale à l'Université de la Colombie-Britannique.

Pour corriger ce déséquilibre, le Dr Burgess et ses collègues ont conçu un nouveau modèle qui favorise un apport significatif du public aux politiques sur l'éthique des biobanques, modèle d'ailleurs en voie de devenir l'étalon de référence international pour l'élaboration de procédures, de structures de gouvernance et de lois concernant les biobanques.

L'ESSOR DES BIOBANQUES

Au cours de la dernière décennie, l'avènement de la génomique et Internet ont propulsé les biobanques vers de nouveaux sommets³. Auparavant, la plupart des biobanques stockaient des centaines ou des milliers d'échantillons dans des hôpitaux ou des laboratoires d'universités. Aujourd'hui, des programmes nationaux concertés créent des biobanques contenant des centaines de milliers, et bientôt des millions, d'échantillons de tissus. La biobanque populationnelle du Royaume-Uni renferme déjà un demi-million d'échantillons d'ADN. Au Canada, la biobanque québécoise CARTaGENE recueillera des échantillons de 37 000 personnes au terme de sa construction.

Les chercheurs prévoient que la taille gigantesque des collections leur permettra de déceler des différences génétiques et environnementales subtiles qui contribuent aux maladies comme le diabète, le cancer ou la sclérose en plaques. « Les biobanques constituent l'une des principales innovations nécessaires à l'évolution de la génomique et de la médecine personnalisée », affirme le Dr Burgess.

Toutefois, cette montée du recours aux biobanques a également ouvert une nouvelle frontière en bioéthique où les pierres angulaires traditionnelles, comme le consentement éclairé, ne suffisent plus. À l'heure actuelle, le consentement éclairé consiste à donner volontairement aux chercheurs la permission d'utiliser des échantillons de tissus en sachant clairement en quoi consiste la recherche. Cependant, dans le cas d'un don de tissus à une biobanque, ni le donneur ni la biobanque ne peuvent prévoir, ni même imaginer, les utilisations possibles des tissus.

LES FAITS À L'ŒUVRE : INCLURE LE PUBLIC DANS LES DISCUSSIONS SUR LA BIOÉTHIQUE

« LA DÉLIBÉRATION SUR LA BIOBANQUE DE LA C.-B. ET CELLE SUR LA BIOTHÈQUE ONT ALIMENTÉ UNE NOUVELLE RÉFLEXION SUR LA BIOÉTHIQUE DE LA RECHERCHE », OBSERVE LE DR KIERAN O'DOHERTY. « CETTE RECHERCHE A AIDÉ À FAVORISER UNE FAÇON DIFFÉRENTE DE CONCEVOIR ET D'APPLIQUER LA BIOÉTHIQUE », AJOUTE-T-IL, TOUT EN SOULIGNANT LA DISCUSSION DU SUJET PAR L'INFLUENT HASTINGS CENTER REPORT⁴. « IL NE S'AGIT PAS SIMPLEMENT DU PHILOSOPHE QUI S'ÉVERTUE À EXPLIQUER EN QUOI CONSISTE L'ÉTHIQUE, MAIS PLUTÔT DE L'INCLUSION DU PUBLIC DANS LES DISCUSSIONS, ET NOUS AVONS BESOIN DE MÉCANISMES POUR ASSURER UN TEL APPORT DU PUBLIC », A-T-IL PRÉCISÉ.

« Le consentement éclairé repose sur l'hypothèse que je connais les risques – comme la protection de la vie privée – et les avantages auxquels je consens. Si vous ne pouvez pas me dire ce que vous allez faire avec un échantillon, je ne peux donner mon consentement », précise le Dr Burgess. « Mais je pourrais donner un consentement éclairé à une description détaillée de la façon dont les décisions sur mes échantillons et mes données seront prises, ou de la gouvernance de la biobanque », a-t-il ajouté.

La collecte de données génomiques engendre d'autres difficultés éthiques. Les donateurs ne peuvent fournir seuls un consentement pour d'autres membres de leur famille ou de la collectivité qui partagent leurs traits génétiques. Cette question est particulièrement préoccupante pour les communautés des Premières Nations au Canada, au sein desquelles de nombreuses prises de décisions sont censées refléter les intérêts généraux de la communauté.

Afin d'aborder les grandes questions d'éthique d'ordre personnel, social et juridique soulevées par les biobanques modernes, les chercheurs se tournent vers les personnes touchées par ce domaine de recherche et qui en financent une bonne partie : les citoyens. « Les publications savantes posaient généralement un regard critique sur les activités d'engagement du public antérieures parce que la collectivité n'avait pas vraiment l'occasion de s'investir dans les politiques sur les biobanques ni même dans les discussions entourant ces questions », affirme le Dr O'Doherty, professeur de psychologie sociale appliquée à l'Université de Guelph, qui a dirigé la délibération sur la biothèque de la C. B. en 2009.

Le Dr Burgess estimait qu'il fallait aller au-delà de la sphère des pratiques de bioéthique existantes et emprunter une technique des sciences politiques : la démocratie délibérative. Officialisée par des spécialistes des sciences politiques dans les années 1980, cette approche vise à faciliter les discussions communautaires sur des questions controversées et complexes. Elle allie les concepts de l'assemblée citoyenne et du jury citoyen, selon le Dr Burgess.

ÉCLAIRER LES POLITIQUES PAR L'ENGAGEMENT DU PUBLIC

Avec la délibération sur la biobanque de la C.-B. en 2007 et celle sur la biothèque en 2009, le Dr Burgess et ses collègues ont amorcé la démonstration du principe selon lequel les forums de démocratie délibérative s'avèrent utiles pour produire des recommandations stratégiques sur l'éthique des biobanques. Chacune des délibérations comprenait un groupe diversifié de plus d'une vingtaine d'adultes britanno-colombiens choisis au hasard. La délibération de 2007 cherchait à déterminer si les participants appuyaient l'idée de créer une biobanque en C. B. et, dans l'affirmative, comment procéder.

Au cours de séances étalées sur deux fins de semaine, les participants se sont tout d'abord renseignés sur les biobanques en lisant un livret d'information spécialement conçu pour eux, puis en assistant aux présentations d'experts et de divers intervenants. Ils ont alors posé des questions, discuté en petits groupes et travaillé en réunion plénière pour fournir des conseils stratégiques.

Les participants appuyaient énergiquement l'idée de créer une biobanque en C.-B. À la surprise des chercheurs, un des participants s'interrogeait surtout sur la façon de garantir une exploitation efficiente des biobanques financées par l'État afin d'optimiser la rentabilité économique de l'investissement des contribuables dans la recherche.

Pour le Dr Burgess, la réussite était palpable. « À la fin de la journée, les membres de l'équipe de recherche se sont assis et j'ai dit "c'est incroyable, mais ça marche" », se rappelle-t-il au sujet du lancement de ce modèle dans un contexte de recherche en santé.

La délibération de 2009 a été tenue conjointement avec BC BioLibrary, qui n'est pas une biobanque, mais un organisme général créé pour faciliter la collecte et l'utilisation des échantillons des biobanques à des fins de recherche.

La délibération était axée sur l'élaboration de recommandations stratégiques bien précises, qui ont eu un retentissement immédiat sur les procédures de BC BioLibrary et qui ont permis d'orienter la création du nouvel Office of Biobank Education and Research à l'Université de la Colombie-Britannique.

« La délibération a changé la façon d'aborder les gens pour leur parler de l'utilisation de leurs tissus à des fins de recherche », déclare le Dr Burgess. Au lieu d'utiliser des ressources en ligne ou des ressources imprimées comme premier point de contact avec les donateurs potentiels, les participants à la délibération sur la biothèque ont insisté sur le fait qu'ils préféreraient être consultés en personne par quelqu'un qui pouvait immédiatement répondre à leurs questions.

La méthode d'engagement du public des Drs Burgess et O'Doherty axée sur la démocratie délibérative pour les politiques sur l'éthique des biobanques a eu un retentissement international. En 2007, la Dre Barbara Koenig lançait le programme de bioéthique de la clinique Mayo en même temps que la clinique créait sa propre biobanque. Elle a alors eu recours à ce qu'elle désigne comme la « méthode Burgess » pour inviter le public à participer à la création de la biobanque⁵. Les participants aux délibérations ont proposé la création d'un conseil consultatif communautaire permanent sur la biobanque représentant diverses perspectives religieuses et ethniques, suggestion que la clinique Mayo a adoptée.

POURQUOI LA DÉMOCRATIE DÉLIBÉRATIVE ?

LA DÉMOCRATIE DÉLIBÉRATIVE EST UNE FORME DE CONVERSATION PUBLIQUE DIRIGÉE AU SUJET D'UNE QUESTION COMPLEXE. CE PROCESSUS SUPPOSE QUE LES CITOYENS PEUVENT ET DOIVENT APPORTER D'IMPORTANTES CONTRIBUTIONS AUX QUESTIONS STRATÉGIQUES. LA DISCUSSION DÉLIBÉRATIVE EST CARACTÉRISÉE PAR UN GROUPE DIVERSIFIÉ DE PARTICIPANTS QUI APPRENNENT LES ASPECTS TECHNIQUES ET LES PERSPECTIVES SOCIALES D'UNE QUESTION, ÉCHANGENT RESPECTUEUSEMENT DES POINTS DE VUE, ÉCOUTENT ACTIVEMENT LES AUTRES ET FORMULENT DES CONSEILS PRATIQUES. À LA DIFFÉRENCE DU SONDAGE OU DU GROUPE DE DISCUSSION, LA DISCUSSION DÉLIBÉRATIVE OFFRE AUX PARTICIPANTS DES RENSEIGNEMENTS DE BASE DÉTAILLÉS ET NEUTRES, ET INSISTE SUR LES INTÉRÊTS « CITOYENS » PLUTÔT QUE PERSONNELS.

RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Office of Biobank Education and Research, Université de la Colombie-Britannique : pathology.ubc.ca/education-resource/ober/.

BC BioLibrary : www.bcbiolibrary.ca.

Mayo Clinic, Deliberative Democracy : www.youtube.com/watch?v=soSxzu3_z18.

Vidéo avec le Dr Burgess : www.youtube.com/watch?v=1ZumRhtTeug.

« Durant les trois années de la mise sur pied de la biobanque, le moindre élément concernant la gouvernance ou le fonctionnement a été soumis au conseil consultatif communautaire, y compris la conception de la biobanque et des documents de consentement », précise la Dre Koenig, maintenant professeure d'anthropologie médicale et de bioéthique à l'Université de la Californie à San Francisco.

Dans le même ordre d'idées, en 2008, le bureau du ministère de la Santé d'Australie-Occidentale chargé d'élaborer l'énoncé de principe sur les biobanques a utilisé le modèle de la délibération sur la biobanque de la C.-B. pour tenir des consultations auprès du public et des intervenants afin d'éclairer les politiques.

Soixante ans après le décès d'Henrietta Lacks, la délibération sur la biobanque de la C.-B. et celle sur la biothèque aident des gens partout dans le monde à faire entendre leur opinion non seulement sur les choix des biobanques, mais également sur la situation globale des politiques sur l'éthique. « Nous avons démontré que l'engagement délibératif est un outil stratégique qui permet la prestation de conseils publics étayés », affirme le Dr Burgess.

1 Université de la Colombie-Britannique. « Biobanking in British Columbia: A deliberative public consultation ». flyingturtles09.files.wordpress.com/2009/02/the_biobank_booklet.pdf.

2 Skloot, Rebecca. Extrait de *The Immortal Life of Henrietta Lacks*. rebeccaskloot.com/the-immortal-life/excerpt/.

3 Park, Alice. « Ten Ideas Changing the World Right Now », *Time Magazine* (12 mars 2009). content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1884779_1884782_1884766,00.html.

4 Tomlinson, Tom. « Respecting Donors to Biobank Research », *Hastings Center Report*, vol. 43, n° 1 (2013), p. 41-47.

5 Mayo Clinic. « Mayo Clinic Biobank ». www.mayo.edu/research/centers-programs/mayo-clinic-biobank/overview/.

LA BASE DES CONNAISSANCES : L'INFRASTRUCTURE DE RECHERCHE EN GÉNOMIQUE FAVORISE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

La base de données sur les variantes génomiques facilite la recherche dans des laboratoires de par le monde

EN BREF

QUI : DR STEPHEN SCHERER, CENTRE DE GÉNOMIQUE APPLIQUÉE, HÔPITAL POUR ENFANTS DE TORONTO

QUESTION : LES CHERCHEURS ET LES CLINIENS EN APPRENNENT DE PLUS EN PLUS SUR LE LIEN ENTRE LES GÈNES ET LA SANTÉ. CEPENDANT, ILS ONT BESOIN D'UNE ÉNORME QUANTITÉ DE DONNÉES ET D'OUTILS D'ANALYSE PUISSANTS POUR TIRER DE JUDICIEUSES CONCLUSIONS SUR L'IMPORTANCE DES VARIATIONS DANS LE GÉNOME HUMAIN, LE MANUEL D'INSTRUCTION DE L'ADN DE L'ORGANISME. LA CRÉATION DE CETTE INFRASTRUCTURE CONSTITUE UN PAS IMPORTANT VERS LA MISE EN ŒUVRE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE SYSTÈME DE SOINS DE SANTÉ.

PROJETS : OUTRE SA PROPRE RECHERCHE, LE CENTRE DE GÉNOMIQUE APPLIQUÉE (TCAG) OFFRE UNE BASE DE DONNÉES SUR LES VARIANTES GÉNOMIQUES (DGV) AFIN D'AIDER LES CLINIENS À DIAGNOSTIQUER LES MALADIES TOUCHANT LEURS PATIENTS. LE TCAG PARTICIPE ÉGALEMENT À UNE ENTREPRISE CONNEXE CONNUE SOUS LE NOM DE PERSONAL GENOME PROJECT CANADA, QUI A RECOURS À UNE TECHNIQUE ULTRAMODERNE DE SÉQUENÇAGE COMPLET DU GÉNOME POUR AIDER À ÉTABLIR LA MASSE CRITIQUE DE DONNÉES REQUISES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE.

LES FAITS : DEPUIS SA CRÉATION EN 1998, LE TCAG A AIDÉ LES CHERCHEURS À CARTOGRAPHIER OU À DÉCOUVRIR AU MOINS 20 GÈNES RESPONSABLES D'UNE MALADIE. EN 2013, EN UTILISANT LE SÉQUENÇAGE DU GÉNOME COMPLET, LE DR SCHERER ET UNE ÉQUIPE INTERNATIONALE ONT IDENTIFIÉ DES MUTATIONS GÉNÉTIQUES VRAISEMBLABLEMENT ASSOCIÉES AUX TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA).

LES FAITS À L'ŒUVRE : DES CHERCHEURS DE PLUS DE 1 500 LABORATOIRES DANS 34 PAYS SE SONT SERVIS DE LA DGV POUR COMPARER DES VARIANTES GÉNÉTIQUES À DES ÉCHANTILLONS « NORMAUX » RÉPERTORIÉS DANS LA PRINCIPALE BASE DE DONNÉES DE CONTRÔLE ACCESSIBLE AU PUBLIC À L'ÉCHELLE MONDIALE.

SOURCES : JIANG, YONG-HUI, ET COLL. « DETECTION OF CLINICALLY RELEVANT GENETIC VARIANTS IN AUTISM SPECTRUM DISORDER BY WHOLE-GENOME SEQUENCING », *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS*, VOL. 93, N° 2 (2013), P. 249-263. SITE WEB DU TCAG : WWW.TCAG.CA.

Le Dr Stephen Scherer cherche des réponses dans l'ADN intergénomique, matériel que d'autres chercheurs qualifiaient encore tout récemment d'ADN poubelle. En utilisant des données autrefois écartées d'emblée, son équipe du Centre de génomique appliquée (TCAG) à Toronto et lui ont trouvé des pièces essentielles du casse-tête génomique et ils établissent l'infrastructure qui marquera les débuts de l'ère de la médecine spécialisée.

Le génome humain comprend six milliards de bases chimiques (ou nucléotides) regroupées en deux jeux de 23 chromosomes, chacun hérité d'un des parents. Jusqu'en 2003, alors que le Projet du génome humain complétait le séquençage d'une « ébauche » complète du génome, des chercheurs soutenaient que les humains étaient identiques dans une proportion de 99,9 %. Les duplications ou les délétions dans le nombre de gènes, communément appelées variations du nombre de copies (VNC), n'étaient que du « bruit ». Pour le Dr Scherer, cependant, ces minuscules variations structurales dans le génome ne devaient pas être ignorées.

Il a commencé par étudier l'observation avec un problème qui lui était familier : l'autisme. En examinant de près les données que d'autres avaient ignorées, il a décelé une tendance : la présence plus marquée de duplications et de délétions chez les enfants autistes. Au bout du compte, en plus de mettre en évidence les variations liées à l'autisme, le Dr Scherer et son équipe ont démontré que les VNC sont plus communes qu'on le croyait¹. Ces différences interviennent pour les variations normales, comme la couleur des yeux ou des cheveux, mais peuvent également prédisposer la personne à une maladie.

En 1998, à la suite de travaux aux cycles supérieurs sous la direction du renommé Dr Lap-Chee Tsui, dont l'équipe a identifié le gène défectueux qui cause la fibrose kystique, le Dr Scherer et son ancien mentor

ont établi le TCAG à l'Hôpital pour enfants de Toronto (SickKids). Établi en partie grâce au financement de la Fondation canadienne pour l'innovation et de Génome Canada, le TCAG a aidé à édifier l'infrastructure essentielle à l'avancement de la recherche en génétique.

Dès 2003, le TCAG avait déjà contribué à cartographier ou à découvrir quelque 20 gènes responsables d'une maladie. Depuis, le Dr Scherer exploite des technologies émergentes pour écrire de nouveaux chapitres dans notre compréhension du génome – ce qu'il désigne comme le manuel d'instruction de l'ADN – contenu dans les billions de cellules qui dirigent tous les aspects du développement humain. Ces découvertes permettent de percer progressivement les mystères de la maladie et de trouver d'éventuels traitements.

Pour aider les chercheurs à tirer de judicieuses conclusions sur l'importance des variations génomiques, le TCAG offre une base de données sur les variantes génomiques (DGV). En juillet 2013, la DGV répertoriait des échantillons provenant de plus de 14 000 individus « normaux » tirés de 55 études évaluées par les pairs. « Elle est très utile parce qu'il s'agit de la principale base de données de contrôle accessible au public », affirme le Dr James Stavropoulos, codirecteur du laboratoire de cytogénétique à SickKids.

LES FAITS À L'ŒUVRE : FACILITER LA RECHERCHE EN GÉNOMIQUE DANS LE MONDE

DEPUIS SA CRÉATION EN 1998, LE CENTRE DE GÉNOMIQUE APPLIQUÉE A PERMIS DE FOURNIR DES SERVICES EXPÉRIMENTAUX ET ANALYTIQUES À PLUS DE 1 500 LABORATOIRES DANS 34 PAYS. EXPLOITÉ SELON LE PRINCIPE DU RECOUVREMENT DES COÛTS, CE CENTRE ÉTABLIT PLUS DE 400 FACTURES PAR MOIS, POUR UN CHIFFRE D'AFFAIRES DE PLUS DE NEUF MILLIONS DE DOLLARS PAR ANNÉE.

« Nous consultons la DGV de 20 à 30 fois par jour », déclare la Dre Marsha Speevak, généticienne de laboratoire à l'Hôpital Credit Valley à Mississauga, en Ontario. « Elle est essentielle pour éliminer une variante que vous n'avez jamais vue. Il peut s'agir d'une variante rare, mais pas assez rare pour qu'elle n'ait jamais été répertoriée dans la DGV. Bien entendu, les données peuvent être surdéclarées ou sous-déclarées, donc on améliore constamment la DGV afin de la rendre encore plus robuste, précise et fiable. »

PRÉCISE ET FIABLE



PERCER LES MYSTÈRES DE L'AUTISME

EN SA QUALITÉ DE RESPONSABLE D'UNE ÉQUIPE INTERNATIONALE REGROUPANT 11 PAYS, LE DR SCHERER A PUBLIÉ EN 2013 UNE ÉTUDE QUI A MIS AU JOUR PLUSIEURS NOUVELLES MUTATIONS VRAISEMBLABLEMENT ASSOCIÉES AUX TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA), AFFECTIONS QUI ENGENDRENT D'IMPORTANTES INCAPACITÉS COMPORTEMENTALES CHEZ ENVIRON UN ENFANT SUR 88 EN AMÉRIQUE DU NORD². L'ÉTUDE PILOTE, APPUYÉE EN PARTIE PAR LES IRSC, A SÉQUENCÉ LE GÉNOME DE 32 CANADIENS ATTEINTS D'UN TSA AINSI QUE CELUI DE LEURS PARENTS, DE LEURS FRÈRES ET SŒURS, ET D'AUTRES MEMBRES DE LEUR FAMILLE, DANS CERTAINS CAS. L'ÉTUDE A PERMIS DE METTRE EN ÉVIDENCE DES MUTATIONS DANS QUATRE GÈNES NOUVELLEMENT IDENTIFIÉS, DANS NEUF GÈNES DÉJÀ LIÉS À L'AUTISME ET DANS HUIT GÈNES ASSOCIÉS À UN RISQUE D'AUTISME. LES FONDS OBTENUS GRÂCE AU PARTENARIAT GÉNOME CANADA-IRSC EN GÉNOMIQUE ET SANTÉ PERSONNALISÉE PERMETTRONT AU TCAG DE PARTICIPER À UNE ÉTUDE DE SUIVI AFIN DE SÉQUENCER ET D'ANALYSER LE GÉNOME DES MEMBRES DE 10 000 FAMILLES DE PAR LE MONDE, DONT 1 000 AU CANADA.

Continuellement mise à jour, la DGV permet aux chercheurs et aux cliniciens d'analyser les variations du nombre de copies par rapport à des échantillons provenant d'une population « normale ». Si les deux échantillons concordent, la variation observée chez le client risque donc aussi d'être normale.

Tout comme le laboratoire de diagnostic à SickKids, l'Hôpital général de North York à Toronto, en Ontario, effectue des tests pour déceler des retards de développement chez les enfants. « Obligatoirement, pour certains patients, vous ne pourrez pas déterminer si la variation génétique est pathogène ou neutre », souligne la Dre Kathy Chun, directrice du laboratoire de cytogénétique et de génétique moléculaire de l'Hôpital général de North York. « Vous avez besoin d'une population témoin (de "cas normaux") pour comparer les résultats. Et c'est là que la DGV intervient, non seulement au Canada, mais à l'échelle mondiale. Elle est extrêmement importante », ajoute-t-elle.

« Nous consultons la DGV de 20 à 30 fois par jour », déclare la Dre Marsha Speevak, généticienne de laboratoire à l'Hôpital Credit Valley à Mississauga, en Ontario. « Elle est essentielle pour éliminer une variante que vous n'avez jamais vue. Il peut s'agir d'une variante rare, mais pas assez rare pour qu'elle n'ait jamais été répertoriée dans la DGV. Bien entendu, les données peuvent être surdéclarées ou sous-déclarées, donc on améliore constamment la DGV afin de la rendre encore plus robuste, précise et fiable », ajoute-t-elle.

« Constituée à la base comme un passe-temps, la DGV est maintenant devenue la base de données génomiques », affirme le Dr Scherer. « Si la base de données est en panne pendant une demi-heure, les clients m'appellent – même à la maison – pour s'assurer que je suis au courant », ajoute-t-il.

Fort de l'appui des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le TCAG a également lancé Personal Genome Project Canada, pour inviter les Canadiens à faire séquencer leur génome. Non seulement les volontaires obtiendront-ils de l'information utile sur leur propre santé, mais ils aideront également à établir la masse critique de données requises pour faire de la médecine personnalisée une réalité. Les douze premières séquences sont censées être publiées en 2014.

Les chercheurs ont besoin d'outils puissants pour bien comprendre la quantité croissante de données disponibles sur les variations structurales du génome. « Nous nous sommes toujours enorgueillis de notre rôle de précurseurs au Canada, souligne le Dr Scherer, mais rester à l'affût de la technologie constitue notre plus grand défi », ajoute-t-il.

L'AVENIR DU DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE

Avant 2005, les cliniciens ne disposaient que d'outils à faible résolution pour effectuer des tests chez des enfants atteints d'un retard de développement. Par la suite, une technique moléculaire d'analyse sur microréseau offrant une résolution 100 fois supérieure s'est répandue, permettant ainsi la détection de changements infimes dans l'ADN. Au cours des dix dernières années, des laboratoires se sont tournés vers le TCAG en partie en raison de ses excellentes installations d'analyse sur microréseau.

« Les entreprises nous consultent quand elles conçoivent de nouveaux logiciels ou même des microréseaux diagnostiques », se réjouit le Dr Scherer. Bien que les utilisateurs puissent saisir les coordonnées de VNC directement en ligne, d'autres intègrent directement la DGV à leur système d'analyse, comme la Dre Chun à North York, qui n'a qu'à défiler vers le bas de son écran pour vérifier les duplications et les délétions d'une VNC, qui s'affichent par code de couleur.

L'analyse sur microréseau est toutefois en voie d'être supplantée par le séquençage de l'exome ou du génome complet, soit la « lecture » des « lettres » dans les milliards de paires de bases qui forment le manuel d'instruction de l'ADN afin de déceler les anomalies. Comparativement aux centaines de millions de dollars engagés pour les premiers séquençages du génome au début des années 2000, le coût de cette technique passera bientôt sous la barre du millier de dollars. Le TCAG a déjà participé à des études pilotes utilisant la nouvelle technologie.

« Presque toutes les maladies sont reliées d'une façon quelconque à la génétique », précise le Dr Scherer. « Certaines maladies, comme la maladie de Huntington ou la fibrose kystique, sont surtout génétiques, tandis que d'autres comme l'autisme et le cancer sont reliées aux gènes. D'autres encore, comme le diabète, sont simplement influencées par la génétique. Alors, si l'évaluation d'une maladie ne comprend pas d'étape "génétique", vous n'aurez qu'une idée partielle de la cause et de la marche à suivre », ajoute-t-il.

- 1 Redon, Richard. « Global variation in copy number in the human genome », *Nature*, vol. 444, n° 7118 (2006), p. 444-454.
- 2 Jiang, Yong-hui, et coll. « Detection of Clinically Relevant Genetic Variants in Autism Spectrum Disorder by Whole-Genome Sequencing », *American Journal of Human Genetics*, vol. 93, n° 2 (2013), p. 249-263.

RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Base de données des variantes génomiques : dgv.tcag.ca/dgv/app/home.

Roger Martin. « A Conversation with Stephen Scherer ». hbr.harvardbusiness.org/2009/11/two-leading-researchers-discuss-the-value-of-oddball-data/ar/1.

Dr Stephen Scherer – Tao of Discovery Documentary : www.youtube.com/watch?v=MpYWod_fqLA.

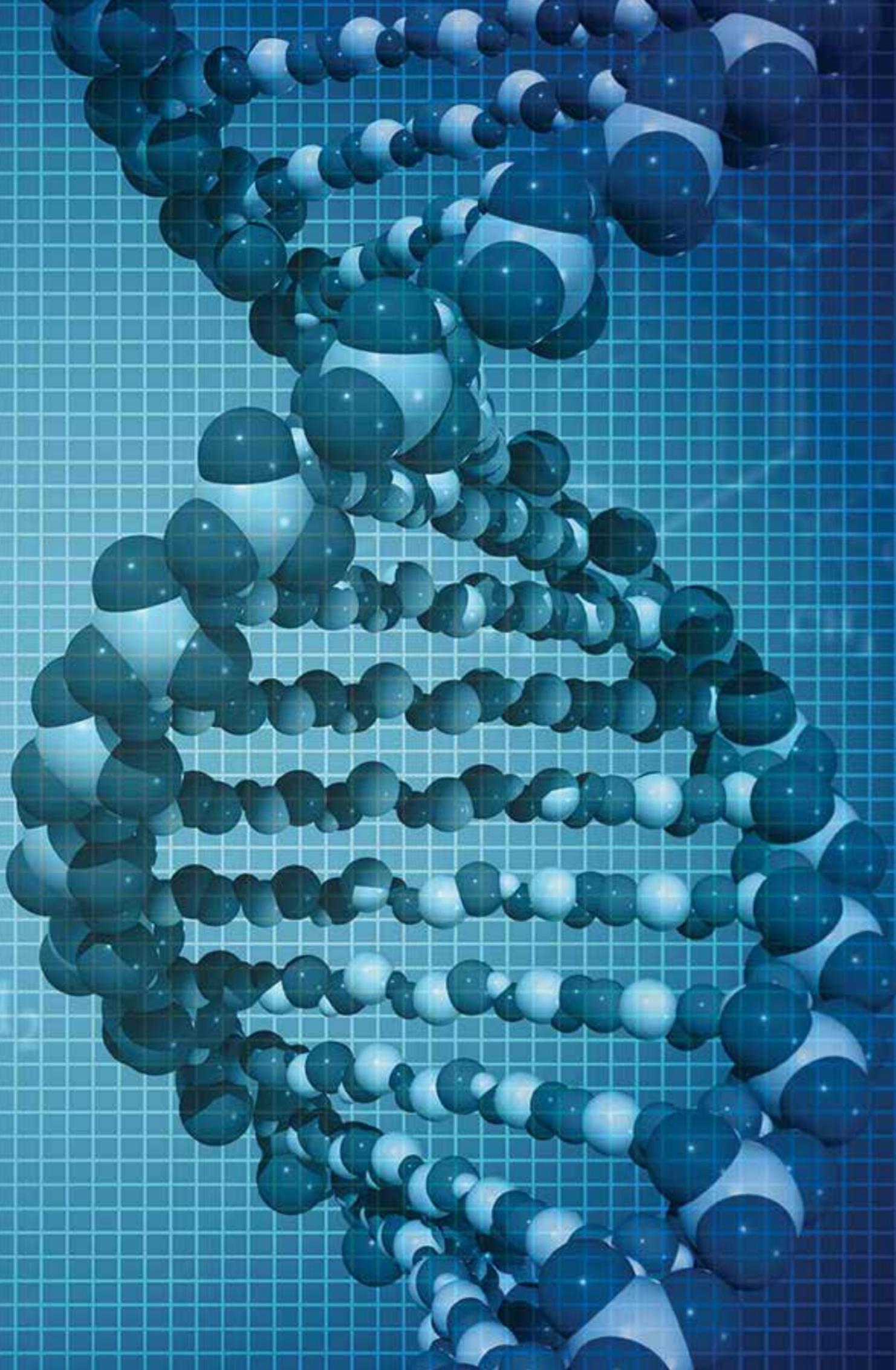
INITIATIVE PHARE MÉDECINE PERSONNALISÉE DES IRSC

Exploiter les innovations scientifiques et technologiques pour améliorer le soin des patients constitue une priorité clé des IRSC

La médecine personnalisée constitue aujourd'hui l'un des secteurs les plus prometteurs de la recherche en santé. Si nous pouvons déterminer le risque génétique d'une personne de développer certaines maladies bien précises, ou la probabilité qu'un patient réagisse à un traitement particulier, nous pouvons aller au-delà de l'approche universelle en matière de médecine et établir un système de soins de santé plus prédictif, préventif et précis. L'initiative phare Médecine personnalisée a pour objet de cerner les secteurs des soins de santé qui pourraient tirer le plus profit de ce genre d'approche ciblée et axée sur le patient, d'appuyer la recherche en médecine personnalisée dans ces secteurs et d'appliquer les connaissances acquises pour améliorer les soins.

L'initiative repose sur le vaste corpus de constatations de la recherche en médecine personnalisée généré par un financement antérieur des IRSC ou de partenaires importants comme Génome Canada. Ces investissements comprenaient des programmes visant à cerner les causes génétiques de maladies rares et à comprendre les effets tardifs de traitements contre le cancer, des projets pour trouver des solutions de rechange aux produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale et de la recherche sur l'harmonisation des données et la bio-informatique.

Au début de 2012, l'initiative phare Médecine personnalisée a été lancée officiellement avec l'annonce du partenariat Génome Canada-IRSC en génomique et santé personnalisée. Ce programme de 150 millions de dollars appuie des équipes dans l'ensemble du pays qui examinent comment nous pouvons élaborer des approches en matière de médecine personnalisée et les incorporer dans le système de soins de santé d'une façon bénéfique, rentable et éthique. Les équipes financées dans le cadre de ce concours représentent la prochaine étape dans la prestation des avantages de la médecine personnalisée aux patients.

**RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES**

Initiative phare Médecine personnalisée des IRSC : www.irsc-cihr.gc.ca/f/43627.html.

Génome Canada/IRSC – Concours de projets de recherche appliquée à grande échelle : www.genomecanada.ca/fr/portefeuille/recherche/concours-2012.aspx.

Initiatives stratégiques des IRSC : www.irsc-cihr.gc.ca/f/12679.html.

VOICI COMMENT NOUS SUIVRE

Nous espérons que vous avez apprécié le numéro du printemps 2014 de *Voici les faits* et que vous en avez appris davantage sur la contribution des chercheurs en santé au Canada. Nous vous invitons à visiter le site Web des IRSC (www.irsc-cihr.gc.ca) et la page sur les médias sociaux (www.irsc-cihr.gc.ca/f/42402.html) pour rester au fait des découvertes résultant de la recherche financée par les IRSC.

LE PROCHAIN NUMÉRO DE VOICI LES FAITS PORTERA SUR LES SUCCÈS DE LA RECHERCHE FINANCÉE PAR LES IRSC ET LEURS PARTENAIRES DANS LE DOMAINE DE LA DÉMENCE.

SUIVEZ-NOUS ET PARTAGEZ VOS COMMENTAIRES :

FACEBOOK

Voici les faits, Le patient d'abord et La recherche en santé au Canada

YOUTUBE

Recherche en santé au Canada

DES FAITS PROMETTEURS

www.irsc-cihr.gc.ca/f/44921.html

VOICI LES DÉCOUVREURS

www.irsc-cihr.gc.ca/f/47688.html

ÉCHOS DE LA COMMUNAUTÉ

www.irsc-cihr.gc.ca/f/44922.html