



## DOCUMENT D'INFORMATION

### Résultats du Concours 2017 : projets de recherche appliquée à grande échelle *La génomique et la santé de précision*

Génome Canada, en collaboration avec les Instituts de recherche en santé du Canada et des partenaires de cofinancement des projets, est heureux d'annoncer un investissement d'environ 162 millions de dollars sur quatre ans dans 15 nouveaux projets en génomique et en santé de précision. Ces projets, qui porteront sur divers domaines pathologiques, montrent l'importance de la part de la recherche en génomique dans une approche davantage fondée sur les faits probants en santé, améliorant ainsi la santé des patients et le rapport coût-efficacité du système de santé canadien.

#### COLOMBIE BRITANNIQUE

##### **Génomomes silencieux : réduire les disparités en soins de santé et améliorer le rendement des diagnostics chez les enfants autochtones atteints de maladies génétiques**

**Directeurs de projet :** Laura Arbour (Université de la Colombie-Britannique); Nadine Caron (Université de la Colombie-Britannique); Wyeth W. Wasserman (BC Children's Hospital Research Institute)

**Centre de génomique :** Genome British Columbia

**Financement total :** 10,4 millions de dollars

Les populations des Premières Nations, des Inuits et des Métis, collectivement appelés les peuples autochtones du Canada, font face à des problèmes de santé remarquablement semblables à ceux des peuples indigènes d'ailleurs du monde. Les iniquités comprennent les obstacles à l'accès aux soins de santé qui engendrent des résultats de santé médiocres, si on les compare aux groupes non autochtones.

Les technologies génomiques font progresser les soins de santé en permettant d'adapter les traitements médicaux aux besoins précis des patients (médecine de précision), mais cette « révolution génomique » creuse le fossé des iniquités en santé. Si l'on compare en particulier ce qui devient la routine pour les autres Canadiens, les populations autochtones n'ont souvent que peu ou pas accès aux technologies génomiques et à la recherche qui les fait naître, ce qui accroît le « clivage génomique ».

L'absence de données contextuelles sur les variations génétiques chez les populations autochtones, ici au Canada et ailleurs dans le monde, est une préoccupation au cœur de ce « clivage génomique » grandissant. Elle empêche de porter des diagnostics exacts parce qu'il faut des données de référence pour établir un diagnostic génétique précis. Surtout, les ressources génomiques habituelles ne **disent rien** sur les Premières Nations, les Inuits et les Métis. L'équipe du projet **Génomomes silencieux** s'efforcera

d'atténuer ce clivage génomique en levant des obstacles aux diagnostics des maladies génétiques chez les enfants autochtones.

Le projet *Génomes silencieux* est un partenariat avec les populations des Premières Nations, les Inuits et les Métis qui change la donne et qui :

- établira des processus d'une gouvernance autochtone des échantillons biologiques et des données génomiques;
- mènera à l'élaboration des lignes directrices d'une politique et de modèles de pratiques exemplaires, afin que les enfants autochtones au Canada chez qui l'on soupçonne un diagnostic de maladie génétique puissent obtenir, de manière équitable, des examens fondés sur la génomique;
- élaborera une bibliothèque des variantes liées à l'ascendance autochtone (IBVL), les variations génétiques d'un groupe diversifié de Premières nations du Canada.

Le projet *Génomes silencieux* améliorera les résultats de santé en améliorant l'accès équitable aux diagnostics, aux traitements et aux soins, tout en évaluant le rapport coût-efficacité de la médecine de précision.

### **Base de données en génomique et sur les résultats pour la pharmacogénomique et les études de mise en œuvre (Go-PGx)**

**Directeurs de projet :** Bruce C. Carleton et Colin J. Ross (Université de la Colombie-Britannique)

**Centre de génomique :** Genome British Columbia

**Financement total :** 9,9 millions de dollars

Les effets indésirables d'un médicament (EIM) sont un problème important en médecine moderne, ce qui mène au retrait du traitement, au non-respect de la médication, à l'invalidité permanente et au décès. Cette observation vaut tout particulièrement pour le traitement du cancer et ses médicaments puissants. Le projet Go-PGx a pour vision de sauver des vies et d'améliorer la qualité de vie des enfants atteints de cancer en utilisant des stratégies de santé et de précision basées sur la génomique pour réduire les EIM les plus courants et les plus graves chez ces enfants.

Il est de plus en plus évident que les différences génétiques chez les patients peuvent influencer la vraisemblance d'EIM. Les D<sup>rs</sup> Bruce C. Carleton et Colin J. Ross, tous deux de l'Université de la Colombie-Britannique, collaborent pour empêcher ces EIM par la mise au point de tests en laboratoire pour prévoir la possibilité qu'un patient atteint de cancer pendant l'enfance ne développe des EIM et des outils pour intégrer ces tests à la pratique clinique. Grâce à Go-PGx, ils analyseront plus de 6 125 échantillons d'ADN et l'utilisation correspondante de médicaments, de même que des données sur les résultats d'EIM pour découvrir les biomarqueurs qui révéleront la vulnérabilité génétique aux EIM et élaborer des outils pour informer et former les médecins et les patients, à commencer par les cinq EIM les plus graves dans le cas des cancers infantiles.

Les chercheurs élaboreront également une base de données exhaustive qui fera le lien entre les données génétiques et cliniques et qui constituera une ressource accessible pour les chercheurs partout dans le monde. Grâce aux données qu'ils produiront, ils commenceront à offrir des tests dans 10 centres de cancer pédiatrique au Canada, tout en étudiant les obstacles et les aides à l'adoption des tests d'EIM dans le système de santé, de même que les répercussions économiques de l'adoption de ce type de test

en pratique clinique. L'équipe élaborera également des lignes directrices sur la pratique clinique revues par des pairs avant la fin du projet et les publiera dans l'année qui suivra la fin du projet.

**Le projet CanPREVENT : application de technologies médicales de précision au Canada pour prévenir le rejet médié par anticorps et la perte précoce du rein greffé**

**Directeurs de projet** :: Paul Keown (University of British Columbia), Ruth Sapir-Pichhadze (Université McGill), Timothy Caulfield (University of Alberta), Stirling Bryan (University of British Columbia)

**Centres de génomique** : Genome British Columbia (responsable administratif), Génome Québec, Genome Alberta

**Financement total** : 9,7 millions de dollars

La greffe est le traitement privilégié pour les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale, en raison d'un taux de survie supérieur, d'une meilleure qualité de vie et d'un coût inférieur pour le système de santé par rapport à la dialyse (< 20 000 \$/an contre > 90 000 \$). Toutefois, une forme aiguë de rejet (le rejet médié par anticorps ou AMR) provoque la perte prématurée du greffon chez plus de 30 % des patients, soit 500 Canadiens par année, avec pour conséquence un retour à la dialyse et souvent, une mort précoce.

Dirigée par Paul Keown et Stirling Bryan de la University of British Columbia, Ruth Sapir-Pichhadze de l'Université McGill et Timothy Caulfield de la University of Alberta, l'équipe du projet – qui regroupe plus de 70 chercheurs et cliniciens de 22 universités du Canada, des États-Unis, du Royaume-Uni et de l'Union européenne – fera appel aux technologies génomiques pour réduire le risque d'AMR. Elle pourra ainsi mieux apparier patients et donneurs, suivre avec précision la réponse immunitaire après la greffe pour mieux prédire l'AMR et prescrire des médicaments personnalisés pour prévenir le rejet, tout en évitant des infections ou un cancer. L'équipe impliquera des patients, des prestataires et les payeurs de soins de santé pour étudier les considérations juridiques, éthiques, sociétales et économiques de l'intégration de ces stratégies à la pratique clinique.

Les objectifs du programme de recherche sont de réduire la fréquence de l'AMR d'au moins 50 %, premièrement dans l'intérêt du patient et de ses proches, par l'amélioration du taux de survie et de la qualité de vie, l'allègement de la charge pour les soignants et les frais personnels en soins de santé; deuxièmement, pour alléger la charge sur le système de santé publique par la réduction du nombre de dialyses et de reprises de greffe; et troisièmement, pour améliorer la prise en charge par la société de maladies chroniques majeures en améliorant la productivité et en optimisant la gestion de l'insuffisance rénale chronique.

**Élucider la biologie génomique des récives de cancer lymphoïde pour améliorer la gestion des patients**

**Directeurs de projet** : Christian Steidl, Marco Marra et David Scott (BC Cancer Research Centre et University of British Columbia)

**Centre de génomique** : Genome British Columbia

**Financement total** : 11,9 millions de dollars

Les cancers lymphoïdes, qui commencent dans le système immunitaire et qui comprennent les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, les myélomes et la leucémie lymphoblastique font partie des cinq cancers les plus courants chez les hommes et les femmes et touchent des personnes de tous âges. Tous les ans au Canada, 16 000 personnes reçoivent un diagnostic de cancer lymphoïde et 6 000

d'entre elles en meurent. Le décès survient le plus souvent lorsque la maladie récidive après un traitement initial fructueux, ce qui rend le traitement et la maîtrise des symptômes de la récurrence de la maladie des besoins les plus pressants pour les patients atteints de ces formes de cancers.

Comme on ne connaît pas les causes de la récurrence et parce que les récurrences de cancer diffèrent considérablement du cancer initial, il n'existe pas de tests cliniques pour renseigner sur le pronostic de chacun des patients et les résultats possibles des traitements, ni de tests pour orienter les médecins et les patients sur l'utilisation d'autres thérapies, par exemple les médicaments de petites molécules ou l'immunothérapie. Les récurrences et les traitements connexes coûtent au système de santé canadien plus de 315 millions de dollars par année, soit environ 10 % du budget prévu en médicaments anticancéreux en 2022; l'absence de tests cliniques signifie également qu'un grand nombre de ces traitements coûteux sont utilisés sans orientation suffisante.

Les Drs Christian Steidl, Marco Marra et David Scott du BC Cancer Research Centre élaborent des tests cliniques fondés sur la génomique pour améliorer les résultats pour les patients et leur qualité de vie, et travaillent à l'intégration de ces tests dans le système de santé. Pour ce faire, l'équipe séquencera des tumeurs de récurrences afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs. Elle procédera à des analyses économiques pour mieux comprendre le rapport coût-efficacité et les répercussions sur le système de santé de la gestion fondée sur la génomique des récurrences de la maladie. Elle élaborera également une application de cybersanté pour aider les patients à participer à la prise de décision.

Les résultats de ce projet seront de nouveaux tests cliniques qui soutiendront les décisions des médecins et des patients, aideront les décideurs à mettre en œuvre les approches des traitements personnalisés dans le cas des récurrences de cancer lymphoïde et réduiront les coûts du traitement des récurrences de cancer lymphoïde.

### **L'asthme infantile et le microbiome – La santé de précision pour la vie : l'étude CHILD (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development)**

**Directeurs de projet :** Stuart Turvey, Michael Kobor, Brett Finlay (Université de la Colombie-Britannique), Padmaja Subbarao (The Hospital for Sick Children)

**Centres de génomique :** Genome British Columbia (responsable administratif), Ontario Genomics

**Financement total :** 9,1 millions de dollars

L'asthme est la maladie chronique la plus courante chez les enfants, touchant un enfant sur sept au Canada (et plus de trois millions de Canadiens de tous les âges). C'est le motif le plus courant d'admission des enfants à l'hôpital et de leur absentéisme à l'école. Il s'agit également d'une maladie coûteuse, qui représente plus de 2 milliards de dollars par année au Canada. Les traitements peuvent gérer les symptômes, mais il n'y a pas de remèdes qui guérissent, seulement le léger espoir que les enfants « finiront par la surmonter ».

Le Dr Stuart Turvey, son équipe de l'Université de la Colombie-Britannique et l'équipe de l'étude CHILD se concentrent sur le diagnostic précoce et la prévention, deux facteurs qui peuvent réduire le fardeau personnel et économique de l'asthme. Leur échantillon de choix vient des couches souillées : en utilisant les technologies puissantes de la génomique pour analyser les selles, l'équipe peut prédire quel nouveau-né développera l'asthme. Pourquoi? Les faits probants montrent que les bébés qui développent l'asthme ont tendance à ne pas avoir certains microbes clés dans leur intestin (ce qu'on appelle le microbiome) pendant les premiers mois de leur vie. Au-delà de la prédiction des enfants

susceptibles de développer l'asthme, ce qui permet un diagnostic précoce, les chercheurs veulent orienter l'élaboration éthique de façon de remplacer ces microbes pour prévenir l'asthme dès le départ.

### **GenCOUNSEL : optimisation des consultations génétiques pour la mise en application clinique du séquençage du génome entier**

**Directeurs de projet :** Alison M. Elliott (BC Provincial Health Services Authority), Bartha Knoppers (Université McGill), Larry Lynd (Université de la Colombie-Britannique), Jehannine Austin (Université de la Colombie-Britannique)

**Centres génomiques :** Genome British Columbia (responsable administratif) et Génome Québec

**Financement total :** 4,2 millions de dollars

Le séquençage du génome entier (SGE; séquençage de l'exome entier) est une nouvelle épreuve génétique puissante qui permet d'analyser le portrait génétique complet d'une personne. Bien qu'utile, le SGE peut s'avérer problématique, car il peut révéler la présence de troubles ou de facteurs de risque de maladies n'ayant aucun lien avec la raison première de l'analyse ou générer des résultats complexes qui sont difficiles à interpréter pour les fournisseurs de la santé qui ne sont pas des experts du domaine. Même si le SGE n'est pas systématiquement accessible à l'heure actuelle, son usage deviendra de plus en plus répandu chez les patients qui en ont besoin, augmentant la demande pour les consultations génétiques, dont l'accès est déjà restreint au Canada.

Les conseillers en génétique fournissent aux patients et à leur famille de l'information ainsi qu'un soutien émotionnel et décisionnel pour les aider à prendre des décisions éclairées à propos des analyses génétiques et des résultats de celles-ci. En raison d'un manque de reconnaissance juridique des conseillers en génétique au Canada, la plupart d'entre eux travaillent dans des centres universitaires plutôt qu'en milieu communautaire.

GenCOUNSEL, qui réunit des experts en consultation génétique, en génomique, en éthique, en déploiement de services de santé et en recherche sur l'économie de la santé, constitue le premier projet qui vise à examiner les enjeux en matière de consultation génétique liés à la mise en application clinique du SGE. Cette initiative permettra de déterminer les méthodes socio-économiques, cliniques, juridiques et économiques les plus efficaces pour offrir des consultations génétiques une fois le SGE offert en clinique. Il sera ainsi possible de mieux comprendre les besoins actuels et futurs en matière de consultation génétique, d'élaborer des pratiques exemplaires à cet égard, d'améliorer l'accès à ce service (particulièrement chez les populations de patients mal desservies) et d'étudier la faisabilité de différents modèles de reconnaissance juridique des conseillers en génétique. Il en résultera une amélioration de l'accès, de la satisfaction des patients et du rapport coût-efficacité; en outre, le projet contribuera à rendre les consultations génétiques accessibles à tous les Canadiens qui en ont besoin.

### **ALBERTA**

#### **Réduire le fardeau mondial des maladies infectieuses grâce à la santé de précision des populations**

**Directeurs de projet :** Ian Lewis (Université de Calgary) et Deirdre Church (Calgary Laboratory Services)

**Centre de génomique :** Genome Alberta

**Financement total :** 11 millions de dollars

Les bactéries résistantes aux antibiotiques sont un problème grave, car plus de la moitié de toutes les bactéries sources d'infection résistent maintenant aux médicaments de première ligne et des superbactéries qui ne peuvent pas être tuées par *aucun* médicament font leur apparition. Si ces superbactéries s'emparent de notre système de santé, tous les types d'intervention, par exemple les remplacements de hanches, la chimiothérapie et les greffes d'organes deviendront trop dangereux et l'espérance de vie des Canadiens pourraient être réduits de 20 ans. La lutte contre ces superbactéries est un impératif moral si nous voulons que les générations futures profitent de soins de santé que nous tenons pour acquis.

L'une des raisons principales de ce risque grandissant est l'approche généralisée que nous adoptons pour traiter les infections, ce qui favorise une surutilisation des antibiotiques. Différentes souches de bactéries peuvent être radicalement différentes les unes des autres dans les risques qu'elles posent, mais les limites de la technologie font en sorte que nous ne pouvons pas tenir compte de ces différences pour prendre des décisions de traitement. Ian Lewis et Deirdre Church, Ph. D., dirigent une équipe internationale d'experts qui élaborera une nouvelle approche pour traiter les infections. L'équipe déterminera les traits biochimiques importants présents dans différentes souches de bactéries, créera un système d'analyse et une base de données pour prévoir les risques potentiels des différentes infections et mettra en œuvre une nouvelle stratégie de gestion de précision des infections qui permettra aux médecins d'adapter à chaque patient l'ampleur de la thérapie antibiotique nécessaire pour soigner une infection.

La gestion de précision des infections réduira l'utilisation des antibiotiques et pourrait préserver la durée de vie de médicaments de première ligne indispensables, tout en veillant à ce que les personnes atteintes d'infection particulièrement virulente, par exemple la bactérie mangeuse de chair, obtiennent des thérapies dynamiques plus rapidement. Cette gestion permettra d'améliorer la santé tout en faisant économiser le système de santé et, surtout, de sauver des vies.

## **ONTARIO**

### **Care4Rare Canada : mobiliser plusieurs sciences en « omique » pour offrir des soins diagnostiques novateurs pour les maladies génétiques rares au Canada (C4R-SOLVE)**

**Directeurs de projet :** Kym Boycott (Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario); Michael Brudno (The Hospital for Sick Children); François Bernier (Université de Calgary); Clara van Karnebeek (Université de la Colombie-Britannique)

**Centres de génomique :** Ontario Genomics (directeur administratif), Genome Alberta, Genome British Columbia

**Financement total :** 12,9 millions de dollars

On compte au Canada plus de 7 000 maladies génétiques rares qui ont un effet dévastateur sur environ un million de Canadiens et leurs familles. Les deux tiers de ces maladies entraînent une invalidité grave; les trois quarts touchent des enfants; plus de la moitié d'entre elles mènent à des décès prématurés et presque aucune n'a de traitement ciblé. En outre, plus du tiers de ces maladies reste inexpliqué (la cause génétique demeure inconnue). En se fondant sur les travaux du consortium Care4Rare Canada, l'équipe du projet C4R-SOLVE veut trouver la cause génétique de maladies rares encore irrésolues et mettre le séquençage génomique à la disposition des Canadiens pour le diagnostic de maladies rares. Le séquençage génomique accélérera l'établissement des diagnostics, ce qui mettra fin à des années de tests diagnostiques et de visites chez de nombreux spécialistes ou permettra d'éviter toutes ces difficultés.

L'obtention d'un diagnostic au moment opportun améliore les soins et le bien-être des patients et de leurs familles et réduit les dépenses inutiles en soins de santé.

La clé du succès du projet C4R-SOLVE résidera dans les nouvelles technologies de séquençage et un meilleur partage des données à l'échelle mondiale. Le groupe travaillera de plus avec les ministères provinciaux de la Santé pour déterminer les meilleurs moyens d'intégrer le séquençage génomique aux tests cliniques pour le diagnostic des maladies rares, à commencer par l'Alberta et l'Ontario. En ce faisant, C4R-SOLVE doublera et plus notre capacité de diagnostiquer des maladies rares irrésolues, tout en bâtissant l'infrastructure et en créant les outils nécessaires pour améliorer le diagnostic des maladies rares partout dans le monde. Des diagnostics exacts et hâtifs optimiseront les soins, amélioreront le bien-être des patients et de leurs familles, procureront de nouvelles connaissances sur ces maladies dévastatrices et pourront faire économiser au moins 28 millions de dollars annuellement en soins de santé.

### **Personnalisation des traitements des personnes atteintes de fibrose kystique**

**Directeur de projet :** Felix Ratjen (The Hospital for Sick Children)

**Centre de génomique :** Ontario Genomics

**Financement total :** 10 millions de dollars

La fibrose kystique est la maladie génétique mortelle la plus fréquente; elle touche 4 000 Canadiennes et Canadiens et 80 000 personnes dans le monde. Cette maladie débilitante cause des difficultés à respirer, des infections pulmonaires récurrentes et des troubles digestifs avant que les personnes qui en sont atteintes en meurent, à l'âge médian de 35 ans au Canada. Les traitements actuels peuvent atténuer les symptômes de la maladie, mais elle demeure incurable. Les nouveaux médicaments peuvent s'attaquer au défaut génétique sous-jacent de la fibrose kystique, mais seulement quelques patients y répondent favorablement, tandis que d'autres y restent insensibles et il n'y a aucun moyen pour les cliniciens de savoir d'avance dans quelle catégorie un patient se situera. Compte tenu des effets indésirables de ces médicaments et de leur coût (plus de 300 000 \$ par année par patient pour un médicament qui doit être administré toute la vie), il est urgent de trouver des variables explicatives solides qui montreront quels patients réagiront à quel traitement.

Le Dr Felix Ratjen de l'Hospital for Sick Children et son équipe mettent au point des outils prédictifs qui aideront les cliniciens à déterminer le bon médicament pour le bon patient. L'équipe examinera comment les facteurs génétiques, qui peuvent être évalués par un test sanguin non invasif, peuvent aider à prévoir les réactions individuelles au traitement. Elle étudiera également si les essais de médicaments sur des échantillons de tissus provenant des patients peuvent servir à déterminer la réaction clinique possible aux médicaments chez chacun des patients. Elle travaillera avec des partenaires sectoriels, des organisations de patients et le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario pour intégrer ces stratégies aux soins des patients, une fois leur efficacité démontrée.

Les résultats du travail de l'équipe constitueront un changement de paradigme qui mènera au traitement individualisé de la fibrose kystique, au soutien des cliniciens appelés à décider des traitements à privilégier, à l'orientation des décideurs sur le remboursement des soins les plus économiques et à de meilleurs résultats de santé pour les patients.

### **Médecin de précision fondée sur le microbiome pour les maladies intestinales inflammatoires**

**Directeurs de projet :** Alain Stintzi (Université d'Ottawa), David Mack (Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario et Université d'Ottawa)

**Centre de génomique :** Ontario Genomics

**Financement total :** 9,1 millions de dollars

La maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) découle d'une inflammation des intestins et laisse les personnes qui en sont atteintes avec de graves problèmes de santé en raison de cette inflammation chronique. Le Canada compte l'un des taux les plus élevés de MICI au monde, compte tenu de 10 200 nouveaux cas par année, soit un total estimé à 233 000 patients (dont 5 900 enfants) et un coût pour l'économie canadienne de 2,8 milliards de dollars par année. Il n'y a pas de remède pour guérir cet état qui dure toute la vie et sa cause demeure inconnue, même si elle semble liée à un déséquilibre entre des microbes intestinaux bénéfiques et nuisibles importants.

Le traitement de la MICI peut être imprévisible et susciter la crainte de recourir à des traitements trop vigoureux chez certains patients et risquer de faire plus de tort que de bien, alors que des traitements qui ne le sont pas assez peuvent ne pas aider. Alain Stintzi, Ph. D., et Dr David Mack utiliseront la génomique pour caractériser, définir et quantifier les microbes qui changent chez les patients atteints de MICI en cours de traitement. Ils utiliseront cette information pour concevoir des tests simples et rapides qui révéleront le traitement optimal pour chaque patient atteint, permettront de personnaliser les plans de traitement selon les caractéristiques de chacun des patients et pourront servir à surveiller facilement les progrès de chacun d'eux et à modifier leurs plans de traitement au besoin. Ces tests aideront les cliniciens à utiliser le bon médicament au bon moment, chez le bon patient. Les chercheurs mettront aussi au jour les mécanismes sous-jacents du développement de la MICI et détermineront de nouvelles cibles pour la mise au point future de médicaments. Leurs travaux ouvriront la voie à des essais cliniques qui viseront à rétablir la santé du microbiome chez les patients atteints de MICI.

Le projet réduira l'invalidité à long terme et permettra aux patients d'obtenir une rémission profonde et durable, ce qui améliorera leur qualité de vie et entraînera des économies de coûts substantielles.

### **UCAN CURE : décisions de précision pour l'arthrite infantile**

**Directeurs de projet :** Rae S. M. Yeung (The Hospital for Sick Children), Susanne M. Benseler (Université de Calgary)

**Centre de génomique :** Ontario Genomics (responsable administratif), Genome Alberta

**Financement total :** 10 millions de dollars

L'arthrite n'est pas une maladie qui s'attaque uniquement aux personnes âgées. Plus de 24 000 enfants au Canada vivent avec cette maladie chronique douloureuse qui peut entraîner des fièvres et une destruction permanente des articulations, ce qui mène à une vie continue d'invalidité. Une catégorie de médicaments puissants, appelée produits biologiques, peut considérablement réduire l'inflammation des articulations et la douleur et éviter que les articulations ne subissent des dommages irréversibles. Les médicaments peuvent coûter jusqu'à 400 000 \$ par année, cependant, et les enfants ne peuvent y avoir accès qu'après l'échec des traitements traditionnels, et à ce moment-là, les dommages permanents se sont déjà produits. Les faits probants montrent que les traitements biologiques de courte durée et donnés de manière précoce, même pendant aussi peu que trois mois, peuvent contrôler la maladie de manière durable chez les enfants les plus gravement atteints, peut-être même les guérir.

UCAN CURE permettra aux médecins et à leurs familles de savoir rapidement qui a besoin de produits biologiques, lesquels fonctionneront le mieux chez un enfant et lesquels peuvent être arrêtés en toute sécurité. L'équipe mettra au point la première analyse sanguine des biomarqueurs fondée sur la génomique et de faible coût pour identifier rapidement le traitement qui convient le mieux à chaque



enfant, ce qui transformera complètement le traitement de l'arthrite infantile. Une gamme d'applications de cybersanté pour téléphone intelligent et Internet donnera aux enfants et à leurs familles une voix puissante et établira un réseau intégré de patients, de médecins et de chercheurs. Un modèle actualisable des risques, des avantages et des coûts des produits biologiques contribuera à orienter les décisions stratégiques en santé.

La recherche devrait avoir une influence immédiate sur le traitement des enfants atteints d'arthrite, améliorer leur vie et leur qualité de vie, de même que celle de leurs familles.

## **QUÉBEC**

### **PÉGASE-2 : PErsonnalisation par la Génomique du dépistage prénatal d'Anomalies chromosomiques dans le Sang matEرنel : vers un dépistage de premier niveau**

**Directeurs de projet :** François Rousseau (Université Laval), Sylvie Langlois (Université de la Colombie-Britannique)

**Centres de génomique :** Génome Québec (responsable administratif), Genome British Columbia

**Financement total :** 12,2 millions de dollars

La découverte de la présence de l'ADN du fœtus dans le sang maternel a mené au développement d'une technique d'analyse sanguine génomique du sang maternel baptisée NIPS (dépistage prénatal par analyse non invasive), qui s'est avérée un moyen très fiable de dépistage du syndrome de Down. En partie en raison de son coût, la NIPS n'est actuellement utilisée qu'à titre de seconde analyse, après un premier dépistage positif de la mère au moyen de méthodes moins coûteuses et moins fiables, pour confirmer le résultat avant le recours à l'amniocentèse.

L'emploi de la NIPS comme première analyse pour dépister le syndrome de Down pourrait se révéler avantageux pour les patientes en permettant une détection plus fiable des fœtus atteints, avec un risque moindre de faux positif et en avançant le diagnostic de plusieurs semaines dans la grossesse. Par ailleurs, étant donné que la NIPS est en mesure de déceler d'autres anomalies chromosomiques, son usage permettrait de dépister d'autres maladies. Le projet PÉGASE-2 a pour but de fournir des résultats probants de haute qualité pour justifier l'utilisation de la NIPS au lieu des analyses de dépistage classiques, en comparant son usage comme premier et deuxième moyen de dépistage chez une grande cohorte de femmes enceintes. Dans le cadre de ce projet, les chercheurs se pencheront également sur la faisabilité financière d'une extension du dépistage à d'autres anomalies génétiques et sur les implications sur le plan de l'éthique, de la société et du droit qui en découleraient. Ils proposeront des stratégies pour favoriser la prise de décisions communes entre les couples et les professionnels de la santé. Enfin, ils poursuivront le développement de la technologie NIPS pour réduire son coût de 50 % et étendre sa capacité à déceler d'autres anomalies, tout en assurant le contrôle de la qualité des analyses cliniques par NIPS au Canada et dans le monde.

PÉGASE-2 rendra possible l'accès de toutes les femmes enceintes intéressées à une technologie de génomique prometteuse financée par le système de santé publique, tout en fournissant aux couples des outils en ligne pour les aider à prendre leurs décisions et en assurant une formation adéquate des professionnels de la santé sur la prise de décision concernant le dépistage prénatal.

## **Le cancer du cerveau chez l'enfant : attaquer le problème à la racine pour améliorer les chances de survie et la qualité de vie**

**Directeurs de projet :** Nada Jabado (Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill; Université McGill), Michael Taylor (Hospital for Sick Children, SickKids), Jacek Majewski (Université McGill)

**Centres de génomique :** Génome Québec (responsable administratif), Ontario Genomics

**Financement total :** 13 millions de dollars

Le cancer du cerveau demeure une maladie mortelle et invalidante, la première cause de décès lié au cancer chez les enfants de moins de 20 ans et la troisième chez les jeunes adultes de 20 à 39 ans. Contrairement à la leucémie et aux autres cancers hématologiques qui ont vu les chances de survie et la qualité de vie du patient nettement améliorées grâce à une meilleure classification et à des thérapies ciblées novatrices mises en œuvre une fois le diagnostic posé. Il existe des formes particulièrement agressives de cancer du cerveau, où à peine 10 % des enfants et des jeunes adultes atteints survivent au-delà de la troisième année suivant le diagnostic, et d'autres formes dont les survivants souffrent à vie d'incapacités graves causées par les mêmes thérapies qui leur ont sauvé la vie.

Les équipes de recherche de Nada Jabado et Jacek Majewski de l'Université McGill et de Michael Taylor de l'hôpital SickKids ont découvert antérieurement qu'un bon nombre de tumeurs cérébrales pédiatriques sont imputables à des mutations de gènes qui jouent un rôle majeur dans le développement du cerveau. Elles ont également fourni des outils pour améliorer le diagnostic et mieux classer les cancers du cerveau chez l'enfant, afin d'améliorer l'efficacité des traitements. Dans le but d'améliorer les perspectives des survivants et d'accroître le taux de survie, ce projet applique précocement des traitements ciblant des anomalies génétiques précises aux premiers stades du diagnostic. L'équipe effectuera également des recherches innovantes sur le génome et le transcriptome de la tumeur jusqu'au niveau de la cellule individuelle, pour déceler de nouvelles anomalies et vulnérabilités particulières que pourra cibler la thérapie. L'équipe veillera à valider les traitements au moyen des modèles pertinents de la maladie et à mener le plus tôt possible des essais cliniques significatifs pour lutter contre les tumeurs cérébrales réfractaires, lors du projet financé par cette subvention; elle cherchera à collaborer étroitement avec les prestataires de soins de santé et les organismes de réglementation pour amener rapidement les traitements validés jusqu'au chevet du patient.

L'objectif final du projet est d'augmenter le taux de survie et d'améliorer la qualité de vie des enfants et des jeunes adultes atteints d'un cancer du cerveau, aussi bien pendant qu'après le traitement.

## **Interrogation et utilisation d'omiques pour un traitement de précision de la leucémie myéloïde aiguë**

**Directeurs de projet :** Guy Sauvageau (Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC) de l'Université de Montréal), Josée Hébert (Hôpital Maisonneuve-Rosemont)

**Centre de génomique :** Génome Québec

**Financement total :** 12,8 millions de dollars

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est l'une des premières causes de décès lié au cancer chez les jeunes adultes, et une maladie à haut taux de mortalité chez les adultes plus âgés. La plupart des patients ne survivent pas plus de deux années après le diagnostic de la LMA, en raison du manque d'options de traitements efficaces et d'outils moléculaires inadéquats pour contrôler le pronostic de la maladie. Le

traitement des patients à pronostic favorable (par chimiothérapie) ou défavorable (par greffe de cellules souches) est relativement simple. Ce sont les patients qui tombent entre ces deux catégories, les cas intermédiaires, qui posent le plus de problèmes.

En 2009, les chefs d'équipe de ce projet, Guy Sauvageau de l'Université de Montréal et Josée Hébert de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, ont lancé le projet Leucégène, aujourd'hui chef de file international du déchiffrement des anomalies génétiques qui caractérisent la LMA. Les travaux de Leucégène ont mené à la mise en œuvre imminente à l'échelle mondiale d'un nouveau test pronostique, qui permettra aux médecins de prédire la réponse des patients aux thérapies disponibles pour traiter la LMA. Néanmoins, les médecins n'arrivent pas à déterminer le traitement optimal de pas moins de 30 % des patients atteints de LMA.

Ce projet a pour but de réduire cette proportion à moins de 10 % en appliquant de nouvelles technologies génomiques de pointe, qui devraient permettre de déceler les variantes génétiques jusqu'ici inconnues et d'élaborer de nouveaux tests pronostiques à partir de cette information. L'équipe cherchera également des vulnérabilités clés de la LMA que pourraient cibler des médicaments existants qui ne sont pas encore employés pour le traitement de la LMA, afin de déterminer les thérapies appropriées pour davantage de patients.

Les résultats de cette recherche seront publiés sur un portail Web public pour appuyer les travaux d'autres chercheurs et mettre l'information à la disposition des patients et des médecins. L'équipe créera des lignes directrices strictes, en matière de déontologie et de droit, pour encadrer l'usage du portail. Elle analysera également les coûts découlant des nouveaux tests, en les rapprochant des économies et des années de productivité gagnées par l'application de meilleures stratégies de traitement de la LMA.

### **Évaluation personnalisée du risque pour la prévention et le dépistage précoces du cancer du sein : intégration et mise en œuvre**

**Directeurs de projet :** Jacques Simard (Université Laval), Anna Maria Chiarelli (Action Cancer Ontario, Université de Toronto)

**Centres de génomique :** Génome Québec (responsable administratif), Ontario Genomics

**Financement total :** 15,5 millions de dollars

Le cancer du sein est la forme la plus répandue du cancer et la deuxième cause de décès par cancer chez les Canadiennes. Les femmes ont une chance sur huit de contracter un cancer du sein à un moment ou un autre de leur vie. La recommandation actuelle en matière de dépistage consiste dans une mammographie tous les deux ou trois ans pour toute femme de 50 à 74 ans. L'évaluation personnalisée du risque, par la combinaison du profilage génomique et du dépistage des autres facteurs de risque de cancer, rendrait possibles une prévention et des recommandations de dépistage sur mesure, en fonction des risques individuels, afin d'arriver à un meilleur équilibre entre les avantages et les inconvénients.

Ce projet de recherche fournira des éléments probants qui pourront étendre considérablement les avantages des programmes de dépistage actuels fondés sur l'âge en favorisant la transition vers une approche fondée sur le risque. Les éléments recueillis pourront également améliorer la prestation de conseils fondés sur la génétique relativement aux stratégies de dépistage et de réduction du risque pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et qui sont suivies par une clinique d'oncologie génétique.

Sous la direction de Jacques Simard de l'Université Laval et d'Anna Maria Chiarelli d'Action Cancer Ontario et de l'Université de Toronto, l'équipe de recherche étudiera une très grande cohorte de femmes, en mettant en œuvre des technologies de génomique à grand débit, parallèlement à des méthodes statistiques et épidémiologiques, pour élaborer et valider un test multigénique fondé sur les variations génétiques liées au cancer du sein. L'équipe évaluera également l'acceptabilité, la faisabilité et les résultats du dépistage fondé sur le risque en utilisant un nouvel outil Web de prévision avancée du risque ainsi qu'un test de profilage à même les centres de mammographie actuels.

Une meilleure évaluation personnalisée du risque permettra un dépistage et un traitement plus précoces du cancer du sein, pour sauver des vies et apporter des avantages socioéconomiques et en matière de santé.