



société
québécoise
de biologie
clinique

27^e CONGRÈS ANNUEL

La génétique, le pari de la vie...

Le Manoir Richelieu
Charlevoix, Québec
Du 4 au 7 octobre 2006



Société québécoise de biologie clinique (SQBC)
Congrès annuel 2006
Comité organisateur

Président

Jean-Philippe Weber
Direction de la toxicologie humaine - INSPQ

Secrétariat et inscription

Marthe Belles-Isles et Jean-Marc Gagné
Le CHUL du CHUQ

Exposition commerciale et commandites

Fernand Bertrand
Hôpital Laval

Coordination des services et relations avec l'hôtel

Louise Thériault
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Responsable du site web

Denis Thibeault
Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis

Activités sociales

Michel Lefebvre
Direction de la toxicologie humaine – INSPQ

Claude Marois
CRSSS Rimouski

Trésorier

Réjean Fraser
C.H. de Rouyn-Noranda

Présentations par affiche

Jean-Marc Gagné
Le CHUL du CHUQ

Symposium I

HUGO, LA SUITE...
Pierre Allard
CHU mère-enfant Sainte-Justine

Symposium II

LA SPÉCIFICITÉ QUÉBÉCOISE
Jean Ruel
Le CHUL du CHUQ

Symposium III

APPROCHE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES MALADIES GÉNÉTIQUES
Robert Giguère
Centre hospitalier universitaire Sherbrooke

SYMPOSIUM I HUGO, LA SUITE...

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Pierre Allard, biochimiste clinique, CHU mère-enfant Sainte-Justine

La génétique humaine est une discipline qui évolue rapidement et qui a surtout fait les manchettes avec le projet international de séquençage du génome humain HUGO (*The Human Genome Organisation*). Ce projet a permis de séquencer presque complètement le génome humain, et ses retombées dans le domaine de la recherche fondamentale et clinique ont été et continuent d'être importantes. Dans la suite logique de ces travaux, de nombreux autres projets ont pris naissance dont celui de la carte haplotype et d'autres en protéomique, métabolomique et pharmacogénomique. Le but de ce symposium est d'informer les participants de quelques développements récents en génétique humaine, en mettant autant que possible l'accent sur les retombées cliniques. Dans un premier temps, le projet de la carte haplotype qui se situe dans une suite directe du projet HUGO sera présenté. Ce projet vise l'identification et l'établissement d'une carte des polymorphismes. Les applications cliniques de ce projet international sont diverses et permettront entre autres de faciliter l'identification de gènes impliqués dans des maladies complexes. Les polymorphismes génétiques peuvent également avoir une influence sur le métabolisme des médicaments et entraîner des conséquences néfastes chez certains individus. L'identification des polymorphismes et leur utilisation dans le choix des médicaments ou de leur posologie constitue une discipline novatrice : la pharmacogénomique. Étant donné les impacts thérapeutiques et économiques immédiats de cette discipline sur les soins de santé, deux conférenciers traiteront de ce sujet. Finalement, bien que les gènes ou leur polymorphisme aient une importance majeure en génétique humaine, leur impact sur la santé découle presque toujours de leur expression en protéines. L'identification des protéines et la mesure de leurs concentrations dans diverses conditions physiologiques et pathologiques constituent la base de la protéomique. À cet égard, le projet international de l'Organisation du protéome humain (HUPO) sera présenté. Bien que les impacts cliniques des divers sujets abordés au cours de ce symposium soient encore limités, il y a fort à parier qu'ils seront majeurs sur la médecine de demain.

LA CARTE D'HAPLOTYPE DU GÉNOME HUMAIN : UNE RÉVOLUTION EN GÉNÉTIQUE DES MALADIES COMPLEXES.

Alexandre Montpetit, Ph. D.
Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill

Notes biographiques

Alexandre Montpetit est depuis septembre 2005 associé de recherche au Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill. Dr Montpetit a récemment complété un stage post-doctoral dans le laboratoire du Dr Thomas J. Hudson à l'Université McGill. Ses travaux ont porté notamment sur plusieurs aspects du projet de la Carte d'Haplotype du Génome humain et sur la recherche de gènes associés aux maladies complexes, incluant la sclérose en plaques et l'asthme. Dr Montpetit a aussi dirigé l'équipe de recherche qui a généré la portion canadienne du projet de la Carte d'Haplotype. Il a obtenu un doctorat en biochimie de l'Université de Montréal sous la supervision du Dr Daniel Sinnett. Ses travaux portaient sur la caractérisation détaillée d'une région chromosomique impliquée dans la leucémie lymphoblastique aiguë.

Résumé de la présentation

La comparaison de la séquence d'ADN de deux humains montre une identité de 99,9 %. Dans la fraction restante (0,1 %) réside le degré de risque de développer certaines maladies à hérédité complexe (comme l'asthme, le diabète ou le cancer) ou la différence dans la réponse pharmacologique à certains médicaments. Malgré les progrès considérables réalisés dans le domaine de la génomique, la recherche de telles variations génétiques pour les maladies à hérédité complexe demeure ardue puisque plusieurs gènes ainsi que l'environnement contribuent ensemble à l'étiologie de ces maladies. La Carte d'Haplotype du Génome humain, qu'on a récemment complétée, suscite beaucoup d'espoirs car elle permettrait une réduction de la complexité du génome et ainsi une accélération considérable de la découverte de gènes associés à des maladies complexes. Cette présentation portera sur les hypothèses ayant mené au projet International HapMap ainsi qu'une description de ses résultats et de ses applications potentielles.

Compte rendu de la présentation

par Marie-Thérèse Berthier, résidente en biochimie clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

Les maladies à traits complexes (asthme, diabète, cancers, maladies cardiovasculaires...) se développent à partir de plusieurs composantes dont la composante génétique. Celle-ci relève d'un grand nombre de gènes et possède un pouvoir prédictif intéressant. La composante génétique permettrait, si utilisée à son maximum, une individualisation dans les traitements de ces maladies. Le projet international HapMap vise à fournir la carte haplotypique du génome humain (haplotype : blocs de polymorphismes ségrégeant ensemble, donc intergénérationnels). L'identification de ces haplotypes permettrait de déterminer des « snp-tag » ou « snp (polymorphismes) marqueurs ». En 2002, un regroupement de plusieurs

équipes de recherche de six pays (États-Unis, Chine, Japon, Nigeria, Canada, Royaume-Uni) a créé ce projet. Comme les haplotypes peuvent varier en nature et en fréquence suivant l'origine populationnelle, plusieurs populations seront étudiées sur 5 plateformes dont la Chine, le Canada, le Royaume-Uni, le Japon et les États-Unis. Toutes les données produites par ce projet seront du domaine public et pourront être utilisées par tout chercheur qui veut les consulter. La première phase du projet a été complétée en juin 2005. Une portion de 75 % du génome caucasien et asiatique et une portion de 45 % du génome africain ont été couvertes. Ici, seuls les génotypes de fréquence supérieure à 5 % sont représentés. Plusieurs contrôles de qualité ont été effectués. La deuxième phase a pour objectif de couvrir 90 % du génome par des « snp-tag » ce qui correspond à 2 millions de snp. Par la suite, ces études seront utilisées pour sélectionner des « snp-marqueurs » et effectuer des études d'associations sur des cohortes afin de relier la contribution de certains de ces gènes à une maladie complexe.

Ces études pourront avoir un impact clinique important dans un futur proche grâce à l'avancée de la biotechnologie, mais aussi de la bioinformatique. Cette dernière doit encore progresser pour faciliter le traitement des données. Identifier les gènes les plus prédictifs du risque de maladies complexes, ainsi que traiter de manière plus adéquate le patient en tenant compte de l'effet différent de certains polymorphismes avec la médication, représente le meilleur moyen de contrer les maladies à traits complexes. Cependant, une controverse existe sur la meilleure approche pour cibler les gènes à considérer dans la composante génétique : l'approche haplotypique ou l'approche par gènes candidats, là est la question! Pour des informations supplémentaires et plus précises : www.hapmap.org.

PHARMACOGENOMICS: ADVANCED HEALTH CARE FOR THE FUTURE.

Michael Phillips, Ph. D.
Centre d'innovation Génome Québec et Université de Montréal

Notes biographiques

Dr Michael S. Phillips, Ph.D is the Director of Pharmacogenomics at Genome Quebec in Montreal. He is also an Associate Professor in the faculty of Medicine at the University of Montreal and the Director of the Pharmacogenomics Centre at the Montreal Heart Institute. The Pharmacogenomics Centre is a cutting GLP (Good Laboratory Practice) clinical genotyping laboratory that is supporting clinical trial work and consists of two parallel components: a technology development platform and a clinical operations platform. Dr Phillips' studies are concentrating on the development and the implementation of genomic technologies into healthcare. His main focus is in the area of personalized medicine offering specialized pharmacogenomics services and technologically advanced tools to clinical, industrial and academic projects. Previously, Dr Phillips was an associate director in the department of Pharmacogenetics at Orchid BioSciences, Inc. in Princeton NJ, a biotechnology company providing products, services and technologies for SNP (Single Nucleotide Polymorphism) scoring and genetic diversity analyses. While at Orchid, Dr Phillips worked on pharmacogenomic screens for personalized medicine, led Orchid's contribution to The SNP Consortium (TSC) and produced the first detailed haplotype map of chromosome 19. Prior to joining Orchid BioSciences, Dr Phillips worked at Merck Research Laboratories, West Point, PA, with Dr C. Thomas Caskey in the Department of Human Genetics, where he worked on Type 1 diabetes and various pharmacogenetic projects. He obtained his Ph.D. from the University of Toronto, concentrating on the understanding and analysis of the gene responsible for the anesthetic induced pharmacogenetic condition of malignant hyperthermia.

Résumé de la présentation

It is commonly accepted in the medical community that no drug works well for all patients. Some of the differences in how individuals respond to a drug are due to personal characteristics such as their age, size and gender, however, it is estimated that half of all variation in drug response can be attributable to the genetic differences found among patients. Recent advances in pharmacogenomics show that screening patients for genetic biomarkers can significantly improve therapeutic outcomes for specific medications. By integrating new technologies for predictive biomarkers, specifically high throughput genotyping and proteomic methods, into the clinical environment, physicians will have access to tools that will be predictive of a person's response to a drug. Ultimately, this will lead to new guidance for physicians resulting in improved drug selection and dosing.

Increasingly, pharmaceutical companies are starting to integrate pharmacogenomics into their drug development pipelines. They are primarily studying the effects of genes and proteins involved in drug metabolism, transport, and response on the effectiveness and safety of their new compounds. These investigations are intended to identify, during early stage development, genomic and proteomic predictive biomarkers that can be used to address optimal dosing, adverse events and drug selection for a given patient population. The promise of using genomic and proteomic signatures to better evaluate a clinical trial population has the potential to optimize trial designs by reducing the size of the phase III patient populations, to improve efficacy by targeting the right patient with the right dose, to reduce unwanted safety concerns by avoiding problematic patients and to bring back drugs that did not make it to market because of efficacy and safety problems. These approaches are quickly gaining increased acceptance within the pharmaceutical and biotech communities and are being advocated by the FDA. The integration of pharmacogenomics into drug development can ultimately have the effect of saving on costs, producing safer and more effective medications that will be targeted to the correct patient population.

Compte rendu de la présentation

par Marie-Thérèse Berthier, résidente en biochimie clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

En clinique, la pharmacogénomique, science en émergence et très prometteuse, permettra un traitement personnalisé en tenant compte de certains variants génétiques dans des gènes cibles du patient et en s'appuyant sur des études d'impacts du médicament sur ces variants dans une population d'origine donnée. La génétique de l'individu aiguillonne donc en partie le traitement.

L'IMPACT DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNOMIQUE DANS LA COMPRÉHENSION DES MALADIES : LE MODÈLE DE LA LEUCÉMIE CHEZ LES ENFANTS.

Daniel Sinnett, Ph. D.

Centre de recherche du CHU-hôpital Sainte-Justine

Notes biographiques

Daniel Sinnett, suite à l'obtention d'un Ph. D. (1991) en biochimie à l'Université de Montréal, a effectué ses études post-doctorales (1991-1994) dans le domaine de la génétique moléculaire à la *Harvard University* de Boston. À son arrivée au centre de recherche de l'hôpital Sainte-Justine (1994), il a créé un groupe de recherche en génétique du cancer dans le service d'hématologie-oncologie, Centre de cancérologie Charles-Bruneau. Son programme de recherche porte sur divers aspects de la génétique du cancer, plus particulièrement l'identification de gènes suppresseurs de tumeurs et l'épidémiologie génétique de la leucémie de l'enfant. Il est présentement chercheur au sein du service d'hématologie-oncologie du centre de recherche du CHU mère-enfant, hôpital Sainte-Justine. À l'Université de Montréal, le Dr Sinnett cumule plusieurs charges professorales. Ainsi, il est agrégé au département de pédiatrie, affilié au département de biochimie, professeur au programme de « Fellow » en génétique médicale et au programme de biologie moléculaire. Ses projets de recherche couvrent plusieurs aspects de la problématique oncogénomique, allant du dépistage de gènes de susceptibilité jusqu'aux traitements.

Résumé de la présentation

Les cancers pédiatriques touchent environ 1 enfant sur 500 avant l'âge de 15 ans et constituent une cause majeure de mortalité par maladie dans cette population. L'étiologie de ce groupe de maladies hétérogènes est pourtant encore très mal connue. Du fait de leur grande prévalence, les efforts de recherche en oncogénétique pédiatrique se sont concentrés sur les leucémies, et particulièrement sur la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Bien que l'importance de la variabilité interindividuelle dans la susceptibilité au cancer soit généralement reconnue, il existe peu d'études analysant l'impact des polymorphismes communs sur la susceptibilité à la leucémie de l'enfant. Les mécanismes biochimiques et génétiques contribuant à la susceptibilité au cancer sont multiples. Ils peuvent être regroupés comme suit : (1) croissance et différenciation cellulaires; (2) réplication et réparation de l'ADN; (3) métabolisme des carcinogènes; (4) apoptose; (5) réponse au stress oxydant; (6) cycle cellulaire.

Des études cas-contrôles ont été entreprises en ciblant des gènes candidats impliqués dans ces processus biologiques afin d'étudier les déterminants génétiques de la leucémogénèse chez l'enfant. Nous avons démontré que cette dernière est associée à certains variants de ces gènes et que la combinaison des génotypes a une plus grande valeur prédictive du risque que les génotypes pris indépendamment les uns des autres. Nous avons également observé que pour certains loci, la génétique des parents est un important facteur prédictif du risque de cancer dans ce modèle pédiatrique de maladie complexe. L'ensemble de ces résultats suggère que l'étude d'une seule enzyme et/ou d'un seul génotype ne saurait expliquer l'étiologie de la leucémie de l'enfant du fait de la complexité des interactions entre l'environnement et la variabilité interindividuelle face à la susceptibilité au cancer.

Compte rendu de la présentation

par Marie-Thérèse Berthier, résidente en biochimie clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dans certaines maladies complexes, comme le modèle ici de la leucémie chez l'enfant, les données de HapMap ne peuvent être utilisées pour étudier la contribution génétique de la maladie puisque la fréquence des différents gènes impliqués est inférieure à 5 %. L'impact de certains gènes sur la maladie est donc estimé ici par une approche gènes candidats. Des études d'association de certains polymorphismes avec la maladie et l'environnement sont effectuées. Les dispositifs expérimentaux de ces études se dessinent soit comme des études cas/contrôle, soit comme des études où l'on recherche la fréquence de transmission à partir de familles. La leucémie chez l'enfant est un bon modèle pour étudier le cancer pédiatrique. C'est l'interaction de plusieurs gènes, pouvant interagir entre eux et avec un environnement donné (exposition aux toxines, habitudes de vie...), qui rend un enfant plus susceptible à développer un cancer. Des études sur de larges cohortes, en combinant plusieurs variants génétiques seraient importantes à effectuer, en tenant compte que chaque enfant se trouve dans un environnement qui lui est propre et que la réaction de l'enfant à un environnement donné est différente de celle d'un adulte. Ainsi, la population enfantine pourra être divisée en sous-groupes d'individus plus ou moins

susceptibles de développer un cancer. L'objectif de ces études est d'identifier certains gènes pour chaque cancer et de pouvoir associer les mutations trouvées à l'environnement dans lequel vit l'enfant, afin de prédire son risque de développer cette maladie et ceci, pour chaque type de cancer. Ainsi, les actions sur son environnement ne seront que des mesures préventives et éviteront peut-être de lourds traitements à certains enfants. Les études d'associations sur lesquelles se baseront le choix des gènes « marqueurs » ou « cibles » devront être de plus en plus standardisées pour pouvoir les comparer et éviter certains biais qui jusqu'à aujourd'hui handicapent un peu la formation d'un consensus sur la nature des variants cibles. Cependant, l'épidémiologie génétique fournira des marqueurs génétiques très intéressants et extrêmement utiles pour la médecine prédictive.

HUPO : L'ORGANISATION DU PROTÉOME HUMAIN.

John Bergeron, Ph. D.

Human Proteome Organization (HUPO), Montréal

Notes biographiques

Le docteur John J.M. Bergeron est directeur du Réseau protéomique de Montréal, professeur de la chaire Robert Reford en anatomie et biologie cellulaire et directeur du département d'anatomie et de biologie cellulaire de l'Université McGill. Il fut un boursier Rhodes et est un des rédacteurs de *Molecular & Cellular Proteomics*, du *Journal of Biological Chemistry* et du *Journal of Proteomics Research*. Un des chefs de file dans le développement et la propagation des techniques de protéomique, il est une des sommités canadiennes en matière de biologie cellulaire et notamment en ce qui concerne la maturation des protéines, de leurs trafics ainsi que de leurs fonctions, domaine dans lequel il applique la technologie protéomique à l'étude de la biochimie de compartiments cellulaires spécifiques, y compris les éléments de la voie de sécrétion. Le docteur Bergeron est le fondateur, conseiller scientifique et anciennement chef de la direction scientifique de Caprion Pharmaceutique Inc. Il est membre de la Société royale du Canada, laquelle lui a décerné la médaille d'or McLaughlin en reconnaissance d'une importante et constante activité de recherche d'excellence. Il est également récipiendaire du David L. Thomson Lecture de l'Université McGill, du Theo Hoffmann Biochemistry Lecture de l'Université de Toronto, et du Nan Qiang Lecture de l'Université Xiamen en Chine. En 2003, 2004 et 2005, il a été le directeur des comités scientifiques et d'organisation des congrès annuels internationaux de HUPO, the Human Proteome Organisation, dont il est membre du conseil d'administration ainsi que l'actuel président. Il est de plus directeur du projet international HUPO pour les modèles murins appliqués aux maladies humaines. De concert avec David Thomas, John Bergeron a découvert la protéine calnexine et caractérisé son rôle de chaperonne des glycoprotéines. Avec Barry Posner, il a démontré le rôle de l'internalisation dans la transduction du signal des récepteurs tyrosine kinase (voies de signalisation endosomales).

Résumé de la présentation

HUPO a été fondé en 2001 en réponse à une demande visant à regrouper les efforts en protéomique à travers le monde et à former un lien entre tous les instituts et laboratoires oeuvrant dans ce domaine. D'abord établi aux États-unis, le siège social s'est installé à Montréal en janvier 2005. La mission de HUPO est de définir et promouvoir la protéomique par le biais de coopérations et collaborations internationales en encourageant le développement de nouvelles technologies, techniques et formations pour mieux comprendre la maladie chez l'être humain. Pour ce faire, HUPO chapeaute diverses initiatives de recherche sur les protéomes du foie, du cerveau, du plasma, etc., ainsi qu'une initiative ciblant les anticorps. Plusieurs groupes de recherche de biomarqueurs divers tels ceux des systèmes cardiovasculaire, rénal, nerveux central, etc., font aussi partie de ces initiatives. HUPO a récemment entrepris un programme de standardisation des technologies utilisées dans les différents laboratoires pour éventuellement établir des méthodes de contrôle de la qualité. En février dernier, HUPO s'est associé avec la fondation américaine HighQ dans le but d'utiliser les diverses techniques de protéomique pour identifier des biomarqueurs de progression spécifiques à la maladie de Huntington. HUPO bénéficie du soutien financier de l'Université McGill, de Génome Québec, de Montréal International et des Instituts de recherche en santé du Canada.

Compte rendu de la présentation

par Marie-Thérèse Berthier, résidente en biochimie clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

HUPO regroupe actuellement 7 projets de recherche : HLPP (Human Liver Proteome Project), HBPP (Human Brain Proteome Project), PSI (Proteomic Standards Initiative), HAI (Human Antibody Initiative), PPP (Plasma Proteome Project), MMHD (Mouse Models of Human Disease), HGPI (Human Disease Glycomics/Proteome Initiative). Un bulletin d'information aux membres est édité, un site web (www.hupo.org) est accessible et des textes sont publiés dans diverses revues scientifiques. HUPO se veut international et un effort est consenti pour égaliser les localisations des différents projets. De nouveaux marqueurs protéiques pourraient émerger de cette nouvelle science.

SYMPOSIUM II LA SPÉCIFICITÉ QUÉBÉCOISE

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Jean Ruel, biochimiste clinique, le CHUL du CHUQ

L'histoire du peuplement du Québec a conduit à l'établissement d'une société unique, non seulement des points de vue culturel, social et politique, mais également quant à la distribution des variations génétiques sur son territoire. Comment cela se traduit-il dans l'approche québécoise des questions génétiques? Il a déjà été observé que quelques maladies héréditaires étaient plus fréquentes dans certaines régions, mais cette hétérogénéité génétique ne pourrait-elle pas également permettre la découverte de nouvelles associations gènes-maladies? L'encadrement éthique et légal de la génétique est-il le même ici qu'ailleurs? Comment déterminons-nous quels tests génétiques devraient être intégrés à la pratique médicale courante?

EFFETS FONDATEURS ET LEUR IMPACT SUR LA DISTRIBUTION DES MALADIES GÉNÉTIQUES AU QUÉBEC.

Anne-Marie Laberge, M.D., Ph. D.
Institute for Public Health Genetics,
University of Washington

Notes biographiques

Anne-Marie Laberge a débuté sa formation universitaire par un baccalauréat en biochimie à l'Université de Montréal. Suite à des études en médecine à cette même université, elle a été reconnue spécialiste en génétique médicale en 2003. Depuis, elle a poursuivi sa formation au *Institute for Public Health Genetics*, de *University of Washington* où elle a obtenu une maîtrise en santé publique (2005). Elle est inscrite présentement à des études de doctorat. Ses travaux ont porté notamment sur l'utilisation des tests génétiques, sur les programmes de dépistage de porteurs de maladies génétiques, sur la diffusion d'information génétique auprès des médecins de première ligne et sur les aspects historiques, généalogiques et géographiques des maladies génétiques.

Résumé de la présentation

Depuis le séquençage du génome humain, les milieux scientifiques et cliniques s'intéressent de plus en plus à la génétique et au rôle qu'elle pourrait jouer dans la prévention et le traitement de maladies chroniques. L'application de ces nouvelles connaissances à une population donnée sera influencée par la fréquence dans cette population des maladies ciblées par l'intervention. La fréquence de maladies génétiques dans une population est influencée par l'histoire de cette population. Dans ce contexte, cette présentation couvrira quelques concepts de base de génétique des populations, décrira l'histoire du peuplement du Québec et discutera de particularités des maladies génétiques retrouvées au Québec, ainsi que de l'impact de ces particularités sur la pratique clinique et l'interprétation de résultats de tests génétiques.

La province de Québec compte maintenant plus de 7 millions d'habitants, dont environ 80 % sont des descendants d'immigrants français établis au temps de la Nouvelle-France. Entre 1608 et 1759, environ 25 000 colons français sont arrivés en Nouvelle-France, mais seulement 8 500 d'entre eux s'y sont établis définitivement.

D'après l'équilibre de Hardy-Weinberg, la fréquence des allèles à un certain locus génétique reste la même d'une génération à l'autre dans une population donnée si certaines conditions sont respectées. En plus de l'absence de nouvelles mutations, de migration ou de sélection naturelle, la population doit être infiniment nombreuse et les unions entre individus doivent être aléatoires. Ces conditions n'étaient pas toutes présentes au cours de l'histoire du peuplement du Québec. Le nombre d'ancêtres dont est issue la population canadienne française est relativement restreint et n'était pas représentatif de la population de la France de l'époque, certaines régions ayant fourni plus de colons que d'autres. La création d'une nouvelle population à partir d'un échantillon relativement restreint d'une population mère beaucoup plus large peut entraîner un patron de variation génétique drastiquement différent dans la nouvelle population par rapport à la population mère. Cet impact sur le patron de variation génétique d'une population s'appelle un effet fondateur. La migration des colons sur le territoire québécois a par la suite donné lieu à des effets fondateurs locaux, comme dans le cas du Saguenay-Lac-St-Jean. En plus d'être issue d'un effet fondateur, la population canadienne française était relativement isolée d'un point de vue reproducteur, à cause de la langue, de la religion, de la situation sociopolitique et de certaines contraintes géographiques. Cependant, la consanguinité n'était pas plus fréquente au Québec qu'ailleurs à la même époque. L'union d'individus provenant de la même population s'appelle de l'endogamie. Les effets fondateurs et l'endogamie sont deux raisons importantes pouvant expliquer les différences de fréquence de certaines maladies génétiques entre le Québec et la France, ainsi que des différences régionales de fréquences de certaines maladies à travers le Québec.

Un peu moins d'une trentaine de maladies génétiques sont reconnues comme ayant des particularités dans la population canadienne française du Québec. Certaines sont pratiquement exclusives au Québec, comme l'ataxie spastique récessive de Charlevoix-Saguenay ou l'acidose lactique type Saguenay-Lac St-Jean. D'autres se retrouvent aussi ailleurs, mais sont particulièrement fréquentes au Québec, comme la tyrosinémie ou la dystrophie musculaire oculo-pharyngée. D'autres encore ne sont pas nécessairement plus fréquentes qu'ailleurs mais ont une présentation clinique ou sont causées par des mutations qui sont particulières aux patients québécois. La connaissance de ces particularités est nécessaire au clinicien et au spécialiste de laboratoire. S'il connaît les maladies retrouvées dans sa région et leurs caractéristiques cliniques, le clinicien peut ajuster son diagnostic différentiel en conséquence. Pour développer des analyses moléculaires diagnostiques et interpréter leurs résultats, le spécialiste de laboratoire doit connaître les mutations retrouvées pour une maladie donnée dans la population ciblée. Le type de mutations et leurs fréquences influenceront le pouvoir de détection du test utilisé. Bien que ces exemples portent sur les maladies héréditaires, l'histoire du peuplement du Québec aura aussi un impact sur le type et la fréquence des prédispositions génétiques retrouvées au Québec, et donc les mêmes impacts sur la pratique clinique et l'élaboration et l'interprétation de tests diagnostiques pour ces prédispositions.

Compte rendu de la présentation

par Christiane St-Amant, biochimiste clinique, CSSS Drummond

L'article de revue « *Population history and its impact on medical genetics in Quebec* » (AM Laberge, J Michaud, A Ritcher, E Lemyre, M Lambert, B Brais, GA Mitchell. Clin Genet 2005;68:287-301) résume les caractéristiques principales de plus de 30 maladies génétiques qui présentent des particularités chez les Canadiens français. La connaissance de ces particularités est nécessaire aux cliniciens et aux spécialistes de laboratoire pour ajuster le diagnostic différentiel et interpréter les résultats des tests à la lumière des mutations connues, ainsi que pour évaluer le type et la fréquence de certaines prédispositions génétiques. Une connaissance de la structure génétique d'une population est utile à la pratique clinique. Elle permet de cibler les investigations, d'élaborer des tests appropriés et d'interpréter de façon juste les résultats des tests.

PROJET CARTaGENE

Claude Laberge, M.D., Ph. D.

Centre médecine génique communautaire de l'Université de Montréal
Complexe hospitalier de la Sagamie

Notes biographiques

Claude M Laberge a fait ses études de médecine à l'Université Laval (M.D. 1962), sa résidence en pédiatrie au *Hospital for Sick Children* de Toronto de 1962-1964 et son doctorat en génétique humaine à la *Johns Hopkins University* de Baltimore (sujet : *Genetic Studies in French Canadians*) en 1968. Associé en pédiatrie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada (FRCP(c) 1967). Spécialiste en pédiatrie (1968) et en génétique médicale (1997) du Collège des médecins du Québec. Chef du service de médecine génétique du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) de 1969 à 1994. Chef du département de médecine du CHUL (1975-1980). Coordonnateur de la recherche au CHUL (1969-1981). Président du Réseau de médecine génétique du Québec de 1969 à 1994. Responsable depuis 1968 du dépistage sanguin systématique des nouveau-nés du Québec pour les maladies génétiques traitables : phénylcétonurie, tyrosinémie héréditaire et hypothyroïdie congénitale. Projets de recherche sur les aspects médicaux, sociaux, éthiques et juridiques de l'épidémiologie génétique, de la diversité génétique humaine et de la commercialisation du matériel et de l'information génétiques. Il crée le Réseau de médecine génétique du Québec (RMGQ) avec Charles R. Scriver, Carol C. Clow et Didier Dufour en 1968. Ce Réseau a coordonné les activités de santé publique et de services cliniques en médecine génétique, y compris le diagnostic prénatal, de 1969 jusqu'à 1994.

Résumé de la présentation

CARTaGENE est une ressource conçue afin d'accroître notre compréhension du rôle des déterminants génétiques de la santé et des facteurs environnementaux qui influencent la santé de la population. Cette ressource consiste en un ensemble systématique de données sur la socio-démographie et l'évaluation sanitaire, de matériel biologique et d'échantillons d'ADN provenant de 20 000 citoyens du Québec, âgés entre 40 et 69 ans, choisis aléatoirement de façon à refléter la densité et l'hétérogénéité de cette population. Un suivi longitudinal s'étendant sur 50 années sera effectué afin d'évaluer tout changement relatif à l'exposition et à l'état pathologique, et d'ajouter de nouvelles mesures de l'exposition. CARTaGENE fait partie d'un réseau international de projets publics de grande envergure en génomique des populations (P3G) (www.p3gconsortium.org) construit autour d'un ensemble de nouveaux paradigmes développés en vue de comprendre l'architecture génétique de la maladie au sein d'une population ainsi qu'entre les populations. CARTaGENE constituera une ressource exhaustive pour l'étude des variations génétiques dans une population ayant l'accès universel aux soins de santé. Contrairement au design habituel retrouvé dans les études de découverte de gènes (gene hunting), les participants de CARTaGENE ne sont pas choisis en fonction d'une maladie spécifique mais plutôt via un processus de sélection aléatoire. La nature non biaisée de ce processus de sélection, le suivi longitudinal et le partenariat au Consortium international P3G procurent à CARTaGENE un avantage crucial en matière de mesures précises de la santé ou de la maladie, validation et

réplication d'associations, évaluation de leur étendue, consistance et temporalité. CARTaGENE fait partie d'un effort global de réseautage d'équipes de recherche voulant accroître la portée scientifique et sociale de la recherche en génomique des populations, améliorer son rapport coût-efficacité et ultimement traduire les découvertes sur le génome humain en bénéfices socio-sanitaires populationnels.

Compte rendu de la présentation

par Christiane St-Amant, biochimiste clinique, CSSS Drummond

Les participants à CARTaGENE pourront choisir de recevoir une copie des résultats de certains tests cliniques, de participer au fichier BALSAC, un organisme de Chicoutimi responsable de construire les généalogies de la population du Québec, et d'être contactés tous les 5 ans pour mettre à jour les informations (mesures physiologiques et nouveau prélèvement sanguin). En aucun cas, le personnel de Santé-Québec ne pourra avoir accès à des renseignements qui pourraient identifier les participants puisqu'un numéro choisi au hasard remplacera ces renseignements. Un système de protection comprenant un trousseau de clés a été pensé pour éviter qu'un organisme possède toutes les informations personnelles et ainsi éviter qu'un seul organisme détienne la totalité des codes qui permettent de relier les informations entre elles. L'Institut de population et de génétiques surveillera que le mécanisme de clés et d'accès à l'information soit respecté. Pour plus d'informations, consulter le site web : www.cartagene.qc.ca.

ENJEUX ÉTHIQUES ET LÉGAUX SOULEVÉS PAR LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE : L'ENCADREMENT QUÉBÉCOIS ET LES PISTES DE SOLUTION DES NORMES INTERNATIONALES.

Emmanuelle Lévesque, LL. M.
Centre de recherche en droit public,
Université de Montréal

Notes biographiques

Emmanuelle Lévesque est avocate, membre du Barreau du Québec et de l'Institut international de recherche en éthique biomédicale. Elle est titulaire d'un baccalauréat en droit de l'Université Laval (1998) et d'une maîtrise en droit (option droit des biotechnologies) de l'Université de Montréal (2004). Elle s'intéresse principalement aux questions touchant les enjeux juridiques et éthiques de la génétique et de la recherche en santé : consentement aux tests génétiques que ce soit dans un cadre diagnostique ou de recherche, protection de l'information génétique, discrimination génétique, etc.

Résumé de la présentation

Les applications cliniques de la génétique, ainsi que la recherche visant à développer ces applications, soulèvent des enjeux éthiques et légaux particuliers. Les applications cliniques de la génétique sont multiples : tests diagnostiques, programmes de dépistage, identification des porteurs en planification familiale, etc. Quant à la recherche en génétique, elle prend aussi de nombreuses formes : constitution d'arbres généalogiques, analyse en laboratoire d'échantillons biologiques, développement de tests génétiques, etc. Ces activités font toutes appel à du matériel génétique ou à des informations génétiques d'origine humaine. De part leur nature, ces activités soulèvent des enjeux éthiques et légaux spécifiques.

L'objectif de la présentation est de brosser un tableau des principaux enjeux éthiques et légaux associés à la génétique et, ensuite, de présenter les normes d'encadrement de ces enjeux. Les enjeux retenus pour la présentation sont :

- A) **La confidentialité et la vie privée** : la cueillette d'informations génétiques dans le cadre de soins ou à l'occasion de projets de recherche soulève rapidement des interrogations quant à la confidentialité et à la vie privée. Quelle protection doit-on accorder à cette information? Y a-t-il des dispositions légales spécifiques applicables?
- B) **Le « devoir » de prévenir** : puisque l'information génétique est partagée en partie par les membres d'une famille, il peut s'avérer important pour la santé de ses membres de connaître les prédispositions génétiques présentes dans la fratrie. Dans quelle mesure doit-on en informer les membres de la famille? Quelle est la place du secret professionnel dans ces situations?
- C) **La discrimination génétique** : souvent, les découvertes en génétique ont été associées à des craintes de discrimination à l'égard des personnes à risque de développer une maladie génétique. L'histoire contient un certain nombre de ces cas. Qu'est-ce que la discrimination génétique? Existe-t-il une interdiction de discriminer à partir des caractéristiques génétiques?
- D) **L'utilisation secondaire des échantillons biologiques** : lorsqu'il y a un surplus d'échantillons biologiques à la suite de soins cliniques ou à la fin d'un projet de recherche, naît alors la possibilité de les utiliser pour d'autres recherches. Dans quelle mesure ces échantillons de surplus peuvent-ils faire l'objet d'une utilisation secondaire?

Pour chacun de ces quatre enjeux, les normes d'encadrement éthiques et juridiques seront présentées. Dans un premier temps, les normes d'éthique internationales établiront les tendances majeures quant à la gouvernance de ces enjeux. Ensuite, les normes d'éthique canadiennes et québécoises établiront les spécificités nationales. Finalement, il sera regardé

comment le droit québécois encadre ces enjeux. Cette démonstration permettra de voir dans quelle mesure les normes d'éthique (internationales, canadiennes et québécoises) convergent ou divergent avec la spécificité québécoise.

Compte rendu de la présentation

par Christiane St-Amant, biochimiste clinique, CSSS Drummond

La confidentialité et la vie privée : Art. 14 : Les États devraient s'efforcer de protéger, [...] la vie privée des individus et la confidentialité des données génétiques humaines associées à une personne, une famille ou, le cas échéant, un groupe identifiable. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, UNESCO (2003). Art. 7 : La confidentialité des données génétiques associées à une personne identifiable, conservées ou traitées à des fins de recherche ou dans tout autre but, doit être protégée dans les conditions prévues par la loi. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, Nations Unies (1998). Art. 18 : Les résultats du test de dépistage génétique doivent être tenus strictement confidentiels et ne seront pas révélés à des tiers [...] sans le consentement du sujet concerné. Prise de Position de l'Association médicale mondiale sur la génétique et la médecine, AMM (2005).

Toutefois, la protection offerte par le droit au Québec ne prévoit pas de dispositions spécifiques à la génétique. Les règles générales sont appliquées, la protection est identique peu importe le type d'information. Par exemple : Art. 60.4 : Le professionnel doit respecter le secret de tout renseignement de nature confidentielle qui vient à sa connaissance dans l'exercice de sa profession. Code des professions. Art. 53 : Les renseignements personnels sont confidentiels sauf dans les cas suivants [...]. Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels. Art. 5 : Toute personne a droit au respect de sa vie privée. Charte québécoise.

Le « devoir » de prévenir : Danger grave, évitable et non coopération du patient. Déclaration sur le projet du génome humain, Association médicale mondiale (1992). Non coopération du patient, danger sérieux, hautement potentiel, imminent, prévisible et soins préventifs ou curatifs existent. *Professional Disclosure of Familial Genetic Information, American Society of Human Genetics* (1998). Risque préjudice sérieux, prévisible et possibilité de l'éviter ou contrôler par traitement scientifiquement prouvé. Énoncé de principe, Réseau de médecine génétique appliquée (2000). Motif d'intérêt public important, seulement dans cas prévus par la loi. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, UNESCO (2003).

Quelle est la place du secret professionnel dans ces situations? Il peut y avoir bris de confidentialité de la part du médecin : lorsqu'il y a une raison impérieuse et juste ayant trait à la santé ou la sécurité du patient ou de son entourage. Le médecin qui communique un renseignement protégé par le secret professionnel doit indiquer dans le dossier : l'acte de violence qu'il visait à prévenir, le danger qu'il avait identifié, l'imminence du danger. Code de déontologie des médecins, art. 20, 21. Ainsi, les normes législatives actuelles ne sont pas adaptées à la génétique. Elles sont plutôt élaborées en prévision du risque de violence.

La discrimination génétique : Art. 6 : Nul ne doit faire l'objet de discriminations fondées sur ses caractéristiques génétiques, qui auraient pour objet ou pour effet de porter atteinte à ses droits et à ses libertés fondamentales et à la reconnaissance de sa dignité. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, Nations Unies, 1998. Art. 7 : Tout devrait être mis en œuvre pour faire en sorte que les données génétiques humaines et les données protéomiques humaines ne soient pas utilisées d'une manière discriminatoire [...] ou à des fins conduisant à la stigmatisation d'un individu, d'une famille, d'un groupe ou de communautés. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, UNESCO, 2003. Art. 11 : Toute forme de discrimination à l'encontre d'une personne en raison de son patrimoine génétique est interdite. Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, 1997. Par ailleurs, les normes d'encadrement canadiennes et québécoises ne sont pas spécifiques à la génétique : la Charte canadienne interdit la discrimination fondée sur « les déficiences mentales ou physiques » (art. 15) et la Charte québécoise interdit la discrimination basée sur le « handicap » (art. 10).

L'utilisation secondaire des échantillons biologiques : Les normes internationales permettent l'utilisation secondaire des échantillons biologiques sans le consentement du patient lorsque le matériel est anonymisé : (...) des recherches ne posant aucun problème éthique devraient être possibles sur du matériel anonymisé, même sans le consentement de la personne concernée. *German National Ethics Council* (2004). Art. 9 : Lorsqu'une personne retire son consentement, ses données génétiques, ses données protéomiques et ses échantillons biologiques ne devraient plus être utilisés à moins qu'ils ne soient dissociés de manière irréversible de la personne concernée. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, UNESCO (2003). Au Québec, le consentement du patient est requis. Art. 22 : Une partie du corps, qu'il s'agisse d'organes, de tissus ou d'autres substances, prélevée sur une personne dans le cadre de soins qui lui sont prodigués, peut être utilisée aux fins de recherche, avec le consentement de la personne concernée ou de celle habilitée à consentir pour elle. Code civil du Québec.

En conclusion, les normes internationales encadrent plusieurs enjeux spécifiques à la technologie génétique contrairement à la législation québécoise qui n'est pas spécifique à la génétique. Ceci laisse place à des zones grises et il est donc nécessaire d'interpréter le droit québécois. Pour plus d'informations, consulter le site web : www.humgen.umontreal.ca.

LE TRANSFERT TECHNOLOGIQUE EN GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE : DÉFIS ET APPROCHES.

François Rousseau, M.D., M. Sc.
Unité de recherche en génétique humaine et moléculaire
Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Notes biographiques

François Rousseau a fait ses études de maîtrise et de médecine à l'Université Laval. En 1988, il a obtenu sa spécialité en biochimie médicale. Il a poursuivi sa formation à l'Institut Louis Pasteur à Strasbourg où il a participé aux recherches qui ont mené à la découverte de la mutation responsable du syndrome de l'X fragile, une des causes les plus fréquentes de retard mental. Dr Rousseau est maintenant professeur titulaire à la faculté de médecine de l'Université Laval et chef du département de biologie médicale du CHUQ. Il est toujours très actif en recherche et ses travaux portent entre autres sur le syndrome de l'X fragile, l'ostéoporose, le cancer et la prééclampsie. De plus, il est directeur d'un groupe de recherche sur les défis en soins et politiques de santé dans le domaine des services de génétique de laboratoire.

Résumé de la présentation

Depuis 1990, la cadence de découverte de gènes impliqués dans la maladie chez l'homme a été exponentielle. Ces découvertes ont été la base d'une meilleure compréhension des mécanismes étiologiques, mais aussi de l'acceptation du fait que les gènes sont de très importants déterminants de santé et de réponse aux soins, et que virtuellement toutes les pathologies ont une composante étiologique d'origine génétique. Plus de 600 millions de dollars ont été investis depuis 10 ans au Canada dans la découverte de mutations géniques pathologiques, mais très peu de ces marqueurs potentiels de la maladie ont pénétré les laboratoires cliniques pour diverses raisons. Cependant les marqueurs et outils génétiques et génomiques sont perçus et souvent présentés comme les marqueurs diagnostiques du futur. Ces marqueurs ont en effet le potentiel d'être utiles, par exemple, au diagnostic de la maladie, à la prédiction de la susceptibilité individuelle à développer une pathologie future, à la prédiction de la réponse au traitement, ou bien de la sensibilité individuelle aux agents contaminants ou toxiques en milieu de travail. Il y a plusieurs barrières existantes nuisant à l'introduction en clinique de marqueurs génétiques. Elles sont à plusieurs niveaux dont méthodologique, clinique, structurel, économique, éthique, légal, social, politique. Par exemple, comme tout nouveau marqueur diagnostique, tous ces marqueurs potentiels nécessitent d'être évalués pour leurs performances analytiques et cliniques. En effet, les performances analytiques des analyses moléculaires (bien qu'excellentes en général) sont rarement évaluées de façon systématique. Cependant dans bien des cas, il n'y a pas de méthode de référence contre laquelle les comparer. Ce manque d'évaluation systématique vaut encore plus pour les performances cliniques des outils et marqueurs moléculaires. Il y a cependant peu de travaux de recherche évaluative dans le domaine de l'application des nouveaux marqueurs génétiques à la médecine et encore moins sur les meilleures approches pour favoriser l'implantation dans notre système de soins des marqueurs avec utilité clinique confirmée. Cette problématique a d'ailleurs été identifiée par plusieurs commissions gouvernementales sur la santé (Rapports Kirby et Romanow), ainsi que par l'OCDE et l'OMS qui ont fait de l'évaluation des technologies de la santé (incluant spécifiquement les retombées de la génétique et de la génomique) une priorité et une condition majeure pour assurer à la fois la captation maximale des bénéfices pour la santé des découvertes génétiques et pour améliorer l'état de santé des populations. Il existe des pistes de solution pour favoriser et accélérer le processus de validation des nouveaux marqueurs moléculaires et l'introduction en clinique des marqueurs ayant une utilité clinique basée sur des données probantes. Parmi ces pistes de solution, on note les efforts internationaux (IFCC, OMS, IRMM, etc.) pour standardiser les approches et les méthodes, mettre au point des matériaux de référence à base d'acides nucléiques et préparer du matériel de contrôle de qualité pour enrichir les programmes existants. Des pays comme les États-Unis ont confié certains mandats en ce sens à des organismes comme le *Centre for Disease Control* et le *National Institute of Standards and Technology*. Les consortiums multidisciplinaires de recherche tels CanGèneTest et EuroGenTest regroupent pour leur part des dizaines de chercheurs ayant des expertises allant de l'économie de la santé à la médecine de laboratoire, en passant par la génétique clinique, le transfert des connaissances, la médecine de première ligne, les aspects éthiques, légaux et sociaux, l'évaluation des technologies, l'organisation des systèmes de soins et la santé publique. Nous pouvons donc espérer que tous ces efforts permettront de réaliser les travaux générant les données probantes et leur synthèse pour les décideurs afin de faciliter l'implantation en clinique des nouveaux outils diagnostiques issus de la génétique moléculaire et du projet génome qui s'avèrent utiles et pertinents pour la médecine du 21^e siècle.

SYMPOSIUM III

APPROCHES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Robert Giguère, biochimiste clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Les recherches génétiques actuelles sont à l'origine du plus extraordinaire bouleversement des connaissances depuis que la médecine existe. Pour mesurer le chemin parcouru, il faut se rendre compte que la génétique est une science récente. Les applications cliniques de l'étude du gène et de la synthèse protéique sont en constante progression et deviennent des outils très importants pour le clinicien et le biochimiste. Il y a présentement près de 4 000 maladies héréditaires monogéniques pouvant affecter un enfant à la naissance ou se manifester beaucoup plus tard.

INVESTIGATION MOLÉCULAIRE EN MÉDECINE GÉNÉTIQUE : APPROCHES ET APPLICATIONS.

Yves Giguère, M.D., Ph. D.
Service de génétique de laboratoire,
Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Notes biographiques

Yves Giguère a obtenu son baccalauréat en biochimie de l'Université Laval en 1987. Il a par la suite fait ses études de médecine à l'Université McGill (1991) et une spécialité en biochimie médicale (Université Laval/Université de Sherbrooke 1996). Il a poursuivi sa formation en épidémiologie moléculaire à l'Académie des sciences de la République Tchèque à Prague (1998-2000) et a complété un doctorat en génétique humaine à l'Université Laval en 2002. Le docteur Giguère est présentement médecin biochimiste au service de biochimie médicale et au service de génétique de laboratoire du CHUQ. Il est également codirecteur du programme provincial de dépistage sanguin des nouveau-nés. Il est chercheur-boursier clinicien du FRSQ et investigateur clinique à l'Unité de recherche en périnatalogie du Centre de recherche du CHUQ, Hôpital St-François d'Assise. Ses intérêts de recherche touchent notamment à l'hypertension de grossesse et les risques de ses complications à long terme et l'élaboration de modèles de risques multivariés de pathologies multifactorielles qui incluent les facteurs génétiques.

Résumé de la présentation

Depuis les années 1980, nous assistons à une croissance constante de l'utilisation de tests génétiques dans les contextes de diagnostic, de dépistage ou de réponse au traitement (pharmacogénétique), et la publication de la cartographie du génome humain en février 2001 a créé de grandes attentes face au potentiel de la médecine moléculaire. Plus de 1700 différents tests de génétique moléculaire sont disponibles pour les patients à risque de maladies monogéniques. La prolifération des tests génétiques entraîne la multiplication des méthodes de détection selon les diverses mutations impliquées (ponctuelles, insertions, délétions, expansions...), et ceci s'accéléra avec la baisse des coûts de méthodes à haut débit. Le manque de standardisation résulte en divers niveaux de performance des tests. C'est ainsi que des organisations telle que l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE) y voient la nécessité de développer des lignes directrices encadrant l'assurance qualité des tests génétiques moléculaires utilisés en clinique.

Il est reconnu que les bénéfices des tests génétiques pour les patients sont immenses. Ils sont utilisés de plus en plus en médecine diagnostique, mais également dans le contexte de médecine prédictive chez des individus asymptomatiques, faisant intervenir les notions de pénétrance et de porteurs, sans compter les enjeux familiaux, psychologiques et de stigmatisation. Mais qu'est-ce qu'un test génétique? Combien de gènes sont impliqués? Quel(s) type(s) de mutation(s) est/sont responsable(s) de la pathologie d'intérêt? Quelles en sont les implications techniques et cliniques? Et qu'en est-il des performances analytiques et cliniques de ces tests? Nous utiliserons quelques exemples de tests génétiques (fibrose kystique, tyrosinémie héréditaire, dystrophie de Steinert...) et discuterons des diverses approches, telles la PCR et ses variantes, le buvardage Southern et le séquençage, afin d'illustrer l'importance d'adopter une procédure rigoureuse et standardisée selon le type de mutations recherchées.

Les implications qu'englobe le processus de mise en œuvre des tests génétiques, leur utilisation et leur impact sur la pratique médicale et sur le système de soins de santé, incluant le conseil génétique, représentent donc un défi majeur. L'offre et l'utilisation de tests génétiques comportent des particularités, mais plusieurs des enjeux ne lui sont pas propres, car tout test comportant des implications majeures doit être effectué et utilisé avec précaution par des professionnels qualifiés et avec un souci particulier de l'importance du consentement éclairé du patient aux soins.

Compte rendu de la présentation

par Robert Robitaille, biochimiste clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

Selon le « UK White paper 2003 », un test génétique se définit comme un test qui détecte la présence ou l'absence de changements dans un gène particulier ou dans un chromosome. Cette définition n'est pas exclusive aux tests basés sur l'ADN et s'applique également aux tests basés sur la détection d'un produit indicatif d'un changement spécifique dans un gène (par exemple la saturation de la transferrine pour l'hémochromatose ou le test à la sueur pour la fibrose kystique). Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour le génotypage comme la PCR et digestion par enzyme de restriction, la PCR allélospécifique (ASO-PCR), le buvardage de type Southern, PCR-hybridée, « triple-repeat primed PCR » (TP-PCR), et autres. Cependant, il est primordial d'utiliser des processus qui font appel à des techniques complémentaires dans le but de confirmer les résultats obtenus. Par exemple, faire de l'ASO-PCR dans les deux sens (résultat en sens « forward » qui confirme le résultat obtenu en sens « reverse » et vice versa) ou utiliser la TP-PCR pour confirmer un résultat de PCR-hybridée dans les cas où l'on veut détecter une expansion de triplet nucléotidique (dystrophie myotonique de Steinert). Il est important de rappeler que la performance diagnostique des tests génétiques varie selon la méthode utilisée (ciblée ou séquençage complet), le nombre de gènes impliqués, le type de mutation (ponctuelle, insertion, délétion, expansion, etc.), la pénétrance de la maladie et la population testée. Finalement, devant l'ampleur que prennent les tests génétiques, le MSSS s'est doté d'un plan d'action 2005-2008 sur l'organisation des services de génétique au Québec. Ce plan d'action a pour objectifs : le développement planifié de la génétique, la complémentarité des services, la concertation entre les établissements, l'intégration des services, l'utilisation efficiente des services, l'instauration de mécanismes de contrôle et d'assurance qualité, la création d'outils facilitant la reddition de comptes et l'instauration de mécanismes de formation pour les professionnels impliqués.

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE EN ONCOLOGIE : LES POSSIBILITÉS ET LES LIMITES.

Georges Chong, Ph. D.
Laboratoire de diagnostic moléculaire
Hôpital général juif de Montréal

Notes biographiques

Georges Chong a obtenu son baccalauréat en biochimie à *The University of Manchester* en 1978. Il a ensuite effectué une maîtrise en chimie clinique à la *University of Windsor* (1983) puis un doctorat en biochimie à la *Kansas State University* (1988). De 1988 à 1990, il a fait un stage postdoctoral en chimie clinique à la Clinique Mayo de Rochester où il est retourné en 1997-1998 pour faire un stage postdoctoral en génétique moléculaire. Il est présentement biochimiste clinique à l'Hôpital général juif de Montréal et assistant professeur au département de génétique humaine de l'Université McGill. Dr Chong est très actif en recherche, étant membre du Centre de prévention du cancer ainsi que du Biomedical Redox Laboratory, Centre for Neurotranslational Research à l'Hôpital général juif. Ses intérêts de recherche concernent principalement les cancers colorectaux héréditaires.

Résumé de la présentation

Diverses approches utilisées pour le diagnostic moléculaire en oncologie seront présentées. Le cancer colorectal héréditaire et ses trois manifestations principales, qui sont le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), la polypose adénomateuse familiale (FAP) et la polypose associée au gène *MYH* (MAP), seront ciblés. Il sera question des techniques de base en matière de détection des mutations dans les gènes impliqués. Les avantages et limitations des méthodes subséquentes utilisées pour caractériser les mutations seront ensuite présentés, avec une attention particulière au séquençage d'ADN complémentaire et à l'amplification ligature-dépendant multiplex de sonde (MLPA). De plus, des marqueurs moléculaires particuliers permettent de cibler le traitement de certaines tumeurs. Par exemple, des mutations dans le gène *EGFR* ont été reliées à un meilleur pronostic lors du traitement de patients atteints du cancer du poumon avec le médicament Gefitinib (Iressa) ou le Erlotinib (Tarceva). Le séquençage a longtemps été considéré comme la méthode par excellence pour la détection de ces mutations. Dans le laboratoire du Dr Chong, on a récemment démontré la sensibilité accrue de la chromatographie liquide haute performance (HPLC) pour la détection de mutations dans le gène *EGFR*. La dernière partie de la présentation portera sur les nouvelles méthodes en biologie moléculaire. Les avantages de leur haute sensibilité ainsi que les dangers à éviter seront abordés.

Compte rendu de la présentation

par Robert Robitaille, biochimiste clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

Au Canada, le cancer colorectal est le 2^e cancer en importance chez les hommes et le 3^e chez les femmes. Deux prédispositions héréditaires majeures pour le cancer colorectal sont actuellement identifiées : 1) la FAP caractérisée par la présence d'un grand nombre de polypes adénomateux dans le côlon et 2) le syndrome HNPCC. La FAP est une affection à transmission autosomique dominante dont la pénétrance est > 90 %. Elle est causée par des mutations dans le gène suppresseur de tumeur *APC*. Une forme atténuée de la maladie existe. Le syndrome HNPCC est caractérisé par une

hétérogénéité génétique (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *MLH3*; tous des gènes impliqués dans le mécanisme de réparation des mésappariements de l'ADN). La transmission du syndrome est autosomique dominante et la pénétrance est de 80 %. Le dépistage génétique devient avantageux puisque les gènes de susceptibilité sont connus et que les porteurs de mutations ont un risque beaucoup plus élevé de développer un cancer colorectal. De plus, le dépistage génétique influence le pronostic, la prise en charge clinique et les coûts associés au traitement et au suivi. Par exemple, dans la FAP, les porteurs de mutations auront des coloscopies annuelles à partir de 10 ans, une coloprotectomie suivant l'apparition de plusieurs polypes et des gastroscopies annuelles pour surveiller l'apparition de tumeurs extra coliques. Dans le syndrome HNPCC, les porteurs de mutations auront des coloscopies annuelles à partir de 20 ans, des ultrasons utérins annuels et des biopsies annuelles à partir de 25 ans et même des chirurgies prophylactiques. On peut diviser les méthodes utilisées pour la détection des mutations en deux catégories : les méthodes exploratoires (Single-Strand Conformational Polymorphism ou SSCP, Denaturing Gradient Gel Electrophoresis ou DGGE, clivage chimique ou clivage enzymatique des mésappariements, Denaturing HPLC ou dHPLC et Protein Truncation Test ou PTT) et les méthodes confirmatoires (séquençage d'ADN génomique ou d'ADN complémentaire). L'utilisation d'une combinaison de méthodes exploratoires et de méthodes confirmatoires permet une économie au niveau du temps et des coûts. Par exemple pour le dépistage du syndrome HNPCC, la combinaison du PTT (pour le criblage des gènes *MLH1* et *MSH2*) et du séquençage d'ADN génomique ou complémentaire permet d'identifier rapidement et efficacement plus de 50 % des mutations, ce qui confirme l'importance d'une approche multimodale pour le dépistage génétique.

LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DANS LA PRATIQUE DE LA BIOCHIMIE CLINIQUE.

Régen Drouin, M.D., Ph. D.
Service de génétique
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Notes biographiques

Régen Drouin a obtenu son M.D. à l'Université de Montréal en 1983 et son Ph. D. en anatomie (cytogénétique) en 1988. Sa résidence en génétique médicale a été complétée à l'Université de Montréal et au *Genetic Institute* en Californie. De 1989 à 1994, il a complété un stage postdoctoral en génétique moléculaire au *Beckman Research Institute of the City of Hope* à Duarte en Californie. Depuis 2003, il est professeur agrégé dans le département de pédiatrie de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. Il est le chef du service de génétique médicale et titulaire de la chaire de recherche du Canada en « Génétique, Mutagenèse et Cancer ». Il a dirigé les travaux d'une vingtaine d'étudiants à la maîtrise et au doctorat. Il est l'auteur ou coauteur d'une dizaine de chapitres de livre et de plus de 70 articles. Ses travaux de recherche visent à apporter une meilleure connaissance des processus moléculaires en jeu dans le développement des cancers de la peau, ce qui favorisera la mise au point de thérapies préventives. Il a aussi travaillé au diagnostic de la trisomie 21 à partir d'un échantillon sanguin de la mère, afin d'éliminer les risques d'avortement des tests actuels (amniocentèse et chorioncentèse).

Résumé de la présentation

Depuis la fin des années 80, les développements fulgurants de la cytogénétique moléculaire – génétique moléculaire ont apporté une toute nouvelle dimension à l'investigation de l'organisation de l'ADN au niveau des chromosomes et des anomalies chromosomiques. La caractérisation des anomalies chromosomiques a souvent permis d'identifier de nouveaux gènes et de mieux comprendre la fonction et les interactions de certains gènes. La technique FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) et ses multiples variantes permettent de détecter des microdélétions ou délétions cryptiques (non visibles avec les techniques de haute résolution) et des réarrangements cryptiques. Des syndromes microdélétionnels, comme ceux de Prader-Willi, de DiGeorge et de Miller-Dieker, sont diagnostiqués par simple hybridation d'une sonde spécifique sur chromosomes ou sur noyaux. D'autre part, grâce à la disponibilité de sondes subtélomériques spécifiques pour chacun des bras chromosomiques, les translocations cryptiques équilibrées et les dérivés non équilibrés sont facilement identifiés. La technique PRINS (primed *in situ* labeling ou synthèse *in situ* amorcée) est une technique qui permet de synthétiser une sonde directement *in situ*. Comparée à la technique FISH, la technique PRINS présente de nombreux avantages, notamment, sa grande spécificité et sa sensibilité, sa fiabilité, sa reproductibilité, sa rapidité d'exécution et son faible coût. La longueur des télomères peut être évaluée individuellement au niveau de chacun des bras chromosomiques en utilisant soit le FISH ou le PRINS. La technique M-FISH (FISH multicolore) et le SKY (caryotype spectral) permettent d'identifier chaque chromosome par une couleur spécifique. Il est ainsi possible de résoudre des caryotypes complexes en un tour de main. L'hybridation génomique comparative (CGH) s'avère un outil extrêmement utile pour compléter un caryotype du nombre de copies (copy number karyotype) des chromosomes et des fragments chromosomiques d'au moins 5 mégabases. L'avènement des « CGH microarrays » ou micropuces d'ADN permet une résolution au niveau du gène et propulse définitivement la cytogénétique moléculaire en génétique moléculaire. Pour illustrer la contribution de la génétique moléculaire – cytogénétique moléculaire à l'investigation de maladies diagnostiquées auparavant en utilisant les techniques de cytogénétique conventionnelle, je vais présenter l'investigation des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman. Le syndrome de Prader-Willi est causé dans environ 70 à 75 % des cas par une délétion au niveau de la bande 15q11-12, dans environ 25 % des cas par une disomie uniparentale maternelle du chromosome 15 et dans 2 à 3 % des cas par une mutation de

l’empreinte parentale. Le syndrome d’Angelman est causé dans environ 70 % des cas par une délétion au niveau de la bande 15q11-12, dans environ 15 % des cas par une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15, dans environ 15 % des cas par une mutation dans un gène maternel actif et dans de rares cas par une mutation de l’empreinte parentale. Même si les signes cliniques peuvent être suggestifs, le diagnostic de ces deux syndromes doit être confirmé par un test de laboratoire. Deux stratégies peuvent être suivies pour l’investigation de ces deux syndromes : A) on débute par une étude cytogénétique à haute résolution et une étude du patron de méthylation par transfert d’ADN du type Southern. Si l’étude cytogénétique est normale et que l’étude de méthylation montre un allèle maternel et un allèle paternel, le syndrome de Prader-Willi est éliminé presque à 100 % et le syndrome d’Angelman à plus de 85 %. Si la méthylation est anormale, on fait un FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridization) et une délétion confirmera le diagnostic. S’il n’y a pas de délétion, une technique PCR permettra de distinguer une disomie uniparentale d’une mutation de l’empreinte parentale. B) on débute par une étude cytogénétique à haute résolution et une étude par FISH. Une délétion confirmera le diagnostic. Si l’étude cytogénétique est normale et que l’étude par FISH ne découvre pas de délétion, on procède à une étude de méthylation par transfert d’ADN du type Southern. Si l’étude de méthylation montre un allèle maternel et un allèle paternel, le syndrome de Prader-Willi est éliminé presque à 100 % et le syndrome d’Angelman à plus de 85 %. Si la méthylation est anormale, une technique PCR permettra de distinguer une disomie uniparentale d’une mutation de l’empreinte parentale. Comme l’approche A est moins onéreuse, c’est l’approche qui est recommandée.

Compte rendu de la présentation

par Robert Robitaille, biochimiste clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

Aux techniques de cytogénétique conventionnelle ou chromosomique s’ajoutent maintenant des techniques dites de cytogénétique moléculaire ou interphasique comme le FISH, PRINS, m-FISH, CGH et band FISH. Ces techniques ont grandement amélioré l’identification et l’analyse des chromosomes en entier (à l’aide de marqueurs et de « peinture » chromosomique), la détection d’aneuploidie, l’analyse des centromères, la détection des translocations, etc. Certaines de ces techniques utilisées en combinaison sont particulièrement utiles dans le diagnostic de certaines maladies génétiques pour distinguer une disomie uniparentale d’une mutation de l’empreinte parentale. La disomie uniparentale est la présence chez une personne de deux chromosomes ou segment de chromosomes d’une même paire provenant d’un seul des parents. Elle est un moyen cellulaire de correction d’une anomalie de répartition chromosomique (monosomie, trisomie) lors de la fécondation. La plupart du temps, la disomie n’a aucune conséquence sur le fœtus sauf dans certains cas comme dans les syndromes de Prader-Willi et d’Angelman. L’empreinte parentale est un mécanisme essentiel du développement des mammifères par lequel certains loci sont réprimés pour un seul des deux allèles en fonction de son origine parentale. Les gènes soumis à empreinte parentale sont donc différents des autres gènes puisqu’un seul des deux allèles est exprimé dans les cellules somatiques. Bien qu’aujourd’hui les techniques de cytogénétique moléculaire soient utilisées en complément du caryotype conventionnel, on peut penser que dans un avenir rapproché la cytogénétique moléculaire pourrait être utilisée en première ligne pour le diagnostic de certaines maladies génétiques.

THÉRAPIES ENZYMATIQUES DE REMPLACEMENT POUR LA MALADIE DE FABRY.

Tim Edmunds, Ph. D.
Genzyme Corporation
Framingham, Mass. USA

Notes biographiques

Tim Edmunds is Vice President, Therapeutic Protein Research at Genzyme Corporation, and is responsible for directing Genzyme’s research efforts in the area of protein based therapeutics with particular emphasis on the development of second generation therapies for the treatment of lysosomal storage diseases. He joined Genzyme in 1989 and was responsible for establishing and directing the Structural Protein Chemistry Group which provided biochemical development and analytical support for several protein therapeutic products and clinical programs. Prior to joining Genzyme, he was Director of Protein Chemistry at Damon Biotech (1986-89). He received his B.Sc. in Biochemistry from the University of Liverpool in 1978 and his Ph. D. from the Department of Neurology, University of Newcastle upon Tyne in 1983. His post-doctoral training was obtained at the Muscle Biology Group, University of Arizona (1983-85) and Department of Physiology, Harvard Medical School (1985-86).

Résumé de la présentation

Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease arising from a deficiency of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A, leading to a systemic accumulation of glycolipids, primarily globotriosylceramide (GL-3) in the vascular endothelium and other tissues. In affected males, early symptoms of the disease include acroparesthesias, angiokeratoma and corneal and lenticular opacities. Over time patients present with cardiovascular, cerebrovascular and renal diseases which ultimately lead to death in the fourth or fifth decade of life.

The first studies of enzyme replacement therapy based on the clearance of plasma GL-3 were limited by insufficient quantities of purified human enzyme. This problem was resolved by production of the recombinant protein and the use of a Fabry mouse model to further explore the efficacy of enzyme replacement therapy. These studies with the recombinant enzyme demonstrated that enzyme replacement therapy could clear accumulated GL-3 from both plasma and the affected tissues (kidney, spleen and heart) of diseased animals in a dose-dependent manner. These results led to the commercial development of two highly purified recombinant enzyme preparations produced by genetic engineering techniques. One form (Fabrazyme®, agalsidase beta) was obtained in Chinese hamster ovary cell line (CHO), while the second form (Replagal™, agalsidase alfa) was produced using a human cell line expression system. Both have been approved for treatment of Fabry disease.

While the two enzyme preparations have demonstrated efficacy in human clinical trials, the different endpoints and dosing regimens used in the trials prevent direct comparison of the relative efficacies of the two products. To determine if there is recognizable biochemical basis for the different doses, we performed a comparison of the two drugs, focusing on factors that can influence biological activity and availability. The two drugs have similar amino acid sequence and glycosylation, both in the type and location of the oligosaccharide structures present. However, Fabrazyme has a higher level of phosphorylated oligomannose residues which correlates with increased uptake into Fabry fibroblasts in vitro. Biodistribution in the mouse model showed similar organ uptake. These studies and current knowledge regarding the influence of glycosylation on protein biodistribution and cellular uptake indicate that the two protein preparations are functionally indistinguishable.

RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

1. Le mercure dans la diète des Inuits du Nunavik et le risque de maladies cardiovasculaires. Marie-Claire Bélanger¹, Pierre Julien¹, Line Berthiaume¹, Micheline Noël², Marc-Édouard Mirault², Éric Dewailly³. CRML¹, Santé environnement² et santé publique³, Centre de recherche du CHUL, Sainte-Foy, Qc.

Introduction : la contribution du mercure (MeHg) dans le développement des maladies cardiovasculaires est un sujet controversé. La peroxydation des lipides joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose et elle est régulée, entre autres, par les radicaux libres, la disponibilité de métaux pro-oxydants et la défense anti-oxydante. Ainsi, la particule LDL oxydée (LDLOx) peut être utilisée comme marqueur du stress oxydant.

Objectifs : mesurer les LDLOx chez des Inuits du Nunavik consommant du poisson et des mammifères marins contenant du MeHg, mais aussi du sélénium (Se).

Méthodes : des échantillons de sang et de cheveux furent prélevés chez 117 Inuits de Salluit. Le MeHg et le Se ont été mesurés dans les cheveux et le sang, respectivement. Les LDLOx ont été mesurés dans le plasma par ELISA et les lipoprotéines ont été fractionnées par ultracentrifugation. Le cholestérol (C) et les triglycérides (Tg) ont été mesurés enzymatiquement. Les profils d'acides gras érythrocytaires ont été déterminés par chromatographie gazeuse.

Résultats : le profil lipidique des Inuits (n=117, H/F 35/82, âge 45 ± 13, IMC 29 ± 6,6 kg/m² moyenne ± ET) a été évalué : C 5,52 ± 1,1 mM, Tg 1,23 ± 0,58 mM, HDL-C 1,42 ± 0,41 mM, LDL-C 3,16 ± 0,95 mM, apoB-LDL 0,80 ± 0,25 g/L, LDLOx 45,2 ± 18,1 U/L, oméga-3 11,3 ± 2,7 % des acides gras totaux. Le MeHg était de 7,5 ± 1 µg/g de cheveux et le Se 671,4 ± 71,1 µg/L de sang.

Conclusion : le MeHg, le Se et les oméga-3 étaient respectivement 15, 5 et 7 fois plus élevés que dans la population générale. Le manque d'association entre les LDLOx et les contaminants semblent indiquer que le MeHg n'a pas d'effets directs sur la peroxydation des LDL. De plus, la concentration de LDLOx mesurée est plus faible que celle rapportée dans une population de référence (70,4 U/L) et l'activité de la GPx était plus élevée. Malgré une exposition élevée au MeHg, un IMC élevé et le tabagisme, le taux de mortalité lié aux maladies coronaires reste faible chez les Inuits du Nunavik possiblement grâce à leur diète traditionnelle riche en acide gras oméga-3 et en Se.

Prix de la seconde meilleure affiche (recherche)

2. Exposition environnementale au mercure : effets possibles sur l'oxydation des LDL. Marie-Claire Bélanger¹, Pierre Julien¹, Line Berthiaume¹, Micheline Noël², Marc-Édouard Mirault², Éric Dewailly³. CRML¹, Santé environnement² et santé publique³, Centre de recherche du CHUL, Sainte-Foy, Qc.

Introduction : le poisson peut être une source significative d'exposition au méthylmercure (MeHg). Par ailleurs, la peroxydation lipidique est régulée, entre autres, par les radicaux libres, les métaux de transition et par la défense anti-oxydante, incluant la sélénio-glutathion peroxydase

(GPx). Ainsi, la particule LDL oxydée (LDLOx) peut être utilisée comme marqueur du stress oxydant.

Objectifs : évaluer les taux de mercure, de sélénium (Se) et les activités d'enzymes anti-oxydantes en relation avec les LDLOx dans le plasma de travailleurs d'Hydro-Québec qui consomment des poissons contaminés au mercure pendant la saison de pêche.

Méthodes : du sang et des cheveux ont été collectés avant et après la saison de pêche chez 36 travailleurs (âge 47 ± 8; IMC 28,4 ± 4 kg/m² moyenne ± ET). Le MeHg a été mesuré dans le sang et les cheveux et le Se dans le sang total. Les LDLOx ont été mesurés par ELISA et les lipoprotéines ont été fractionnées par ultracentrifugation. Le cholestérol (C) et les triglycérides (Tg) ont été mesurés par des méthodes enzymatiques. Le profil des acides gras érythrocytaires a été déterminé par chromatographie gazeuse. Les apolipoprotéines B et A1 ont été mesurées par immunonéphélométrie. L'activité de la GPx et de la glutathion réductase (GR) dans le sang total a été mesurée enzymatiquement.

Résultats : les taux de MeHg dans les cheveux et le sang ont significativement augmenté après la pêche. Le profil lipidique chez les travailleurs n'a pas significativement changé, alors que des réductions significatives de l'apoB (-7 %, p<0,05) et des VLDL-C (-15,3 %, p<0,029) ont été observées après la pêche. Par ailleurs, le ratio LDLOx/apoB-LDL et le profil d'acides gras érythrocytaires n'étaient pas significativement différents. Des augmentations faibles, mais significatives, ont été observées dans les activités de la GPx (8,3 %, p<0,0001) et de la GR (6,2 %, p<0,0001).

Conclusion : malgré des augmentations significatives de mercure dans le sang et les cheveux des participants, l'oxydation par particule de LDL n'était pas affectée. De plus, l'augmentation des activités de la GPx et de la GR suggère une stimulation de la défense anti-oxydante après la saison de pêche.

3. Utilité clinique du dosage des chaînes légères libres pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. Jean-Pierre Émond¹, Bernard Lemieux² et Guy Biron². Département de biochimie¹ et service d'hématologie², Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, 1560 rue Sherbrooke Est, Montréal, Québec, H2L 4M1.

Les gammopathies monoclonales représentent une famille de pathologies diverses. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) en est la forme la plus commune dont le risque de transformation maligne est plutôt faible (1 %/an). La stratégie diagnostique d'investigation repose depuis les dernières décennies sur des approches électrophorétiques sériques et urinaires pour caractériser la paraprotéine ou rechercher des chaînes légères libres (CLL). La disponibilité récente d'une méthode de dosage de sensibilité suffisante pour mesurer les CLL directement dans le sérum offre la possibilité de redéfinir l'approche diagnostique. Ce dosage a également été proposé comme un facteur de risque indépendant permettant de stratifier le risque de transformation maligne

des MGUS. Une telle avenue permettrait de désengorger les centres d'oncologie en référant les patients à faible risque au médecin de famille. Dans notre étude, nous illustrons l'utilité de cette nouvelle méthode dans l'investigation des gammopathies à CLL. Entre autres, un diagnostic d'amyloïdose systémique primaire (AL) a été révisé, permettant la candidature à la greffe rénale. Un diagnostic de myélome non sécréteur est révisé pour une gammopathie à CLL, offrant de plus un moyen de suivre l'efficacité de la thérapie. Les observations présentées nous ont conduit à inclure le dosage de la créatininémie pour l'interprétation de l'examen. Le rôle de l'examen urinaire désormais restreint est discuté. Nous proposons deux algorithmes décisionnels intégrant cette méthode dans la stratégie d'investigation des gammopathies monoclonales en diagnostic et en suivi de thérapie.

4. Comparaison de la mesure des chaînes légères libres sériques et de l'immunofixation urinaire pour le diagnostic des gammopathies monoclonales. Lyne Labrecque, Marie-Claire Bélanger et Jean-Pierre Émond. Département de Biochimie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, 1560 Sherbrooke Est, Montréal, Québec, H2L 4M1.

Introduction : la détection des chaînes légères libres (CLL) des immunoglobulines est importante pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de gammopathies monoclonales. Traditionnellement, l'identification des CLL est réalisée par l'électrophorèse suivie de l'immunofixation des protéines urinaires de 24 h (IF-U) préalablement concentrées. Cette démarche est techniquement exigeante et sujette à l'interprétation. La mesure quantitative des CLL sériques κ et λ par néphélométrie est maintenant disponible.

Méthode : la validité de l'essai a été évaluée par la mesure de l'indice κ/λ sérique dans une première étude composée de 23 patients pour lesquels l'IF-U révélait la présence de CLL ou d'une paraprotéine. Une seconde étude, composée de 37 patients avec gammopathie sérique et une IF-U négative, a permis d'évaluer la sensibilité de l'essai.

Résultats : une diminution ou une augmentation de l'indice est associée respectivement à une gammopathie à CLL λ ou κ . Seules 57 % des protéinuries à CLL λ ont un indice diminué, les autres ayant un indice à la limite inférieure des valeurs de référence. Des conditions particulières sont observées chez ces patients, dont l'insuffisance rénale et une protéinurie importante. En présence d'une paraprotéine à l'IF-U, un indice anormal est observé chez 3 patients (42 %), suggérant une insensibilité relative de l'IF-U dans cette condition. Chez 10 patients de cette première étude, nous avons pu mesurer les CLL dans l'urine, appuyant les résultats obtenus pour l'indice sérique. Dans la seconde étude, un nombre significatif de patients (30 %) présente un indice sérique anormal malgré l'absence de CLL à l'IF-U démontrant une plus grande sensibilité pour la mesure des CLL sériques. La mesure de l'indice sérique chez des sujets sains ($n = 20$) a permis de comparer notre population à l'étude de référence. Une limite inférieure plus élevée est observée.

Conclusion : l'investigation des gammopathies clonales par la mesure de l'indice sérique permet d'identifier un

plus grand nombre de patients avec des CLL sériques. Des conditions particulières peuvent cependant mener à des résultats ambivalents nécessitant une interprétation judicieuse.

Prix de la seconde meilleure affiche (clinique)

5. Stratégie de détection des anomalies chromosomiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques. A Giguère^{1,2}, A Moghrabi³, M Champagne³, N Lemieux², J Hébert¹, R Fetni^{1,2}. Banque de cellules leucémiques du Québec, Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont¹; département de pathologie, Hôpital Sainte-Justine²; département d'hématologie, Hôpital Sainte-Justine³.

L'étude cytogénétique apporte une aide diagnostique et pronostique primordiale pour les décisions thérapeutiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant. L'objectif de notre étude est d'améliorer la sensibilité de détection des anomalies chromosomiques en mettant au point une stratégie d'hybridation *in situ* interphasique en fluorescence (IFISH). Plusieurs techniques sont utilisées pour la mise en évidence des anomalies chromosomiques des LAL pédiatriques, dont la cytogénétique standard, la cytométrie en flux et la PCR. À ces techniques, nous avons ajouté la IFISH avec des sondes alphas des chromosomes 4, 7, 10 et 17 pour la détection des hyperdiploïdies et des hypodiploïdies et des sondes spécifiques pour détecter les réarrangements des gènes BCR, ABL, RUNX1, ETV6 et MLL. La IFISH, la cytométrie en flux, la PCR et la cytogénétique conventionnelle ont permis de détecter des anomalies chromosomiques dans 25, 11, 12 et 15 cas respectivement sur un total de 33 cas étudiés. De plus, la série de sondes utilisées pour la IFISH nous a permis de mettre en évidence des anomalies secondaires, des anomalies cryptiques et des réarrangements chromosomiques rares. Cette stratégie nous a permis d'augmenter la détection des anomalies chromosomiques dans les LAL pédiatriques et la combinaison de ces techniques nous a permis de détecter des anomalies chromosomiques dans 76 % des cas de LAL pédiatriques *de novo*.

6. Mesure de la fibronectine fœtale et de l'IGFBP-1p chez des femmes gravides entre 20 et 34 semaines de grossesse et symptomatiques d'un travail préterme. Alain Larouche¹ et Fabien Simard². Service de biochimie¹ et d'obstétrique², CSSS de Chicoutimi, 305 Saint-Vallier, Chicoutimi, Québec, G7H 5H6.

Introduction : la fibronectine fœtale (FNf) et la protéine de transport phosphorylée du facteur de croissance de l'insuline (IGFBP-1p) sont deux protéines présentes dans les membranes fœtales chorio-déciduales. Ces protéines sont présentes à faible concentration au niveau vaginal entre la 22^e et la 34^e semaine de grossesse, et l'augmentation de leur concentration peut être associée à un risque accru d'accouchement prématuré.

But de l'étude : mesurer la performance de ces deux marqueurs pour les cas de menace d'accouchement prématuré avec contractions utérines.

Méthode : les critères d'inclusion étaient : a) patiente de 24 à 34 semaines gestationnelles avec signes et symptômes de travail préterme b) membranes intactes c) bien-être foetal rassurant. Les critères d'exclusion étaient : a) histoire de relation sexuelle, spéculum ou lubrifiant utilisé dans les 24 h b) saignement vaginal modéré ou abondant c) rupture évidente des membranes. Une feuille de renseignements cliniques était exigée du médecin pour chaque cas clinique. Les prélèvements étaient effectués au service d'obstétrique et les échantillons expédiés au laboratoire pour dosage en STAT (24 h/7 j). Seul le résultat de FNf était retourné au médecin. Les deux trousseaux utilisent une technologie de migration sur bandelette. Les lectures du dosage de FNf (Cie Adeza Biomedical) s'effectuent avec un appareil pour discriminer les positifs avec un seuil de 50 µg/L. Les lectures du dosage d'IGFBP-1p (Cie Medix Biochemical) s'effectuent visuellement.

Résultats : en 17 mois de corrélation, 55 échantillons de patientes ont été analysés. Avec comme critère l'accouchement dans les 14 j post test, les résultats de sensibilité, spécificité, VPP, et VPN sont respectivement de 100, 98, 80 et 100 pour la FNf et de 100, 59, 16, 100 pour l'IGFBP-1p. Les 5 cas de FNf positifs ont accouché en moyenne 2 1/7 semaines post test contre 8 1/6 semaines pour les 25 cas positifs de IGFBP-1p.

Conclusion : la performance de la FNf est nettement supérieure à celle de l'IGFBP-1p, principalement à cause du manque de spécificité de l'IGFBP-1p.

Prix de la meilleure affiche

7. Réarrangement des gènes MLL et AF17 dans le cas d'une leucémie aiguë type M5a avec une translocation t(11;17)(q23;q21). D. Meftah^{1,2}, S. Hazourli¹, C. Rondeau¹, S. Lavallée¹, MC. Frenette¹, M. Gingras¹, J. Hébert¹, R. Fetni^{1,2}. Banque de cellules leucémiques du Québec, Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont¹; département de pathologie, Hôpital Sainte-Justine².

Les remaniements impliquant le gène MLL (Mixed Lineage Leukemia) au niveau de la bande chromosomique 11q23 sont fréquents dans les leucémies aiguës pédiatriques et adultes et dans les leucémies secondaires. Ces réarrangements sont détectés particulièrement dans la leucémie aiguë de type monoblastique. Les translocations impliquant le gène MLL entraînent l'expression d'une protéine chimérique impliquée dans la leucémogénèse. Plus d'une quarantaine de gènes partenaires de MLL ont été identifiés où la région N-terminale de MLL est associée à ces différents partenaires. Le rôle du gène partenaire dans ces fusions n'est pas élucidé à ce jour. La caractérisation des différentes translocations impliquant MLL a permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes oncogéniques et ces protéines chimériques MLL entraînent la dérégulation de l'expression des gènes HOX. Nous rapportons le cas d'une femme de 78 ans avec une leucémie aiguë monoblastique (type M5a). L'analyse cytogénétique a révélé une formule chromosomique à 46,XX,t(11;17)(q23;q21)[22]. L'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) a permis de confirmer le réarrangement du gène MLL avec une délétion de sa région 3' terminale. Trois gènes ont été impliqués dans des translocations t(11;17)(q23;q21), soient LASP1, AF17 et ACACA. Nous avons éliminé

l'implication des gènes RARA, LASP1 et ACACA et déterminé le point de cassure au niveau du locus AF17 par FISH. Une RT-PCR est en cours pour confirmer la fusion AF17-MLL dans notre cas.

8. Caractérisation des mutations germinales des gènes MLH1 et MSH2 chez des familles canadiennes françaises atteintes de syndrome HNPCC. Serge Nolet^{1,4}, Benoit Panzini^{2,4,5}, Carole Richard^{3,4}, Christine M. Maugard^{4,5}, Louis Gaboury^{1,4} et Isabelle Gorska^{1,4}. Département de pathologie¹, service de gastroentérologie², département de chirurgie³, service de médecine génique⁴ et département de médecine⁵, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Le syndrome HNPCC (cancer colorectal héréditaire non polyposique) est la forme la plus commune de prédisposition héréditaire au cancer colorectal familial. Il prédispose également aux cancers de l'endomètre, de l'estomac et de l'ovaire. Il a été associé à des mutations germinales des gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 impliqués dans le système de réparation des erreurs de réplication de l'ADN (système MMR, Mismatch repair). Le but de cette étude est de caractériser les mutations germinales responsables du syndrome HNPCC dans les familles canadiennes françaises recrutées à la clinique des cancers familiaux du CHUM. La stratégie de diagnostic moléculaire utilisée est la suivante : 1) étape de criblage sur les coupes de tissu tumoral en paraffine du cas-index. Elle associe la recherche d'une perte d'expression des protéines MMR par immunohistochimie et la recherche d'une instabilité des séquences répétées de type microsatellites 2) le séquençage d'un des gènes MMR orienté par les résultats du criblage est effectué sur l'ADN extrait des lymphocytes du sang périphérique. Il permet la détection des mutations germinales de l'ADN génomique (mutations ponctuelles, petites insertions ou délétions). La technique MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) permet de détecter les réarrangements génomiques de grande taille. Dans notre population de patients d'origine canadienne française, nous avons identifié 5 mutations ponctuelles distinctes et 3 grandes délétions génomiques pour un total de 8 mutations. L'identification des mutations germinales chez les cas-index des familles avec un syndrome HNPCC permet d'offrir un test prédictif pour les autres membres de la famille et ainsi assurer une surveillance et une prise en charge des porteurs asymptomatiques à risque de développer un des cancers associés à ce syndrome.

9. Testostérone totale/biodisponible et SHBG : valeurs de référence et rationalisation des analyses. Guy Planet. Laboratoire de biochimie, C.H. Anna Laberge, Châteauguay (Québec) J6K 4W8.

But : réviser les intervalles de référence (IR) de la testostérone totale (Tt), libre (Tl) et biodisponible (Tb), de la SHBG (SH), du ratio Tt/SHBG (T/S) et de l'albumine (alb). Patients de sexe et âge différents, externes sans demande pour ces analyses (PE) ou avec ordonnance (PO). Établir l'utilité de mesurer SHBG et alb.

Méthode : sérums analysés sur Modular P et E-170 (Roche). Épuration par 2,5 puis 2,24(n/60)^{1/14} *ET; distribution gaussienne vérifiée avec Kolmogorov-Smirnov modifié. Différence des moyennes par le t-test et P<0,05. Age en année (a); * = 5-95 centiles; # = population insuffisante.

Résultats : IR différents dans les sous-groupes d'âge pour chaque sexe.

SEXE	ÂGE	N		Tt (nmol/L)	SHBG (nmol/L)	TI (pmol/L)	Tb (nmol/L)	T/S (%)
H/F	< 10	20	PE	< 0,7		0,4 - 4,7	< 0,16	0,1 - 0,6
	< 12				29 - 212			
H	10-11	5 #	PE	< 6,4		2 - 103	< 2,6	< 16
	12 - 59	56			9 - 47	59 - 633	4,0 - 16,0	26 - 112
	≥ 60	57			16 - 77	122 - 402	3,1 - 10,1	16 - 58
	≥ 12	113		5,2 - 26,8				
	12 - 59	778	PO		10 - 56	162 - 517*	4,1 - 12,9	26 - 81*
	≥ 60	476			11 - 66	71 - 455*	1,8 - 11,4*	9 - 84*
	≥ 12	1254		6,1 - 26,2				
F	10-11	6 #	PE	< 2		< 44	< 1,1	0,9 - 13,6
	12 - 39	53		0,6 - 3,1		3 - 55	0,1 - 1,4	0,3 - 9,2
	≥ 40	79		0,2 - 2,1		4,1 - 20,9	0,1 - 0,5	0,5 - 3,2
	>12	66			25 - 135			
	<10	4 #	PO	0,3 - 1,0	32 - 55	4-18	0,1 - 0,4	0,5 - 3,1
	12 - 39	156		0,6 - 4,8	6 - 88	2 - 113	0,1 - 2,7	0,1 - 20,9
	≥ 40	67		0,2 - 2,6	11 - 109	3 - 36	0,1 - 0,8	0,6 - 4,4

Une Tb normale chez PE et PO est prédite dans 99-100 % des cas chez l'H 12-59/≥ 60 a si Tt est 10,6-25,2/9,1-21,1 et 8,9-17,5/4,7-21,0 et chez la F 12-39/≥ 40 a si Tt est <3,0/<1,4 et <3,5/<1,6. Chez H/F, alb : 45 :40-50; une variation de 1 g/L relatif à 45 g/L fait varier la Tb chez H et F d'environ 1 %.

Conclusion : pour la femme chez les PE, Tt et Tb sont plus basses et la SHBG plus haute que chez PO. Les intervalles de référence de Roche peuvent être différents, surtout chez la femme.

10. Évaluation de la trousse de mesure de la PTH intacte sur l'analyseur Architect i2000 (Laboratoires Abbott). André Audet¹, Gino Brochu¹ et Christiane St-Amant². Centre hospitalier régional de Trois-Rivières¹ et CSSS Drummond².

La compagnie Abbott lance sur le marché une trousse pour la mesure de la PTH intacte sur l'analyseur Architect i2000. Nous avons procédé à une évaluation de cette trousse en effectuant une évaluation préliminaire de la performance, ceci en utilisant 3 niveaux de contrôles fournis par le manufacturier sur une période de 5 jours consécutifs selon le protocole du NCCLS (EP10-T2). À des niveaux moyens de 1,02, 6,48 et 25,84 pmol/L, les coefficients de variation obtenus sont de 3,14, 8,16 et 2,35 % respectivement, ce qui rencontre le critère du NCCLS qui est de < 10 %. Après cette période d'évaluation de la

performance, nous avons comparé les résultats de PTH intacte provenant de patients normaux ou insuffisants rénaux sous dialyse ou non. Les mesures comparatives de la PTH intacte ont été faites sur un analyseur Elecsys 2010 de la compagnie Roche ou par méthode manuelle avec une méthodologie IRMA de la compagnie Diagnostic System Laboratories (DSL). Lorsque nous comparons les résultats obtenus (n = 70) sur l'Architect i2000 par rapport à ceux obtenus sur l'analyseur Elecsys 2010, nous obtenons une corrélation $y = 1,079x + 0,83$ qui, elle, se compare avantageusement à la méthode de Nichols Institute (IRMA) selon la littérature scientifique. Si nous comparons les résultats obtenus (n = 80) sur l'Architect i2000 par rapport à ceux obtenus par méthode manuelle avec une méthodologie IRMA de la compagnie DSL, nous obtenons une corrélation $y = 0,469x + 1,44$, ce qui confirme des études antérieures, à savoir la production de résultats beaucoup plus élevés en utilisant la trousse de mesure de la iPTH de la compagnie DSL. Ces résultats nous portent à croire que la trousse de mesure de la PTH intacte de la compagnie Abbott (PTHi de seconde génération) génère des résultats cliniquement adéquats, autant du point de vue précision qu'exactitude, pour usage courant chez des patients normaux ou insuffisants rénaux, pour le suivi, chez ces derniers, du métabolisme osseux selon les lignes directrices publiées en 2003 par la *National Kidney Foundation*.

Prix de la participation

PRIX DES ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE DU QUÉBEC 2003-2005



La Société québécoise de biologie clinique a remis, lors de son 27^e congrès annuel, des prix pour les meilleurs textes publiés dans son journal scientifique, les Annales de biologie clinique du Québec, au cours des années 2003, 2004 et 2005. Chacun de ces prix était accompagné d'une bourse de 750 \$.

Les comités d'attribution des prix étaient composés de : Marc Letellier et Fernand Bertrand (année 2003) ; Guy Fink, Jean-Marc Gagné et Marc Martin (année 2004) ; Alain Larouche, Gino Brochu et Réjean Fraser (année 2005). Tous les types de textes et tous les auteurs ont été pris en considération.

FÉLICITATIONS AUX RÉCIPiENDAIRES

ANNÉE 2003

Dr Raymond Lepage, biochimiste clinique, hôpital Saint-Luc du CHUM, pour son article intitulé : « Mesure de la testostérone circulante chez l'homme ».

ANNÉE 2004

Dr Bernard Vinet, biochimiste clinique, hôpital Notre-Dame du CHUM, pour sa chronique intitulée : « Métabolisme des xénobiotiques, pharmacogénétique, pharmacogénomique, où en sommes-nous ? ».

ANNÉE 2005

Dr Raymond Lepage, biochimiste clinique, hôpital Saint-Luc du CHUM, pour son article intitulé : « Les problèmes de réactivité croisée et d'interférences hétérophiles dans les essais immunologiques ».

**LE COMITÉ ÉDITEUR REMERCIE TOUS LES AUTEURS QUI ONT COLLABORÉ AU SUCCÈS DES
ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE DU QUÉBEC.**

LA SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE DE BIOLOGIE CLINIQUE

REMERCIE

TOUS LES COMMANDITAIRES

ET

PARTICIPANTS

QUI ONT FAIT DE SON

CONGRÈS 2006

UN FRANC SUCCÈS

ET

VOUS INVITE À SON

CONGRÈS 2007

AU

GRAND LODGE MONT-TREMBLANT

DU 10 AU 13 OCTOBRE 2007

POUR INFORMATIONS, CONTACTER :

Robert Robitaille

président

Congrès 2007

514-252-3400 # 4317

rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca