

Recherche **en santé**

Revue publiée par le
FONDS DE
LA RECHERCHE
EN SANTÉ DU QUÉBEC

NUMÉRO 24 • OCTOBRE 2000

Éditorial

**Le FRSQ prépare son plan
triennal 2001-2004**

Chercheurs-boursiers

**Portrait des nouveaux boursiers
2000-2001 (volet 1)**



DOSSIER

**LE RÉSEAU DE MÉDECINE
GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE**

FRSQ
Québec 

Fonds de la
recherche en santé
du Québec

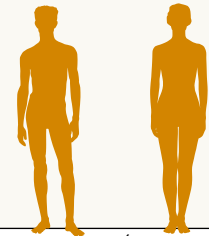
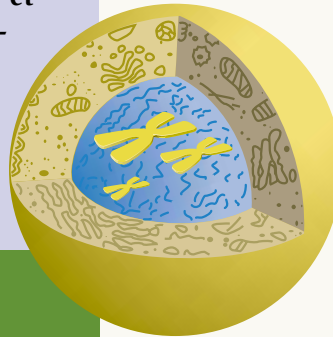


DOSSIER

LE RÉSEAU DE MÉDECINE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE

Depuis la découverte des premières lois de l'hérédité par Gregor Mendel, il y a 140 ans, le domaine de la génétique a connu un essor remarquable. Les progrès récents de la génétique bouleversent notre vision de la médecine et laissent entrevoir l'avenir d'une médecine plus individualisée. Au Québec, les chercheurs du Réseau de médecine génétique appliquée soutenu par le FRSQ mènent une grande variété de travaux et visent l'application des connaissances au service de la population québécoise. Ce dossier présente les activités des chercheurs regroupés au sein des six axes du Réseau. Les axes sont les suivants : 1) infrastructures scientifiques et techniques, 2) cytogénétique, 3) applications des connaissances à la population et à la clinique, 4) analyses et dépistages génétiques, 5) épidémiologie génétique et 6) oncogénétique. Ce dossier présente également un projet de carte génétique du Québec, projet majeur mis sur pied par le Réseau et qui constitue la toile de fond des projets structurants du Réseau.

page **23**



ÉDITORIAL

Le FRSQ prépare son plan triennal 2001-2004

3

NOUVELLES DU FRSQ

6

CENTRES DE RECHERCHE

Plan de développement de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill

9

CHERCHEURS-BOURSIERS

Portrait des nouveaux chercheurs-boursiers 2000-2001 (volet 1)

16

ÉTUDE

Le financement de la recherche dans le domaine de la médecine génétique appliquée au Québec

39

ÉQUIPE

Les troubles affectifs majeurs : pourquoi et comment ?

43

ORGANISME-MANDATAIRE DU MINISTÈRE DE LA RECHERCHE, DE LA SCIENCE ET DE LA TECHNOLOGIE, LE FONDS DE LA RECHERCHE EN SANTÉ DU QUÉBEC (FRSQ) A POUR FONCTION DE PROMOUVOIR ET D'AIDER FINANCIÈREMENT LA RECHERCHE, LA FORMATION ET LE PERFECTIONNEMENT DE CHERCHEURS DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ ■ PUBLICATION OFFICIELLE DU FONDS, RECHERCHE EN SANTÉ EST PUBLIÉE TROIS FOIS PAR ANNÉE ET EST DISTRIBUÉE GRATUITEMENT AUX MEMBRES DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE ET AUX AUTRES PROFESSIONNELS ET INTERVENANTS DE LA SANTÉ ■ DÉPÔT LÉGAL — 3^e TRIMESTRE 1988, BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC, BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA, ISSN 1195-0900 ■ ENVOI DE PUBLICATION — CONTRAT DE VENTE NO 0467405 ■ NOTE : LE GÉNÉRIQUE MASCULIN DÉSIGNÉ AÜSSI BIEN LES FEMMES QUE LES HOMMES ET N'EST UTILISÉ QUE DANS LE SEUL BUT D'ALLÉGER LE TEXTE. ■ LES ARTICLES DE RECHERCHE EN SANTÉ PEUVENT ÊTRE REPRODUITS SANS AUTORISATION À CONDITION D'EN MENTIONNER L'ORIGINE. L'INFORMATION FOURNIE DANS CE JOURNAL NE SE SUBSTITUE PAS AUX PROSPECTUS DU FRSQ.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DU FRSQ PRÉSIDENT : M. MICHEL A. BUREAU, VICE-PRÉSIDENTE : M^{ME} SYLVIE MARCOUX, DIRECTEUR GÉNÉRAL : M. PIERRE BOYLE, AUTRES MEMBRES : M. PIERRE CHARTRAND, M^{ME} CHERI DEAL, M^{ME} NICOLE GALLO-PAYET, M^{ME} MARIELLE GASCON-BARRÉ, M. JACQUES GAUTHIER, M^{ME} LUCIE GERMAIN, M^{ME} KATHLEEN GLASS, M. RÉJEAN HÉBERT, M. JONATHAN L. MEAKINS, M. RÉMI QUIRION, M. JULIEN VEILLEUX. COORDINATION DE LA REVUE MICHELLE DUBUC RÉDACTION PIERRE BOYLE, MICHEL A. BUREAU, JOSÉE CHAREST MICHELLE DUBUC. PRODUCTION GRAPHISME : LE GROUPE FLEXIDÉE LTÉE ; IMPRESSION : IMPRIMERIE QUAD INC. ■ FAIRE PARVENIR TOUTE CORRESPONDANCE À L'ADRESSE SUIVANTE : SERVICE DES COMMUNICATIONS, RECHERCHE EN SANTÉ, 550, RUE SHERBROOKE OUEST, BUREAU 1950, MONTRÉAL (QUÉBEC), H3A 1B9, TÉLÉPHONE (514) 873-2114, TÉLÉCOPIEUR (514) 873-8768, COURRIER ÉLECTRONIQUE : COMMUNICATIONS@frsq.gouv.qc.ca, SITE WEB : www.frsq.gouv.qc.ca



Michel A. Bureau



Pierre Boyle

par **Michel A. Bureau**, M.D., président, et **Pierre Boyle**, Ph.D., directeur général

LE FRSQ PRÉPARE SON PLAN TRIENNAL 2001-2004

Le FRSQ prépare son plan triennal 2001-2004. Ce plan déterminera les orientations stratégiques du FRSQ. Cette démarche impose une analyse critique des orientations et des actions prises par le FRSQ au cours de la dernière période triennale (1997-2000). En se basant sur ce constat, et après avoir fait une analyse de la conjoncture provinciale et fédérale de la recherche, le FRSQ présente ici un résumé des principaux enjeux de la recherche en santé pour les trois années à venir.

Un document de réflexion sur les orientations stratégiques du FRSQ fait présentement l'objet d'une consultation auprès de la communauté scientifique. À la lumière des réponses de la communauté, le FRSQ sera à même de préciser les orientations qu'il privilégiera au cours des trois prochaines années et de définir les éléments clefs de son plan d'action.

Un nouveau contexte

Cette année, quatre éléments majeurs influenceront l'élaboration du plan triennal. C'est d'abord le rattachement du FRSQ au ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie (MRST). Ensuite, c'est l'adoption par le ministre Jean Rochon de sa politique scientifique, prévue pour novembre 2000, puis la création, en juin 2000, des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), et enfin l'arrivée massive d'investissements fédéraux dans de nouveaux programmes de recherche.

Le débat qui a précédé la création des IRSC a donné lieu à un large consensus sur la nature « inclusive » de la recherche en santé ; ce type de recherche inclut bien plus que la recherche biomédicale : il regroupe également les sciences économiques et sociales et le génie appliqué à la santé, pour ne mentionner que ceux-là.

Ainsi, la mission du FRSQ s'élargit et devient plus inclusive. Dans le contexte où le FRSQ relève maintenant du MRST, la recherche en santé dont le FRSQ a la responsabilité couvre aussi bien la recherche

faite sur les campus que dans les centres et instituts. La recherche en santé étant maintenant réalisée majoritairement dans les établissements de santé, cela a entraîné une coopération remarquable entre l'université et l'hôpital dans le partage des responsabilités, des coûts et des bénéfices. Réciproquement, la recherche en santé réalisée dans les départements universitaires se fait de plus en plus en étroit maillage avec la recherche des centres de recherche des hôpitaux.

Dans cet esprit de concertation et de regroupement, le FRSQ devra aussi tenir compte du rôle des organismes partenaires québécois que sont le FCAR (Fonds pour la formation des chercheurs et l'aide à la recherche), le CQRS (Conseil québécois de la recherche sociale) et l'AETMIS¹ (Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé), qui relèvent tous désormais du MRST.

Dans ce paysage en pleine mutation, le FRSQ voit consacré son rôle de planification, de coordination et de développement ainsi que de

¹ Anciennement le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

guichet principal de financement de la recherche publique en santé.

Les orientations stratégiques du FRSQ pour les trois prochaines doivent tenir compte des principaux enjeux et défis que pose le développement de la recherche en santé. Nous les résumons ici.

Les centres de recherche

Les centres de recherche du FRSQ situés dans les CHU, les Instituts universitaires et dans les CAU, sont devenus les principales infrastructures de la recherche en santé du Québec. Ils abritent plus de 80% de l'ensemble des activités de recherche publique en santé au Québec. Les nouvelles immobilisations dans les trois grands CHU de McGill (CUSM) de Montréal (CHUM) et de Québec (CHUQ) et la construction de leur centre de recherche consacreront au réseau des hôpitaux sa mission d'acteur principal de la recherche en santé. Ces structures sont déjà en place et le rôle du FRSQ est de voir à leur assurer un financement suffisant, de favoriser leur développement en complémentarité les uns avec les autres, en évitant les duplications et en favorisant le travail en réseau, et de favoriser leur compétitivité et leur performance en recherche.

Les réseaux provinciaux thématiques

Les réseaux de recherche du FRSQ seront appelés à s'adapter à une nouvelle réalité. Pour favoriser une collaboration harmonieuse avec les IRSC, nouvellement créés, certains réseaux fusionneront, d'autres connaîtront un développement important. Chacun des réseaux de recherche du FRSQ élargira l'éventail des disciplines qu'il regroupe. Dans ce contexte, certains réseaux sont appelés à être soutenus conjointement

par les trois fonds subventionnaires du Québec (FRSQ, FCAR et FQRS) dans le domaine thématique concerné. Dans un premier temps, dès l'année 2000-2001, les organismes subventionnaires ont convenu de soutenir conjointement trois réseaux (jusqu'ici soutenus par le FRSQ seul), soit de façon à favoriser l'élargissement du réseautage en sciences neurologiques, en recherche sur la santé et le développement de l'enfant et enfin en santé des populations. L'importance des réseaux est acquise mais la pérennité de chacun d'entre eux dépendra de sa véritable capacité à mettre les chercheurs en réseau et à en tirer avantage.

La carrière de chercheur

Contrairement aux chercheurs du secteur des sciences et du génie qui détiennent un poste universitaire, les chercheurs dans le domaine de la santé n'ont pas de perspective de carrière. Il est essentiel d'offrir aux chercheurs du secteur de la santé une perspective de carrière raisonnable. C'est la priorité du FRSQ. La politique scientifique du MRST et la politique des universités du Québec doivent prendre en charge la résolution de ce problème. Par ailleurs, la pénurie des professionnels de la santé qui se consacrent à la recherche (les chercheurs-cliniciens) a pour conséquence le retard, voire même la paralysie, du transfert des connaissances aux utilisateurs professionnels. Ce problème requiert une solution impliquant les ordres et associations professionnelles et les milieux de services professionnels.

La relève

On a vu s'instaurer, au cours des dernières années, un certain désintérêt des jeunes pour la recherche.

Ce désintérêt est peu surprenant, compte tenu des maigres perspectives qui s'offraient à eux. Au cours des dernières années, le FRSQ a accusé un recul majeur dans sa stratégie d'initiation des jeunes à la recherche. Il est par conséquent impératif que le FRSQ investisse de façon majeure dans la formation de nouveaux chercheurs en santé et qu'il prenne les mesures nécessaires non seulement pour attirer les jeunes en recherche, mais aussi pour s'assurer de leur compétitivité sur la scène internationale.

Problèmes particuliers de soutien à la recherche

Le FRSQ a identifié trois problèmes particuliers de soutien à la recherche. Ils concernent la recherche clinique, la recherche épidémiologique et évaluative et le financement de créneaux émergents de recherche soutenus par le programme d'équipes. Le FRSQ veut se doter d'une stratégie pour développer la **recherche clinique**, actuellement en perte de vitesse. En ce qui a trait aux **programmes de subventions de la recherche épidémiologique et évaluative**, faute de moyens suffisants et d'impact important, le FRSQ pourrait se retirer graduellement du financement de ces projets au profit des IRSC. Enfin, dans le cadre du **programme de financement d'équipes**, le FRSQ recommande que la finalité de ce programme centré sur le développement de nouveaux créneaux de recherche soit réaffirmée, que l'admissibilité au programme soit élargie pour inclure les chercheurs œuvrant dans les centres de recherche et son financement soit rehaussé pour permettre le démarrage de quatre nouvelles équipes par année.

Les immobilisations

Les deux types d'immobilisation que sont les espaces de recherche et l'acquisition ou le remplacement des équipements majeurs sont des éléments clés indispensables aux centres et instituts pour leur permettre de conduire adéquatement leurs recherches. Avec un budget de dépenses annuelles de plus de 250 millions de dollars, le parc des 19 centres et instituts de recherche du réseau de la santé a ses propres besoins de soutien en immobilisation. Ce parc de centres n'a jamais fait l'objet d'une analyse globale et d'une planification d'ensemble. Ce plan triennal recommande que le FRSQ s'entende avec les ministères de tutelle impliqués dans la recherche en santé, soit le MRST, le MSSS et parfois le MEQ, sur un plan global de développement et de soutien des immobilisations.

Les immobilisations majeures faites par les fonds publics sur les campus ou ailleurs dans le but de soutenir la recherche en santé retiendront l'attention du FRSQ pour en maximiser l'usage, éviter les duplications inutiles et soutenir leurs coûts d'opération.

Le partenariat et le rayonnement international

Le FRSQ souhaite intensifier son partenariat notamment avec les autres organismes subventionnaires québécois (FCAR, CQRS et AETMIS). En outre, la recherche se fait en partenariat et les collaborations avec l'étranger sont essentielles pour augmenter le rayonnement international de la recherche québécoise. Le FRSQ n'a pas encore fait sa place au-delà de la province. Il compte cibler un partenariat international basé sur une stratégie à partir de la base, où le chercheur et ses collaborations de recherche internationales sont au cœur de la stratégie.

Excellence, transfert des connaissances, maillage public-privé, éthique et imputabilité

Dans l'actualisation de ses programmes, le FRSQ continuera de s'appuyer sur l'évaluation par les comités de pairs, un gage du maintien de l'excellence de la recherche. Il favorise également le **transfert des connaissances** de la recherche aux professionnels de la santé et également au grand public. Le FRSQ veut aussi s'assurer du bon **maillage des fonds publics et des fonds privés** dans la valorisation des connaissances. Le FRSQ accorde une grande importance à l'application de **standards élevés d'éthique et d'intégrité scientifique** de la recherche en santé. En plus de soutenir l'implantation du plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, le comité d'éthique du FRSQ a préparé un guide de traitement des projets à cet effet. Enfin, en ce qui a trait à l'imputabilité et à la reddition de comptes, le FRSQ recommande de rehausser les mécanismes d'évaluation de ses programmes.

Le financement

Comme l'a fait autrefois le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM), les IRSC domineront les investissements directs dans la recherche en santé alors que le financement des infrastructures viendra du Québec, principalement par l'entremise du FRSQ. Dans le passé, un équilibre et une complémentarité entre le financement du FRSQ et celui du CRM a assuré au Québec un avantage concurrentiel. Aujourd'hui, un accroissement des fonds des IRSC et du FRSQ suivant un même rythme apparaît crucial pour

conserver au Québec sa place enviable dans le monde compétitif de la recherche en santé.

Au Québec, la nouvelle économie est forte particulièrement en biopharmaceutique, en aéronautique et en technologies de l'information/communications. Ce sont là les secteurs porteurs de notre compétitivité dans la globalisation de la recherche et des marchés. Le FRSQ contribue directement à l'avancement des connaissances et à l'amélioration de la santé et du mieux-être des citoyens par ses programmes de soutien à la formation des chercheurs et aux infrastructures de recherche. Il contribue aussi par diverses mesures d'encouragement, au transfert des nouvelles connaissances en produits commercialisables par l'industrie de la santé et de la biopharmaceutique.

Certains, constatant l'excellente organisation de la recherche en santé, auraient tendance à l'abandonner à elle-même pour soutenir d'autres secteurs qui nécessitent un rattrapage. Ce serait tuer un secteur dont le potentiel est très fort au Québec et au moment même où il approche de sa maturité. La globalisation ne force-t-elle pas à investir dans les secteurs où on peut offrir un avantage concurrentiel plutôt que faire du rattrapage? Le Québec n'a pas tant de ces secteurs porteurs pour en négliger un. La recherche en santé est un secteur prometteur en retombées sur l'investissement et ce, dans tout les sens du mot. C'est dans cette optique que ce plan triennal du FRSQ cible ses priorités: les chercheurs boursiers et la relève, les centres et instituts du FRSQ, les réseaux et un plan d'immobilisations. ▀

DEUX NOUVEAUX CONSEILLERS SCIENTIFIQUES

Deux nouveaux conseillers scientifiques viennent de se joindre à l'équipe de la direction des affaires scientifiques et des programmes du FRSQ. Il s'agit des docteurs René Cardinal et Jean-Paul Collet.



René Cardinal

Après l'obtention de son diplôme de doctorat en pharmacologie à l'Université McGill, en 1978, René Cardinal a effectué un premier stage postdoctoral à Amsterdam (1978-1980), puis un second au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (1980-1981).

Depuis 1981, le docteur Cardinal est chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur. Il est professeur titulaire au département de pharmacologie de la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Ses intérêts de recherche portent sur l'électrophysiologie et la pharmacologie cardiovasculaire et plus particulièrement sur les arythmies cardiaques.

Mentionnons qu'il a aussi participé à des comités de pairs du Conseil de recherches médicales du Canada, de la Fondation des maladies du cœur du Canada et du FRSQ. Le docteur Cardinal a été chercheur-boursier du FRSQ de 1981 à 1993. En 1998, il a mérité le Cœur Québec Argent de la Fondation des maladies du cœur du Québec. Le docteur Cardinal sera conseiller en charge des programmes de chercheurs-boursiers.

Jean-Paul Collet a fait ses études de médecine à Lyon, en France, où il a obtenu son diplôme de spécialiste en pédiatrie en 1982 et en santé publique, en 1984. Il a ensuite effectué une maîtrise en économie de la santé en France (1985), puis une maîtrise (1987) et un doctorat (1992) en épidémiologie et en biostatistiques à Montréal, à l'Université McGill.

Les travaux de recherche du docteur Collet, chercheur et directeur adjoint à la recherche clinique à l'Institut de recherches médicales



Jean-Paul Collet

Lady Davis de l'Hôpital général juif de Montréal, portent sur l'évaluation de l'effet clinique et économique de l'utilisation de médicaments, la conduite d'essais pharmacoéconomiques et le développement de l'approche « prise en charge globale et intégrée de la maladie ». Mentionnons que le docteur Collet est chercheur-boursier du FRSQ depuis 1997. Il a agi en tant qu'évaluateur au sein de plusieurs comités de pairs (Institut national du cancer du Canada, Fondation des maladies du cœur du Canada, Conseil de recherches médicales du Canada, FRSQ). Il occupera le poste de conseiller en recherche clinique/épidémiologique.



Vous êtes invités à EXPRIMER VOS COMMENTAIRES sur les sujets abordés dans ce numéro ou sur tout autre sujet d'intérêt lié à la recherche en santé. Vos commentaires pourront être publiés dans cette revue à l'intérieur de la rubrique **Tribune libre**. Adressez-nous vos commentaires par courrier électronique à l'adresse suivante :

communications@frsq.gouv.qc.ca

ou par courrier aux bureaux du FRSQ.

DÉMARRAGE DU RÉSEAU CANCER

Le réseau de recherche sur le cancer du FRSQ est dans un processus de réorganisation qui a été entamé il y a plus d'un an. Compte tenu de l'importance de revoir l'orientation du réseau cancer, le conseil d'administration du FRSQ avait alors constitué un groupe de travail pour cerner quelles devraient être les orientations prioritaires d'un nouveau réseau dont les retombées viseraient à accroître la compétitivité du Québec aux concours nationaux et internationaux de recherche en ce domaine. Ce groupe a conclu à l'excellence de nombreux chercheurs québécois en ce domaine mais a identifié la nécessité d'assurer une meilleure concertation entre chercheurs fondamentales, de développer davantage la recherche clinique et épidémiologique et de bâtir des ponts entre fondamentales, cliniciens et épidémiologistes. Le groupe a suggéré que le nouveau réseau centre ses efforts dans le développement d'infrastructures et de projets structurants ayant notamment pour cibles un meilleur accès à des patients, des tissus et des services d'analyse de pointe pour l'ensemble des chercheurs québécois en cancer. Cette orientation a été validée auprès de plusieurs chercheurs de divers milieux. Par la suite, le conseil d'administration du FRSQ a mandaté le docteur Pierre Chartrand pour assurer le démarrage d'un processus menant à la création du (nouveau) réseau cancer, notamment en mobilisant les chercheurs intéressés à concevoir et réaliser des projets structurants, qui, à moyen terme (12 – 18 mois) permettraient de constituer un réseau vivant et actif de chercheurs de haut calibre.

On doit se rappeler que l'objectif premier visé par le programme réseau est de fournir un support à l'interaction entre les chercheurs de diverses institutions de recherche au Québec pour accroître collectivement la compétitivité du Québec sur la scène nationale et internationale. Ce programme se veut donc inclusif et mobilisateur. Il s'agit d'un réseau de chercheurs à participation volontaire, et non un réseau de centres.

Pour relancer le réseau cancer, ont donc été sollicitées des initiatives des chercheurs de diverses communautés universitaires impliqués directement dans la recherche en oncologie en visant une large participation de ceux-ci dans des volets de large intérêt.

À ce jour, quatre initiatives à l'intention d'un éventail de chercheurs ont pris forme et sont à divers stades de développement. Celles-ci sont : **1.** une banque de tissus et de données pour les cancers du sein et de l'ovaire ainsi que des services d'analyses de pointe ; **2.** une banque de cellules leucémiques et un service d'analyse cytogénétique de pointe ; **3.** la création d'une cohorte de femmes pour des études sur le cancer du sein ; **4.** le développement d'un site web facilitant les interactions entre chercheurs et cliniciens en oncologie du Québec.

Une banque de tissus et de données

Le volet « banque de tissus et de données pour les cancers du sein et de l'ovaire » regroupe à ce stade une vingtaine de chercheurs de Montréal, McGill, Laval et Sherbrooke. L'objectif

premier de ce groupe est de mettre en place des banques (6 pour le moment) pour recueillir de façon standardisée des tissus auxquels auront accès tous les chercheurs intéressés. De plus, les chercheurs pourront avoir accès à des services d'analyse en génomique et protéomique. Le groupe a soumis une demande à la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI), afin de se doter des infrastructures nécessaires et a récemment obtenu une réponse favorable de la part du Québec et de la FCI. Ce projet représente un investissement de plus de 2 millions \$ dans des infrastructures du nouveau réseau. Le groupe qui pilote ce projet a déjà eu plusieurs réunions et formé des groupes de travail. Tous les chercheurs intéressés par ce projet sont invités à contacter la coordinatrice, la docteure Anne-Marie Mes-Masson au Anne-Marie.Mes-Masson@umontreal.ca

Une banque de cellules

Le volet « banque de cellules leucémiques » regroupe actuellement une dizaine de participants de McGill, Montréal, Sherbrooke et Laval. L'objectif premier de ce groupe est d'établir une collection de spécimens leucémiques humains et de fournir une analyse chromosomique et phénotypique détaillée de ceux-ci. Le groupe a formé un comité scientifique et un comité d'éthique. Tous les chercheurs intéressés par ce projet sont invités à contacter le coordonnateur, le docteur Guy Sauvageau au sauvagg@ircm.qc.ca

Une cohorte de femmes

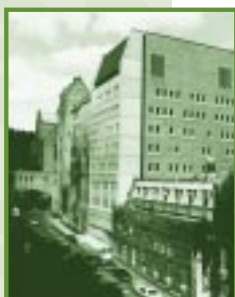
Le volet « cohorte de femmes pour le cancer du sein » regroupe actuellement une vingtaine de chercheurs associés aux Universités de Laval, Montréal et McGill. L'objectif premier de ce groupe est l'étude de l'étiologie du cancer du sein. Le groupe a d'abord réalisé une étude de faisabilité qui a impliqué plusieurs rencontres et même un déplacement à Boston pour profiter de l'expertise des coordonnateurs du *Nurses' Health Study* et du *Health Professionals Study*. Le groupe est rendu au point de formuler une proposition pour la création de la cohorte. Tous les chercheurs intéressés par ce projet sont invités à contacter le coordonnateur, le docteur Jacques Brisson au jbrisson@gre.ulaval.ca

Un site web

Enfin, le volet « site web » pour les chercheurs et cliniciens en oncologie s'inscrit dans le cadre de l'initiative plus large du Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GEOQ) de favoriser l'interaction entre les cliniciens pratiquant en oncologie au Québec et de bâtir des ponts avec les chercheurs fondamentalistes et cliniciens. Plus de 70 cliniciens de divers hôpitaux du Québec font partie du GEOQ. L'objectif immédiat de ce groupe dans le cadre du réseau cancer est de rehausser le site web existant de ce groupe afin d'y inscrire une liste détaillée des protocoles de recherche clinique en cours et ainsi favoriser le recrutement de patients. Tous les chercheurs intéressés par ce projet sont invités à contacter le coordonnateur, le docteur Bernard Lespérance au bernard.lesperance@umontreal.ca

Le FRSQ a accepté de financer, pour une phase de démarrage, la phase initiale de ces projets en espérant que la mobilisation et la collaboration qu'ils suscitent puissent permettre de harnacher suffisamment des forces vives du Québec en cancer pour constituer un véritable réseau de chercheurs partageant des expertises, services et infrastructures de pointe essentiels à leur compétitivité. Ces projets sont maintenant suffisamment élaborés pour permettre dans les tous prochains mois la préparation d'une demande formelle de subvention au programme des réseaux thématiques de recherche du FRSQ. D'autres projets structurants pourront être envisagés dans la mesure où ils cadreront avec les objectifs d'un réseau, répondront à un besoin collectif d'un nombre suffisant de chercheurs, et seront appuyés par des personnes motivées qui sont disposées à y consacrer temps et énergie. Le FRSQ a identifié une enveloppe budgétaire de 1,2 millions \$ pour le réseau cancer durant la présente année financière (2000-2001) et espère être en mesure de rehausser ce financement l'an prochain. Ceux qui souhaitent participer à la conception de nouvelles initiatives structurantes en recherche sur le cancer et s'impliquer activement dans le développement de ce réseau sont invités à communiquer avec le docteur Pierre Chartrand au pchartrand@procrea.qc.ca

PLANS DE DÉVELOPPEMENT



Comme il l'a indiqué dans ses orientations stratégiques 1997-2000, le FRSQ souhaite que les conseils d'administration des centres désignés, les CHU (Centre hospitalier universitaire), IU (Institut universitaire) et CAU (Centre affilié universitaire), se dotent d'une politique de soutien et de développement de la recherche. Soutenu par cette politique au caractère permanent, qui couvre l'ensemble des activités de recherche de l'établissement, le centre ou l'institut de recherche logé au sein de cet établissement doit, pour sa part, et à la demande du FRSQ, élaborer un plan de développement d'une durée de quatre ans. Ce plan reconnaît les axes prioritaires de recherche et leurs thèmes respectifs, en concertation étroite avec l'université à laquelle le centre est affilié. Le plan de développement de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) a été récemment accepté par le conseil d'administration du FRSQ. Les grandes lignes de ce plan sont présentées ci-après.

L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Le CUSM comprend la faculté de médecine de l'Université McGill, trois établissements de soins de santé pour adultes (Hôpital général de Montréal, l'Hôpital Royal Victoria incluant le Centre hospitalier thoracique de Montréal, et l'Hôpital neurologique de Montréal) et un établissement de soins pour enfants, l'Hôpital de Montréal pour enfants, avec leurs instituts de recherche respectifs. Le CUSM est investi d'une triple mission: soins, enseignement et recherche, trois éléments indissociables. En 2005, tous ces établissements de soins seront réunis en un même site. Les 13 axes du plan de développement de la recherche du CUSM sont décrits très brièvement ci-après.

Directeur: Dr Emil Skamene

Pour information:

CUSM

1650 avenue Cedar

Montréal (Québec)

H3G 1A4

Tél. (514) 937-6011

Télec. (514) 933-7146

1 CANCER

Les recherches de cet axe touchent la qualité de vie et les soins palliatifs, la prévention et l'épidémiologie, les traitements et la pharmacologie, la biologie cellulaire et moléculaire, et l'application des résultats de la recherche fondamentale à la clinique. Les recherches sur la qualité de vie et les soins palliatifs portent, par exemple, sur divers aspects pharmacologiques et psychosociaux, sur des questions de santé mentale, de communication et des préoccupations éthiques. La prévention et l'épidémiologie touchent notamment le cancer du col de l'utérus (dépistage et essais vaccinaux contre le virus du papillome humain) et la découverte de nouveaux allèles de susceptibilité aux cancers du sein, du poumon et du côlon, chez l'animal et chez l'humain. Quant aux traitements et à la pharmacologie, les travaux portent, entre autres, sur les mécanismes de

réparation de l'ADN et sur la conception et l'essai de nouvelles stratégies thérapeutiques chimio-bio-radio-génétiques. Les recherches en biologie moléculaire et cellulaire ont pour but de comprendre les fondements moléculaires de la cancérogenèse et visent à découvrir de nouveaux oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs (sein, ovaire, prostate). Les chercheurs tentent notamment de générer des empreintes moléculaires de chaque tumeur afin de choisir dans l'avenir le traitement approprié pour chaque individu en fonction du profil moléculaire de sa tumeur. Enfin, chercheurs fondamentalistes et cliniciens interagissent de manière à appliquer rapidement au chevet des patients les résultats des recherches menées en laboratoire.

Responsables:

Drs Morag Park et Sarkis Meterissian

2 MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET SOINS INTENSIFS

Les recherches menées dans le cadre de cet axe vont des aspects moléculaires et cellulaires des différentes maladies cardiovasculaires aux essais cliniques. Le premier thème de recherche porte sur les troubles de la paroi vasculaire. Les chercheurs étudient les effets des œstrogènes sur les cellules vasculaires et sur le métabolisme des tissus adipeux ainsi que les interactions entre les œstrogènes, les hormones et les protéines bioactives. Le deuxième thème touche les lipides et l'athérosclérose. Les études cellulaires en cours portent sur le métabolisme des lipides et les effets hormonaux dans les hépatocytes, les adipocytes et les cellules vasculaires. D'autres travaux visent à mieux comprendre le rôle de l'ASP (protéine stimulant l'acylation), une hormone adipocytaire

récemment découverte, au moyen d'un modèle de souris *knockout*. Quant au troisième thème, il a trait aux soins intensifs dans les cas d'insuffisance cardiaque et respiratoire.

Responsables: Drs Katherine Cianflone et Sheldon Magder

3 GÉNIE CELLULAIRE ET TISSULAIRE

Le premier thème de cet axe porte sur le génie des tissus structuraux. Les chercheurs étudient la vascularisation des néo-tissus par induction de l'angiogenèse et par génie tissulaire cardiovasculaire, la maximisation des propriétés mécaniques des tissus ainsi que la compréhension de la remodelisation. Le deuxième thème touche la signalisation cellulaire tandis que le troisième thème vise la mise au point de traitements. Quant au quatrième thème, l'étude des cellules souches et de l'organogenèse, il vise la constitution de sources de cellules fiables et l'identification de méthodes de production cellulaire et tissulaire prometteuses. Enfin, les activités du cinquième thème visent la recherche et le développement de technologies habilitantes. En effet, une fois les nouveaux tissus et cellules mis au point, ils devront être intégrés, maintenus et il faudra en surveiller leurs fonctions. Ces buts seront atteints grâce au développement de véhicules permettant l'implantation des cellules, tissus et organoïdes, à la mise au point de systèmes d'administration polymériques et à l'exploitation du potentiel des biocapteurs dans le cadre des implantations tissulaires.

Responsables: Drs Lawrence Rosenberg et Thomas Steffen

4 ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, NUTRITION ET MALADIES RÉNALES

Les travaux de cet axe, de nature fondamentale, clinique et évaluative, portent notamment sur le diabète, le rôle des hormones peptidiques, la régulation hormonale, l'obésité, la nutrition et les maladies rénales. Les recherches fondamentales et cliniques sur le diabète, l'obésité et la nutrition visent à identifier et à manipuler les gènes de susceptibilité au moyen de modèles transgéniques, à élucider le lien entre l'obésité et le diabète et en particulier le rôle du cerveau dans la génération des signaux ou molécules qui prédisposent au diabète, la caractérisation des défauts moléculaires dans la signalisation des récepteurs de l'insuline, la mise au point de traitements visant à régénérer ou remplacer les cellules sécrétrices d'insuline et la mise au point des systèmes informatisés pour la prise en charge du diabète à domicile.

Les travaux sur les hormones et leurs récepteurs dans la croissance cellulaire, le cancer, la reproduction et les maladies neurodégénératives portent en grande partie sur les interactions des récepteurs hormonaux et les cascades de signalisation induites par différents facteurs de croissance et hormones. À l'avant-garde des recherches sur les récepteurs couplés aux protéines G, figurent les études des interactions non génomiques des hormones stéroïdiennes avec les récepteurs de l'ocytocine. La plupart des projets de ce groupe sont axés sur les mécanismes cyostatiques et apoptotiques de la somatostatine dans les cellules prolifératives, sur l'effet neuroprotecteur de la somatostatine, sur la contractilité utérine, sur les effets antiprolifératifs de la rétinolide et de la vitamine D3, sur l'induction de la prolifération des cellules épithéliales

par la signalisation des récepteurs de la prolactine et de la granuline, sur la prolifération cellulaire ainsi que sur la stimulation de l'hématopoïèse par les facteurs de croissance et les cytokines. Ces projets touchent différentes maladies telles que les cancers, le travail prématuré, les maladies d'Alzheimer et de Huntington, la cicatrisation, l'insuffisance rénale et le sida.

Quant aux maladies rénales, les recherches fondamentales portent sur les mécanismes immuns perturbés qui aboutissent à la glomérulonéphrite, les mécanismes de la régulation de la croissance cellulaire, la pathogenèse des lésions cellulaires rénales et la régulation de la production de la matrice extracellulaire, recherches essentielles pour comprendre la pathogenèse de ces maladies et pour assurer leur prévention et leur traitement.

Responsables: Drs Yogesh Patel et Constantin Polychronakos

5 RECHERCHE ÉVALUATIVE EN SANTÉ

Cet axe vise à intégrer les activités de 14 équipes qui travaillent à optimiser les résultats cliniques en évaluant les interventions, les systèmes et les politiques médico-sanitaires pour divers problèmes de santé. L'essentiel des recherches est généralisable et ne se confine pas à la population clinique étudiée. Plusieurs maladies affichent le même type de besoins en matière de soins et de résultats.

Les quatre principaux domaines prioritaires sont: 1) la conception et l'évaluation de systèmes d'information sur la santé (traitements médicaux, arthrite, soins cardiovasculaires, oncologie et soins palliatifs,

gestion de la qualité), 2) l'évaluation des technologies et des interventions médico-sanitaires, des médicaments et des politiques de santé (maladies digestives, soins cardiovasculaires, soins respiratoires en pédiatrie, accidents vasculaires cérébraux, arthrite, évaluation des risques liés aux médicaments et optimisation des traitements médicamenteux), 3) l'évaluation de l'impact des transitions dans les soins de santé (accidents vasculaires cérébraux, oncologie et soins palliatifs, soins infirmiers) et 4) la conception d'instruments méthodologiques et biostatistiques (biostatistique et éthique, déterminants environnementaux, personnes âgées en perte d'autonomie).

*Responsables:
Drs Michal Abrahamowicz
et Nancy Mayo*

6 REPRODUCTION HUMAINE ET DÉVELOPPEMENT

Dans le cadre des études en santé et en médecine de la reproduction, l'une des principales initiatives consiste à comprendre les fondements moléculaires de la croissance de l'ovule et à appliquer les connaissances acquises à la conception de systèmes de culture propices à l'ovogénèse *in vitro*. Un autre groupe de chercheurs s'intéresse aux traitements de la stérilité masculine. Les chercheurs s'intéressent également aux phénomènes pré et post-implantatoires de l'embryon. Ils visent la création d'un centre nord-américain de diagnostic pré-implantatoire incluant le dépistage de maladies, l'identification de l'origine et des conséquences des anomalies chromosomiques post-fécondation. D'autres études seront effectuées notamment sur le développement

placentaire, l'incidence de l'hypoxie fœtale et le travail prématuré.

Au chapitre des travaux en biologie et en médecine du développement, les chercheurs ont pour but de comprendre le rôle de certains gènes pendant l'embryogenèse et l'organogenèse. Ils étudient plus particulièrement les phénomènes cellulaires et moléculaires à l'origine des diverses malformations, des problèmes de différenciation sexuelle et autres aspects de la croissance et du développement fœtal. Les chercheurs s'intéressent également aux défaillances des mécanismes physiologiques qui contrôlent la transition de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine et qui peuvent provoquer des décès périnataux et infliger aux enfants des lésions à long terme. D'autres travaux ont trait aux troubles du développement neural, à la douleur chez les nourrissons ou encore à l'acquisition des compétences motrices des nourrissons. Enfin, parmi les nombreuses avenues de recherche à venir, mentionnons l'identification et le mode d'action des toxines et mutagènes environnementaux nocifs à l'embryon et la création d'un centre pour mieux comprendre les propriétés des cellules souches embryonnaires.

*Responsables: Drs Hugh Clarke
et Paul Goodyer*

7 INFECTION ET IMMUNITÉ

Les recherches de cet axe portent sur les concepts fondamentaux de l'immunopathogenèse et visent à concevoir de meilleurs instruments diagnostiques, préventifs et thérapeutiques pour les maladies infectieuses et immunitaires. L'objectif du premier thème de recherche (allergie, auto-immunité et transplantation) est de mettre au point un traitement de

modulation immunitaire. Mentionnons, à titre d'exemple, la conception d'un vaccin antiviral contre le cytomégalo virus et la vaccination à base d'ADN plasmidique pour protéger l'organisme contre les réponses auto-immunes (diabète). D'autres projets touchent l'étude épidémiologique d'une intervention précoce contre les allergies alimentaires, divers essais cliniques et l'élargissement du recours aux cytokines modulatrices immunes pour la rémission des maladies inflammatoires. En transplantation, des travaux expérimentaux seront axés sur le rejet afin d'identifier de nouvelles cibles possibles d'immunomodulation au moyen d'agents biologiques et pharmacologiques.

En ce qui a trait à l'immunodéficience acquise (deuxième thème), des essais cliniques touchent la reconstitution immunitaire, les coinfections virales chroniques et l'utilisation du VIH comme modèle de conception de stratégies thérapeutiques antivirales. Dans le domaine de l'infection par le VIH, des travaux portent sur la reconstitution immunitaire, sur des vaccins thérapeutiques et, entre autres, sur les thérapies géniques. Des études ont pour but de réduire les causes de morbidité liées aux traitements antirétroviraux et l'apparition de résistances et d'améliorer l'observance thérapeutique.

Au chapitre des défenses de l'hôte (troisième thème), des recherches portent sur l'utilisation d'organismes modèles pour concevoir de nouveaux traitements moléculaires, sur l'application des nouveaux instruments de la génomique aux problèmes que posent les maladies infectieuses ou encore sur une approche évolutionniste de la défense de l'hôte et de la susceptibilité aux maladies infectieuses en

comparant la variabilité génomique de l'hôte avec celle du pathogène.

Les travaux dans le domaine de la santé internationale et des pathogènes émergents (quatrième thème) visent la conception de nouveaux tests de dépistage des maladies parasitaires. Ils ont également pour objectif de concevoir des outils moléculaires pour le génotypage des protozoaires parasites en vue d'étudier les interactions hôte-parasite.

*Responsables: Drs Erwin Schurr,
Bruce Mazer et Brian Ward*

8 GÉNÉTIQUE MÉDICALE ET GÉNOMIQUE

Les travaux de cet axe visent à comprendre la biologie des maladies génétiques afin de les traiter et de les prévenir. Comme la génétique a des ramifications dans de nombreuses spécialités médicales, les chercheurs étudient toute la gamme de ses manifestations, des maladies déterminées par un seul gène aux traits complexes, des maladies métaboliques infantiles aux néoplasies de l'adulte.

Les chercheurs du premier thème (identification des gènes et des mutations) tentent d'élucider les causes moléculaires des maladies génétiques de l'enfant et de l'adulte. Chez l'enfant, des projets portent sur l'identification des gènes liés aux anomalies chromosomiques congénitales. Chez l'adulte, les travaux visent à découvrir les causes des troubles polygéniques courants tels que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les ostéopathies, les affections allergiques et inflammatoires, l'endométriase ainsi que les troubles neurologiques et psychiatriques. Ces travaux sont réalisés grâce au Centre de génomique de Montréal, qui

dispose des technologies de pointe nécessaires aux études de séquençage, de génotypage à grande échelle, de technologies de puces à ADN et de bioinformatique, et d'une expertise en épidémiologie génétique et en génétique des populations.

Dans le cadre du deuxième thème (mécanismes des maladies génétiques), les travaux visent à comprendre comment les modifications du génome humain se traduisent en maladies comme le cancer, les troubles métaboliques, les maladies cardiaques, les maladies neurodégénératives et les ostéopathies. Ils font appel à un vaste éventail d'approches: biologie moléculaire, modèles animaux, études cliniques et à des technologies de pointe (souris transgéniques, puces d'ADN, microscopie confocale, etc.).

Les travaux du troisième thème (génétique appliquée) visent à faire en sorte que les découvertes les plus récentes de la génétique fondamentale trouvent rapidement des applications dans les soins aux malades. Des recherches tentant d'établir des corrélations entre le génotype et le phénotype sont en cours pour les maladies cardiovasculaires, le cancer du sein, la phénylcétonurie, la maladie de Tay-Sachs et l'homocystinurie. D'autres travaux touchent le diagnostic prénatal, la gestion de bases de données sur les mutations de différentes maladies ainsi que des essais de thérapie génique.

*Responsables: Drs Thomas Hudson
et Rima Rozen*

9 MALADIE MENTALE ET TOXICOMANIE

Les chercheurs de cet axe ont pour but de mieux comprendre la cause et la pathophysiologie des maladies

psychiatriques au moyen de recherches moléculaires et cellulaires, chez les patients et dans des modèles animaux. Ces travaux fondamentaux et cliniques devraient conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques. Six groupes de chercheurs composent cet axe: 1) neurobiologie de l'humeur, de l'anxiété et du contrôle des impulsions, 2) neurobiologie des traitements aux antidépresseurs et aux antiobsessionnels, 3) psychopharmacologie de la schizophrénie et des troubles connexes, 4) psychopathologie des enfants et des adolescents, 5) génétique neuropsychiatrique et 6) dépendances et abus de substances.

Des études cliniques et génétiques seront notamment menées sur l'autisme, l'alcoolisme, l'hyperactivité avec déficit de l'attention, le syndrome de Gilles de la Tourette, la schizophrénie, le trouble bipolaire et le suicide. L'accent est mis sur l'intégration des recherches cliniques et fondamentales. Dans le volet fondamental, les travaux portent sur: 1) les études chez l'animal des conséquences neurobiologiques de l'altération des gènes soupçonnés d'intervenir dans les maladies psychiatriques, 2) la cartographie des loci quantitatifs des facteurs génétiques qui influencent le comportement animal, 3) l'étude des effets des psychotropes sur la neurotransmission. Le volet clinique favorise l'accentuation de l'intégration et des échanges entre les différents programmes cliniques. Enfin, mentionnons qu'une unité de pharmacologie moléculaire et cellulaire vient d'être créée afin d'étudier la dégénérescence et le vieillissement du système nerveux central.

*Responsables: Drs Chawki Benkelfat
et Claude de Montigny*

10 MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES

Les travaux de cet axe sont de nature fondamentale et clinique et touchent l'orthopédie, l'endocrinologie, l'oncologie, la génétique, la rhumatologie et l'épidémiologie. L'objectif du premier thème (lésions musculo-squelettiques et réparation) est de mettre au point de nouvelles technologies pour assurer le remplacement et la réparation des tissus osseux et cartilagineux. Dans le cadre du deuxième thème, les chercheurs étudient la régulation hormonale de l'homéostasie des tissus osseux et des minéraux et de ses dérèglements ainsi que les mécanismes d'interaction du cancer et des tissus osseux. Quant au troisième thème (génétique et développement), il vise à comprendre l'effet des modifications génétiques sur le tissu osseux, qu'il s'agisse des maladies dues à un seul gène ou à des traits complexes. Les travaux du quatrième thème (mécanismes d'action des médicaments affectant les tissus osseux) mettent l'accent sur la mise au point de nouvelles technologies pour le diagnostic et le traitement d'un vaste éventail de maladies musculo-squelettiques. Leur objectif est d'appliquer les résultats des recherches fondamentales menées dans les trois thèmes précédents.

*Responsables: Drs Max Aebi et
Richard Kremer*

11 NEUROSCIENCES

Cet axe de recherche représente le plus important groupe de chercheurs au sein de l'Institut de recherche. Très diversifiées, les recherches en neurosciences portent sur les tumeurs cérébrales, l'imagerie cérébrale, la régénération, la croissance

et la survie des neurones du système nerveux central, la biologie cellulaire des tissus excitables, les neurosciences cognitives, les systèmes neuraux complexes, l'épilepsie, les maladies neuromusculaires, la neuro-immunologie, la neurogénétique du système nerveux, les maladies cérébrovasculaires, les neurosciences de la vision, les soins infirmiers en neurosciences et la recherche clinique.

L'Institut abritera bientôt le premier centre entièrement consacré à la mise au point de nouveaux traitements contre les tumeurs cérébrales. Par ailleurs, le Centre McConnell, chef de file en imagerie cérébrale, poursuit ses travaux qui font appel notamment à la résonance magnétique pour étudier l'activation cérébrale, grâce à la collaboration de chercheurs issus d'un éventail de disciplines comme le génie électrique, la radiochimie, l'informatique, la neuropsychologie, la neurologie et la neurochirurgie.

Les recherches sur la régénération des neurones visent le remplacement des neurones lésés par des tissus embryonnaires et l'application de la protéomique et de la technologie des puces à ADN afin d'élucider les mécanismes moléculaires de la signalisation cellulaire et de la survie des neurones. Au chapitre des neurosciences cognitives, mentionnons que les chercheurs tenteront d'élucider l'organisation fonctionnelle du cerveau grâce aux techniques de la neuropsychologie, de l'imagerie cérébrale, de l'électro-encéphalogramme et de la stimulation magnétique. Par ailleurs, un grand projet prévoit l'étude du « trafic des protéines » au moyen de techniques de microscopie ultramodernes. De nouvelles techniques de la génétique et de la biologie moléculaire seront mises en œuvre pour découvrir les causes

biophysiques de l'épilepsie. Les chercheurs ont pour but de mettre au point une thérapie génique à l'aide de vecteurs viraux pour traiter les maladies neuromusculaires et les tumeurs cérébrales. En neuro-immunologie, les travaux portent sur les effets des cytokines sur le système nerveux central et leur rôle dans les maladies neurologiques dont la sclérose en plaques. Le groupe de neurogénétique recherche l'origine génétique de diverses maladies telles que la schizophrénie, la prédisposition aux accidents vasculaires cérébraux (ACV) et, entre autres, l'épilepsie. Dans le cas des ACV, les chercheurs du groupe des maladies cérébrovasculaires tenteront également de découvrir l'utilité de marqueurs hémostatiques pour l'établissement du diagnostic et du pronostic et pour des essais de traitement préventif. En ce qui a trait aux neurosciences de la vision, les chercheurs combinent l'utilisation des méthodes psychophysiques, électrophysiologiques, informatiques et d'imagerie cérébrale fonctionnelle pour comprendre le codage de l'information dans le cerveau normal et pathologique. Les travaux en soins infirmiers portent sur le traitement de la douleur, sur des études économiques et sur l'évaluation de programmes de soins de santé, de même que sur l'issue psychologique post-traumatique et la qualité de vie des patients atteints de certaines maladies neurologiques. Enfin, les recherches cliniques tendront à s'accélérer notamment en ce qui a trait aux maladies cérébrovasculaires, aux dyskinésies et à la sclérose en plaques.

*Responsables:
Drs Albert Aguayo
et John Robson*

12 SANTÉ PUBLIQUE ET MÉDECINE PRÉVENTIVE

Cet axe comporte cinq thèmes. Parmi les nombreux projets du premier thème (maladies infectieuses), mentionnons l'étude de la prévalence des maladies sexuellement transmissibles, de la co-infection VIH-virus du papillome humain chez les femmes, les déterminants de la consommation de drogues, l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite C, les facteurs de risque et les déterminants de la tuberculose, sans compter une série de projets en parasitologie. Les travaux touchant le deuxième thème (maladies cardiovasculaires) porteront, entre autres, sur les facteurs de risque chez les enfants et les adolescents du Québec et sur les déterminants génétiques et environnementaux du syndrome de résistance à l'insuline. Quant au troisième thème (la santé des autochtones et des femmes), les projets portent notamment sur le diabète gestationnel dans les populations crie, le rôle des facteurs psychosociaux dans l'évolution de la maladie, l'ajustement psychosocial et l'adhésion aux recommandations thérapeutiques.

Dans le domaine de la santé infantile (quatrième thème), les études portent notamment sur la prévention des blessures sportives et en milieu scolaire, sur la conception d'un nouvel instrument de référence sur la croissance fœtale, sur les causes des naissances prématurées, sur l'épidémiologie de l'asthme infantile et de l'autisme, pour ne mentionner que celles-là. Enfin, des travaux de santé publique dans le domaine du cancer (cinquième thème) viseront la prévention et le contrôle du cancer, ainsi que l'impact de programmes de dépistage, les conséquences des retards dans l'administration des traitements de radiothérapie de même de l'impact

économique de la prise en charge des personnes atteintes de cancer.

*Responsable:
Dr Gilles Paradis*

13 SANTÉ RESPIRATOIRE

Cet axe a pour objectif de caractériser les principaux facteurs physiologiques, moléculaires et génétiques ainsi que les déterminants environnementaux qui déclenchent l'apparition de troubles respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte de manière à identifier de nouvelles cibles d'intervention thérapeutique. Cet axe comprend quatre thèmes: 1) l'asthme, la

fibrose kystique et autres maladies inflammatoires des poumons, 2) le sommeil et le contrôle cardiopulmonaire, 3) la structure et la fonction de l'appareil respiratoire et 4) l'évaluation et la prise en charge de la santé respiratoire. Pour tous ces thèmes, les chercheurs souhaitent concevoir des cibles thérapeutiques et évaluer le potentiel de ces traitements sur des modèles animaux et dans des essais cliniques. Ces travaux sont réalisés grâce à la collaboration des chercheurs fondamentalistes, cliniciens et épidémiologistes.

*Responsables: Drs Qutayba Hamid
et Larry Lands*

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ DE MCGILL

1998-1999

CHERCHEURS	
Nombre de chercheurs	577
Nombre de chercheurs-boursiers*	90
Nombre d'équivalents plein temps	220,4985
ÉTUDIANTS	
Nombre aux 2 ^e et 3 ^e cycles	430
Nombre au post 3 ^e cycle	209
TOTAL	639
Nombre d'étudiants-boursiers*	70
OCTROIS D'ORGANISMES SUBVENTIONNAIRES RECONNUS	
Subventions	25 927 182,58 \$
Bourses	6 172 053,71 \$
TOTAL	32 099 236,29 \$
PUBLICATIONS	
1998	
Nombre d'articles (comité de lecture)	1347
Nombre d'articles (sans comité de lecture)	39
Nombre de chapitres/volumes	125
TOTAL	1511

* D'organismes subventionnaires reconnus par le FRSQ
Ces données ont été validées en décembre 1999.

PORTRAIT DES NOUVEAUX CHERCHEURS- BOURSIERS 2000-2001

PREMIER VOLET

Chronique préparée par
Michelle Dubuc, conseillère en
communication scientifique, FRSQ

Voici le premier volet d'une chronique sur les nouveaux chercheurs-boursiers juniors I qui ont obtenu une bourse du FRSQ en 2000-2001. Rappelons que ces bourses, d'une durée maximale de quatre ans, sont remises sur concours après évaluation par des comités de pairs. Après ces quatre années, les chercheurs peuvent concourir afin d'obtenir une bourse de chercheur junior II (quatre ans), puis de chercheur senior (quatre ans).

CHERCHEURS-BOURSIERS

FRANÇOIS BERTHOD



Chercheur-boursier junior I
Ph.D. Génie biomédical
1992

**Laboratoire d'organogenèse expérimentale (LOEX)
CHA – pavillon Saint-Sacrement**
Tél. (418) 682-7663
francois.berthod@chq.ulaval.ca

GÉNIE TISSULAIRE ET RÉGÉNÉRATION NERVEUSE

Lors de la cicatrisation des brûlures profondes, l'évolution de la plaie vers une cicatrice hypertrophique et rétractile, ou vers une peau normale, dépend de la façon dont la matrice extracellulaire du derme est reconstruite. Les cicatrices hypertrophiques sont non seulement très invalidantes du point de vue fonctionnel et esthétique chez le grand brûlé, mais elles sont le principal obstacle à la régénération nerveuse de la plaie. L'innervation déficiente de ces larges surfaces de peau représente un handicap majeur pour le patient, du point de vue sensoriel, surtout pour les patients souffrant d'une destruction de plus de 90% de leur surface corporelle totale.

Le docteur François Berthod testera l'hypothèse selon laquelle la matrice extracellulaire, par sa composition et l'arrangement de son réseau de collagène, joue un rôle capital dans le processus de régénération nerveuse. Grâce au génie tissulaire, il mettra au point une peau reconstruite qui stimule le processus de régénération nerveuse cutanée après transplantation sur les brûlures profondes. Ses travaux auront également pour objectif de développer un modèle *in vitro* de régénération du système nerveux périphérique dans

le but de mettre au point un outil performant pour étudier le processus de migration axonale et ses interactions avec le réseau vasculaire.

La maîtrise du processus de régénération nerveuse est en effet une étape clef dans le développement *in vitro* par les techniques de génie tissulaire de nouveaux types d'organes autologues transplantables à l'homme.

ALAIN BITTON



Chercheur-boursier clinicien junior I
M.D. 1987
M.D. Gastroentérologie
1993

CUSM – Hôpital Royal Victoria
Tél. (514) 842-1231,
poste 4660
abillon@rvhmed.jan.mcgill.ca

MALADIE DE CROHN : FACTEURS BIOLOGIQUES ET PSYCHOSOCIAUX

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale chronique dont l'origine est encore inconnue. Elle se caractérise par des périodes symptomatiques suivies de périodes de rémission. De 25 à 50% des patients ont des récives symptomatiques dans les 12 mois suivant une poussée de leur maladie. L'identification de patients présentant un risque élevé de récive peut mener à de nouvelles stratégies de prévention. Un modèle biopsychosocial dans lequel les facteurs immunitaires, génétiques et psychosociaux interagissent illustre bien la pathogenèse de cette maladie. En se basant sur ce modèle, le docteur Alain Bitton veut découvrir les facteurs pouvant prédire une récive de la maladie de Crohn. Son programme comprend trois projets.

Le premier projet vise l'analyse des facteurs biologiques et psychosociaux pouvant prédire une récurrence de la maladie de Crohn. Le deuxième évaluera l'efficacité et les effets secondaires d'un immunomodulateur (FK506) chez des patients avec une maladie de Crohn chronique récidivante traitée à l'aide de corticostéroïdes. Le troisième projet vise l'identification des gènes de susceptibilité des maladies inflammatoires intestinales. Pour ce faire, le chercheur mettra sur pied une banque de données de cas à travers le Québec et il établira des corrélations entre le génotype et le phénotype clinique au sein de cette cohorte québécoise.

L'identification de facteurs biologiques et psychosociaux associés aux récurrences de la maladie de Crohn devrait permettre d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement médical précoce et intense ou d'interventions psychosociales. La stratification des patients selon le risque de récurrence pourra contribuer à concevoir de meilleures études cliniques qui évalueront des groupes de patients plus homogènes.

PIERRE BLANCHET



Chercheur-boursier clinicien junior 1
M.D. 1984
M.D. Neurologie 1989
Ph.D. Neurobiologie 1996

Faculté de médecine dentaire
Université de Montréal

Tél. (514) 343-7126 ou 281-2444, poste 5739
blanchet@medent.umontreal.ca

MIEUX COMPRENDRE LA DYSKINÉSIE BUCCO-FACIALE

La dyskinesie bucco-faciale (DBF) se caractérise par des mouvements

anormaux involontaires du visage, de la bouche, de la langue et de la mâchoire. En plus d'être gênante socialement, elle peut entraîner de la dysarthrie, des troubles masticatoires, de la dysphagie, une usure des dents, des ulcères traumatiques et des difficultés à maintenir en place une prothèse dentaire. Les femmes et les personnes âgées sont plus souvent touchées par ce trouble complexe. On estime que sa prévalence varie entre 1,5% et 6,8% après 60 ans. La DBF est souvent d'origine iatrogène, elle peut être l'expression d'une maladie neurodégénérative plus diffuse, mais elle peut également survenir spontanément, sans cause apparente (DBF idiopathique). On connaît mal la pathogenèse de la DBF et aucun traitement n'est efficace. Récemment, des drogues aux propriétés antagonistes glutamatergiques ont montré une certaine efficacité contre la dyskinesie induite par la L-DOPA chez les parkinsoniens.

Pour mieux comprendre la DBF, le docteur Pierre Blanchet réalisera trois projets. Le premier a pour but de clarifier le cadre nosologique de la DBF idiopathique en utilisant une approche mécanistique multidisciplinaire pour évaluer la contribution de facteurs bucco-dentaires et neurologiques et le handicap qui en résulte. Le deuxième projet vise à étudier la contribution des influx glutamatergiques à la DBF en examinant les effets de l'amantadine, un bloqueur du canal ionique du récepteur NMDA, administré dans le cadre d'un essai pilote à double insu avec placebo, et comparer l'effet à celui observé chez des sujets parkinsoniens dyskinesiques. Le troisième projet déterminera dans quelle mesure l'activité motrice de la DBF idiopathique persiste au cours du sommeil et tentera un rapprochement entre ce profil et celui d'autres

formes de dyskinesie, dans le but de mieux comprendre les mécanismes en cause et l'impact de la DBF sur le sommeil.

Ces travaux devraient permettre de mieux comprendre cette maladie relativement fréquente chez les personnes âgées et de suggérer de nouvelles pistes pathophysiologiques et thérapeutiques.

DONALD LOUIS COLLINS



Chercheur-boursier junior 1
Ph.D. Génie biomédical 1995

Centre d'imagerie cérébrale McConnell
Institut neurologique de Montréal

Tél. (514) 398-4227
louis@bic.mni.mcgill.ca

SCLÉROSE EN PLAQUES : MESURER L'ATROPHIE CÉRÉBRALE

On a longtemps cru que les deux principales caractéristiques de la sclérose en plaques étaient l'inflammation et la démyélinisation. On a récemment démontré que le début de la maladie se caractérisait aussi par la présence d'axones endommagés et par une atrophie cérébrale. De nombreuses études ont établi une forte corrélation entre l'invalidité et l'atrophie du tronc cérébral ou de la moelle épinière supérieure. Par contre, une telle corrélation avec l'atrophie cérébrale n'a pas été établie aussi clairement soit en raison de la difficulté à quantifier cette atrophie cérébrale, soit à cause des limites des tests cliniques.

Les travaux du docteur Louis Collins visent à tester l'hypothèse selon laquelle l'atrophie cérébrale est une mesure réaliste, précise et cliniquement pertinente de la gravité de la sclérose en plaques. La mesure de cette atrophie devrait permettre de

mieux comprendre la sclérose en plaques et de contribuer à l'établissement du pronostic et à l'évaluation des traitements dans les essais cliniques. Ces travaux visent plus précisément trois objectifs. Le premier consiste à développer une méthode de mesure précise de l'atrophie observée *in vivo* à partir d'images par résonance magnétique clinique. Le deuxième objectif vise à caractériser l'atrophie des patients atteints de sclérose en plaques et à démontrer la sensibilité de cette mesure. Enfin, le troisième objectif tentera de caractériser la variabilité due à une augmentation locale de volume associée à une lésion inflammatoire et/ou à une diminution globale du volume (pseudo-atrophie) liée à un traitement aux stéroïdes.

Si l'hypothèse du docteur Collins se vérifiait, la mesure de l'atrophie cérébrale pourrait représenter une mesure plus sensible de la sclérose en plaques pour les essais cliniques et éventuellement pour des maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington ou d'Alzheimer.

JEAN-CHRISTOPHE LEROUX



Chercheur-boursier junior 1
Pharmacie 1992
Ph.D. Sciences pharmaceutiques 1995
Faculté de pharmacie Université de Montréal
Tél. (514) 343-6455
leroujjea@pharm.umontreal.ca

DES MÉDICAMENTS MIEUX CIBLÉS

Pour de nombreux principes actifs, et en particulier pour les substances anticancéreuses, l'absence de sélectivité envers le tissu cible peut compromettre l'efficacité du traitement. En effet, l'accumulation du médicament

dans les tissus sains cause souvent des effets secondaires et peut même entraîner l'arrêt du traitement. De plus, l'efficacité d'un principe actif est parfois sous-optimale parce que son accumulation est insuffisante au site d'action, qu'il soit extra ou intracellulaire. Plusieurs vecteurs colloïdaux, qui permettent de modifier la distribution du principe actif, ont été développés pour résoudre ce problème.

Le programme de recherche du docteur Leroux a pour but de mettre au point de nouveaux systèmes polymères sensibles au pH destinés à améliorer l'efficacité des traitements anticancéreux. Ces systèmes reposent sur l'utilisation de polymères dont la conformation varie en fonction du pH. Comme le pH de certains compartiments intracellulaires (endosomes, lysosomes) est plus acide que le pH physiologique normal, le chercheur espère accroître l'efficacité du principe actif en accélérant sa libération après endocytose du vecteur par la cellule. Deux types de vecteurs seront étudiés : les micelles polymères et les liposomes. Les micelles polymères permettent de solubiliser des principes actifs particulièrement hydrophobes et leur faible taille (< 100 nm) garantit une durée de circulation systémique prolongée après injection intraveineuse. Les liposomes, sensibles au pH, seront réservés à l'administration de médicaments hydrophiles ou amphiphiles. Les travaux du docteur Leroux comprendront la synthèse et la caractérisation des polymères, l'incorporation d'agents anticancéreux de même que la détermination de la distribution et de l'efficacité des vecteurs sur des modèles cellulaires et animaux. En parallèle, il testera la toxicité et la biocompatibilité des polymères développés.

Par ailleurs, le docteur Leroux tentera de mettre au point des hydrogels de chitosane thermosensibles et injectables. Ces systèmes sont liquides à température ambiante et se gélifient à 37°C. Ces hydrogels sont destinés à libérer de façon prolongée des macromolécules pharmacologiquement actives (ex. érythropoïétine) après administration parentérale extravasculaire. L'objectif de ces travaux est de diminuer la fréquence d'injection et de maintenir les taux plasmatiques à une concentration constante afin d'assurer un meilleur contrôle de la maladie.

GEORGES LÉVESQUE



Chercheur-boursier junior 1
Ph.D. Biologie cellulaire et moléculaire 1994
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke
Tél. (819) 820-6851
Georges.Levesque@courrier.usherb.ca

PRÉSÉNILINE ET MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer, qui se caractérise par une dégénérescence du système nerveux central, affecte au-delà de 300 000 Canadiens. Avec le vieillissement rapide de la population attendu au cours des prochaines années, le nombre de nouveaux cas risque de prendre des proportions alarmantes. Les causes pathophysiologiques de la maladie d'Alzheimer sont encore mal connues et il n'existe pas encore de traitement efficace. Le docteur Georges Lévesque et ses collègues ont récemment identifié deux gènes homologues, la préséniline 1 et 2 (PS1 et PS2), associés à une forme familiale de la maladie lorsqu'ils sont mutés. Malgré des recherches intensives au cours des dernières années, la fonction des présénilines demeure inconnue.

Les travaux du docteur Lévesque ont pour objectif d'identifier la fonction biologique de la préséniline 1 et de caractériser la voie biochimique par laquelle la forme mutée de cette protéine conduit à une dégénérescence des cellules nerveuses. Ces travaux seront réalisés à l'aide de neurones en culture. PS1 est exprimé dans tous les tissus mais l'effet des mutations se produit spécifiquement au niveau des cellules nerveuses. Les résultats du docteur Lévesque contribueront à élucider le rôle biologique de la préséniline en plus d'améliorer nos connaissances de deux voies métaboliques très importantes, l'une étant reliée à la différenciation et au développement cellulaire et l'autre à la mort cellulaire programmée. Une meilleure connaissance de la voie métabolique impliquant la PS1 normale et mutée aura également une répercussion sur l'étude des causes de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer. Ces travaux devraient aider au développement d'un outil thérapeutique efficace pour lutter contre le développement de la maladie d'Alzheimer.



JOËL MACOIR

**Chercheur-boursier
clinicien junior 1**
Ph.D. Linguistique 1997

**Institut universitaire
de gériatrie de
Sherbrooke**

Tél. (819) 821-1170,
poste 2323
jmacoir@courrier.usherb.ca

DÉMENCE : TROUBLES DE LA LECTURE, DE L'ÉCRITURE ET DU CALCUL

Les travaux du docteur Joël Macoir visent à caractériser les troubles affectant les capacités de lecture

(dyslexie), d'écriture (dysorthographe) et de traitement des nombres (dyscalculie) dans la démence et plus particulièrement la démence de type Alzheimer. L'intégrité de ces habiletés est essentielle pour mener à bien un très grand nombre d'activités de la vie quotidienne et leur détérioration progressive chez les personnes atteintes de démence a des répercussions majeures sur leur autonomie fonctionnelle.

Le programme de recherche du docteur Macoir comprend deux parties, respectivement dédiées aux déficits de transposition verbale (lecture et écriture des mots) et numérique (lecture et écriture des nombres) dans la démence. La première partie cherche à répondre à des questions précises relatives à l'impact des troubles sémantiques sur la capacité à écrire et à lire les mots : la dysorthographe et la dyslexie résultent-elles directement des troubles sémantiques qui dominent le tableau clinique des atteintes du langage ou relèvent-elle au contraire de déficits isolés, spécifiques au langage écrit ? Le docteur Macoir tentera de répondre à ces questions au moyen d'études de groupes de patients dans lesquelles il cherchera essentiellement à identifier des corrélations entre les troubles du langage écrit et les déficits du traitement sémantique. Une méthodologie identique sera utilisée dans la seconde partie du programme de recherche dans laquelle sont posées des questions relatives aux troubles du traitement des nombres au stade précoce de la maladie d'Alzheimer : quelles sont les habiletés numériques les plus souvent altérées dès le début de la démence de type Alzheimer ? Les troubles sont-ils exclusifs au calcul et au traitement des nombres ou relèvent-ils de l'altération progressive des autres fonctions cognitives ?

ANNE MONIQUE NUYT



**Chercheuse-boursière
clinicienne junior 1**
M.D. 1988
M.D. pédiatrie 1992
M.D. Néonatalogie 1993

**Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine**
Tél. (514) 345-4931,
poste 3971
anuyt@justine.umontreal.ca

RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN ET HYPERTENSION

Les enfants ayant subi un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ont un risque accru de souffrir de maladies cardiovasculaires et d'hypertension artérielle chronique à l'âge adulte. L'origine de cette association est encore inconnue, mais on soupçonne qu'elle pourrait être causée par une exposition du fœtus à des taux élevés de corticostéroïdes et à une activation du système rénine-angiotensine. Les travaux de la docteure Anne Monique Nuyt ont pour but de préciser les mécanismes qui entraînent une augmentation des dysfonctions cardiovasculaires chez les enfants nés avec RCIU. Pour ce faire, elle étudie plus précisément les voies de régulation cardiovasculaire par le système nerveux central au cours du développement périnatal. Les recherches de la docteure Nuyt, menées chez l'animal, vérifieront l'hypothèse selon laquelle le risque accru de maladies cardiovasculaires associé au RCIU est lié à un mauvais fonctionnement du contrôle central de la pression artérielle secondaire à une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine cérébral.

Environ 20 % de la population adulte souffre d'hypertension artérielle chronique, un important facteur de risque pour les maladies ischémiques du cœur et les accidents vasculaires cérébraux. Ces

deux complications sont des causes majeures de morbidité et de mortalité en Amérique du Nord. L'origine de 95 % des cas d'hypertension est inconnue. De plus en plus d'évidences suggèrent que des facteurs prédisposants sont présents tôt dans la vie, dès la vie fœtale. La compréhension des mécanismes de maturation de la régulation cardiovasculaire, et donc des éléments pouvant mener à un développement anormal de cette régulation, représenterait une percée majeure permettant le développement d'outils plus spécifiques afin de réduire l'incidence et d'améliorer le traitement de l'hypertension artérielle chronique.

NICOLE PAQUET



Chercheuse-boursière junior 1
Ph.D. Sciences de la réadaptation 1995

École de physiothérapie et d'ergothérapie, Université McGill et Centre de recherche de l'hôpital juif de réadaptation

Tél. (450) 688-9550, poste 528
npaquet@po-box.mcgill.ca

VIELLISSEMENT ET CONTRÔLE DE L'ÉQUILIBRE

Les chutes chez les personnes âgées représentent une importante cause d'hospitalisation et de décès chez les Canadien(ne)s de plus de 65 ans. Les études menées jusqu'à présent ont décrit les réactions d'équilibre à des perturbations externes, par exemple un déplacement soudain du sol. Or, plusieurs chutes accidentelles surviennent lorsqu'un individu perturbe lui-même son équilibre en

exécutant un mouvement alors qu'il est en position debout ou qu'il marche.

Les travaux de la docteure Nicole Paquet ont pour but d'étudier comment les mouvements volontaires de la tête perturbent l'équilibre des personnes âgées et celles avec un déficit neurologique. Elle testera les hypothèses suivantes: 1) les mouvements volontaires de la tête s'accompagnent de stratégies posturales qui permettent de maintenir l'équilibre debout et pendant la marche, 2) ces stratégies posturales changent avec le vieillissement, une lésion vestibulaire ou une neuropathie périphérique.

Le but ultime de ce programme de recherche est de développer et tester de nouvelles interventions en réadaptation pour améliorer l'équilibre des personnes âgées ou souffrant d'un désordre neurologique, et ainsi prévenir les chutes accidentelles.

MARIE-ÉLISE PARENT



Chercheuse-boursière junior 1
Ph.D. Nutrition/Épidémiologie 1994

Centre de recherche en santé humaine INRS-Institut Armand-Frappier

Tél. (450) 687-5010, poste 4420
marie-elise.parent@inrs-iaf.quebec.ca

CANCER ET ENVIRONNEMENT

Une meilleure connaissance des facteurs de risque du cancer est nécessaire pour améliorer la prévention de cette maladie. Bien que le rôle de certains facteurs de l'environnement sur l'incidence du cancer soit établi, la contribution de l'environnement à la plupart des cancers demeure

méconnue. Les activités de recherche de la docteure Marie-Élise Parent visent à évaluer, à l'aide des principes et méthodes de l'épidémiologie, si l'exposition à différents facteurs environnementaux joue un rôle dans l'apparition du cancer dans la population. Ses travaux touchent trois champs d'activités.

Le premier champ d'activité de la docteure Parent porte sur l'exploration des relations entre l'exposition à près de 300 substances en milieu de travail et plusieurs cancers. Les analyses en cours portent, entre autres, sur les risques de cancer du poumon et de mésothéliome encourus par les individus exposés à différents niveaux d'amiante (de faible à élevé). D'autres analyses portent sur les expositions professionnelles et les cancers du rein, du côlon et du poumon, de même que sur l'interaction entre l'alcool, le tabagisme et le cancer. Le deuxième champ d'activité vise l'amélioration de l'évaluation des expositions aux émissions de diesel, soupçonnées d'augmenter le risque de développer le cancer du poumon. Enfin, dans le cadre de son troisième champ d'activité, la docteure Parent prendra en charge le volet canadien d'une vaste étude multicentrique coordonnée par le Centre international de recherche sur le cancer qui vise à déterminer si l'utilisation des téléphones cellulaires (et l'exposition aux radio-fréquences qui en découle) peut augmenter le risque de cancer. Quatre séries d'études cas-témoins seront menées sur les sites de cancer les plus exposés aux émissions de radio-fréquences à faibles doses (nerf acoustique, glandes salivaires, cerveau et sang (leucémie)).

HEMA PATEL**Chercheuse-boursière
clinicienne junior 1**M.D. 1990
M.D. Pédiatrie 1994
M. Sc. Épidémiologie
clinique 1996**CUSM - Hôpital
de Montréal
pour enfants**Tél. (514) 934-4420
hema.patel@muhc.mcgill.ca**LA BRONCHIOLITE VIRALE**

La bronchiolite virale est l'infection des voies respiratoires inférieures la plus fréquente chez les enfants en bas âge. Au Canada, 10% des bébés en sont atteints. La maladie se manifeste par une détresse respiratoire, un écoulement nasal, de la toux et une respiration sifflante, des symptômes qui s'apparentent à ceux de l'asthme. La plupart des bébés atteints d'une bronchiolite virale sont à faible risque, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas déjà atteints d'une maladie cardiaque, pulmonaire ou immunitaire. Pourtant un grand nombre d'enfants sont touchés chaque année, ils ont besoin d'examen médicaux et doivent être hospitalisés. La morbidité associée à la bronchiolite virale est importante (fatigue respiratoire, déshydratation, pneumonie, infections bactériennes secondaires) et non sans conséquence pour les parents (absentéisme au travail, manque de sommeil, stress). De plus, l'efficacité des traitements actuels est mal connue.

La docteure Hema Patel étudiera l'efficacité des traitements actuels dont l'effet a été démontré dans le traitement de l'asthme chez des enfants plus âgés: a) soins de soutien, b) bronchodilatateurs (salbutamol), c) corticostéroïdes, d) agents alpha-adrénergiques (adrénaline). Soulignons que la réponse des bébés

aux traitements donnés pour les asthmatiques a été équivoque. Bien que le traitement par un bronchodilatateur et par des corticostéroïdes est encore favorisé par les médecins, leurs effets réels chez les bébés atteints d'une bronchiolite doivent être mieux démontrés. La docteure Patel mènera une étude clinique afin de comparer un traitement prometteur (l'adrénaline nébulisée en traitement de longue durée) à un traitement par le salbutamol et une solution physiologique de saline, administrée à des bébés hospitalisés. Par ailleurs, elle réalisera une étude sur les effets des bronchodilatateurs par voie orale chez des bébés manifestant une détresse respiratoire de gravité légère à modérée. Entre autres projets, la chercheuse travaille à la création d'une banque de données sur les bébés à faible risque. Ces données serviront à l'élaboration d'une échelle d'évaluation clinique à visée prédictive qui permettra de prendre des décisions thérapeutiques de manière plus précise et plus efficiente.

**IGOR TIMOFEEV****Chercheur-boursier
junior 1**
Ph.D. Physiologie 1993**Département
d'anatomie et
de physiologie
Université Laval**Tél. (418) 656-5166
igor.timofeev@pfs.ulaval.ca**NEURONES, CORTEX ET VIGILANCE**

Le néocortex joue un rôle majeur dans l'analyse de l'information sensorielle et cognitive de même que dans la mémoire. Ces fonctions sont réalisées par le biais de communications entre de larges populations de neurones. Les recherches du docteur

Timofeev abordent des questions fondamentales concernant l'état d'activité des neurones corticaux en fonction des états de vigilance. Selon son hypothèse de travail, l'état de vigilance influencerait la contribution relative des facteurs synaptiques et intrinsèques au potentiel membranaire. Pour tester cette hypothèse, le chercheur poursuivra ses travaux chez l'animal, anesthésié et non anesthésié. Pour ce faire, il emploiera une méthode qu'il a mise au point lui permettant d'enregistrer l'activité chez les chats pendant le sommeil et l'éveil naturels. L'influence de l'activité du réseau sur l'efficacité synaptique sera évaluée par enregistrements simultanés de deux neurones connectés synaptiquement chez les chats sous anesthésie.

Les travaux du docteur Timofeev devraient permettre d'améliorer nos connaissances fondamentales de l'influence du niveau de vigilance sur le fonctionnement normal du cerveau.

**ANAND SAHAI****Chercheur-boursier
junior 1**
M.D. 1990
M.D. Gastroentérologie
1995
M. Sc. Épidémiologie 1998**Centre de recherche
CHUM – Hôpital
St-Luc**Tél. (514) 281-2121,
poste 4373
Anand.sahai@sympatico.ca**L'ÉCHO-ENDOSCOPIE GASTRO-
INTESTINALE: DE NOUVELLES
APPLICATIONS DIAGNOSTIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES**

L'écho-endoscopie combine l'endoscopie conventionnelle et l'ultrasonographie à haute résolution. Cette technique permet une étude

très précise du tractus gastro-intestinal et des structures avoisinantes; elle est présentement utilisée pour déterminer le stade des cancers digestifs. Les recherches du docteur Anand Sahai ont pour but d'étudier de nouvelles applications, tant diagnostiques que thérapeutiques, de cette technique. Quatre projets seront menés.

Le premier projet est un essai clinique randomisé auprès de patients souffrant de dyspepsie qui compare l'impact de l'écho-endoscopie à celui de la gastroscopie conventionnelle sur la qualité de vie et l'utilisation des ressources diagnostiques et thérapeutiques. Le chercheur vérifiera l'hypothèse selon laquelle l'écho-endoscopie fournira une information supplémentaire susceptible de rassurer le malade, de réduire le recours à des tests additionnels et diminuera la consommation de médicaments. Le deuxième projet évaluera la prévalence de la pancréatite chronique chez les patients atteints de dyspepsie, déterminera si cette maladie peut causer la dyspepsie, et déterminera si l'écho-endoscopie peut servir comme test de dépistage. Le troisième projet évaluera si l'écho-endoscopie peut être utile pour diagnostiquer des signes très précoces d'hypertension portale, une des causes majeures de morbidité et de mortalité liée aux maladies du foie. Le dépistage précoce de l'hypertension portale peut avoir un impact sur la planification des interventions préventives et pourra aider à suivre l'efficacité des divers traitements contre les saignements variciels liés à l'hypertension portale.

Enfin, l'écho-endoscopie peut aussi servir d'outil thérapeutique. Elle permet l'introduction d'une aiguille fine à des endroits très précis sous guidage échographique. Ceci permet l'injection de substances (médicaments, agents sclérosants) et pourra faciliter le placement d'endoprothèses. Un quatrième projet est une étude sur un modèle animal d'une application thérapeutique possible, la palliation de l'obstruction biliaire. Elle déterminera si l'écho-endoscopie permet la création d'une fistule bilio-entérique permanente.

LE RÉSEAU DE MÉDECINE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE

par **Michelle Dubuc**, conseillère en communication scientifique, FRSQ

Depuis la découverte des premières lois de l'hérédité par Gregor Mendel, il y a 140 ans, le domaine de la génétique a connu un essor remarquable. La découverte de l'ADN dans les années 50 a ouvert la voie à la génétique moléculaire et au génie génétique. La fin prochaine du vaste projet de séquençage du génome humain laisse maintenant place à la génomique fonctionnelle, qui s'appliquera à comprendre le rôle de ces dizaines de milliers de gènes.

Les progrès de la génétique ont amélioré notre compréhension des maladies génétiques, monogéniques notamment. Par ailleurs, les chercheurs lèvent peu à peu le voile sur les maladies dites multifactorielles où facteurs génétiques et environnementaux interagissent pour causer des maladies parmi les plus fréquentes (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies mentales, etc.).

Ces progrès bouleversent notre vision de la médecine et laissent entrevoir l'avenir d'une médecine plus individualisée. Une meilleure connaissance de la génétique de chaque individu permettra de prescrire en effet un traitement sur mesure; le traitement s'appliquant ainsi au patient et non à la maladie.

Au Québec, les chercheurs du Réseau de médecine génétique appliquée soutenu par le FRSQ mènent une grande variété de travaux et visent l'application des connaissances au service de la population québécoise. Le Réseau possède également une expertise éthique, légale et sociale liée aux questions diagnostiques et thérapeutiques des maladies génétiques.

Les activités des chercheurs regroupés au sein des six axes du Réseau sont présentées brièvement dans ce dossier. Les axes sont les suivants: 1) infrastructures scientifiques et techniques, 2) cytogénétique, 3) applications des connaissances à la population et à la clinique, 4) analyses et dépistages génétiques, 5) épidémiologie génétique et 6) oncogénétique. Ce dossier présente également un projet de carte génétique du Québec, projet majeur mis sur pied par le Réseau et qui constitue la toile de fond des projets structurants du Réseau.

LE RÉSEAU DE MÉDECINE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE



Créé en 1983, le Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) compte quelque 70 chercheurs du Québec. Sa mission est de faciliter le regroupement de chercheurs et l'échange des connaissances scientifiques et cliniques en génétique humaine et d'encourager l'application des connaissances fondamentales en services pour la société québécoise.

À cet effet, le RMGA désire créer des infrastructures qui faciliteront l'application des connaissances de ce type de recherche aux besoins de la population du Québec. Son rôle est d'aider à créer des interfaces entre les chercheurs et le public qui faciliteront la recherche appliquée sur les problèmes génétiques du Québec et le transfert technologique des applications utiles à cette population. La programmation du RMGA repose sur: 1) l'évaluation du transfert technologique, 2) la collecte et la préservation de matériel génétique, 3) la formation des cliniciens chercheurs et 4) l'appui à l'acquisition, au transfert et à l'échange technologiques.

Ces infrastructures visent à favoriser la participation de la communauté scientifique intéressée à poursuivre les objectifs généraux du RMGA qui sont d'identifier et de

caractériser les gènes responsables des maladies héréditaires et génétiques dans la population du Québec et de faciliter le développement scientifique de la génétique humaine dans la pratique de la médecine et dans la prévention des maladies génétiques.

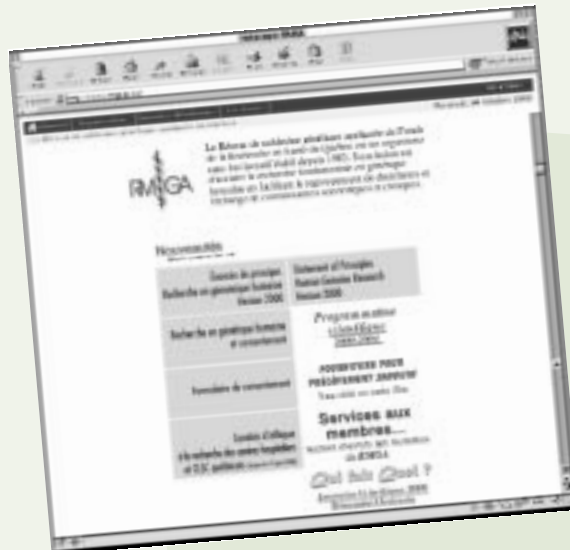
Mentionnons que le RMGA a proposé tout récemment un énoncé de principes et des éléments de procédure qui peuvent servir de guide lors de l'élaboration et de la réalisation de la recherche génomique. Ce document est une



version révisée de l'énoncé de 1996, revu à la lumière de l'expérience sur le terrain, des développements scientifiques récents en génomique et de l'évolution des principes éthiques en la matière. Il peut être consulté sur le site web du RMGA (www.rmga.qc.ca).

Directeur du RMGA :
Claude Laberge, M.D., Ph.D.
 Tél. (418) 654-2103
claudelaberge@crchul.ulaval.ca

Site web du RMGA :
www.rmga.qc.ca



AXE	RESPONSABLE DE L'AXE	LIEU	TÉLÉPHONE COURRIEL
Infrastructures scientifiques et techniques	Gérard Bouchard	Université du Québec à Chicoutimi	(418) 545-5517 bouchard@uqac.quebec.ca
Cytogénétique	Alessandra Duncan	Centre universitaire de santé McGill - Hôpital de Montréal pour enfants	(514) 934-4432 alessandra.duncan@muhc.mcgill.ca
Applications des connaissances à la population et à la clinique	Daniel Gaudet	Complexe hospitalier de la Sagamie	(418) 541-1077 dgaudet@saglac.qc.ca
Analyses et dépistages génétiques	François Rousseau	Unité de recherche en génétique humaine et moléculaire du CHUQ-Hôpital Saint-François d'Assise	(418) 525-4470 francois.rousseau@crsfa.ulaval.ca
Épidémiologie génétique	Jack Puymirat	Centre de recherche du CHUQ-CHUL	(418) 654-2186 jack.puymirat@crchul.ulaval.ca
Oncogénétique	Jacques Simard	Centre de recherche du CHUQ-CHUL	(418) 654-2264 jacques.simard@crchul.ulaval.ca

COMMENTAIRE

LA MÉDECINE GÉNÉTIQUE EN DÉBUT DE SIÈCLE...

par **Claude Laberge**, M.D., Ph.D., président et directeur du RMGA

La médecine du siècle dernier a été bâtie sur la physiologie, le comportement des systèmes vivants dans leurs environnements. Cette médecine « expérimentale », puisqu'elle repose sur des données scientifiques vérifiables par l'expérience, a conduit à une approche biomédicale de l'acte thérapeutique et préventif. La médecine du prochain siècle sera bâtie sur la génomique, le comportement des systèmes d'information du vivant selon les environnements d'expression. Cette médecine « génétique », puisqu'elle repose sur les corrélations génotypes-phénotypes, conduira à une approche individualisée de la thérapeutique et de la prévention.

Pour la médecine génétique, la maladie est une « mésadaptation » et la santé un état ponctuel et équilibré d'adaptation dans le temps, l'espace et l'environnement. Cette médecine réintègre donc les principes darwiniens de variation et de sélection, la diversité génétique de l'information biologique et la pression sur cette information des milieux d'expression. L'équilibre temporaire et homéostatique de ces deux composantes résultent dans un phénotype adapté, un état de santé. Toute perturbation de cet équilibre résulte de « déterminants de santé » qu'il faut identifier, reconnaître et être en mesure de modifier pour recouvrer la santé. Il est donc évident que l'information sur le génome humain est essentielle pour définir quels sont les « déterminants génétiques

de santé » qui, en conjonction avec les « déterminants de santé » classiques de l'épidémiologie, constituent l'environnement individualisé de la médecine génétique, tant curative que préventive.

C'est cette approche qui est retenue par le RMGA comme le démontre la nouvelle programmation 2000-2004. Bien entendu, la recherche en génétique humaine au Québec n'est pas concentrée au RMGA. Cependant, les efforts et intérêts d'une multitude de chercheurs en génétique sont orientés vers la connaissance et trop peu souvent vers l'intégration de cette connaissance dans un système intégré de santé. Le RMGA veut continuer à développer des infrastructures, des instruments et des systèmes d'évaluation qui permettront l'intégration et le transfert de ces connaissances de la génétique à la population du Québec afin de répondre éventuellement à ses besoins tant diagnostiques que curatifs et préventifs.

Le RMGA se veut donc une organisation qui, tout en poursuivant ses propres buts, peut être utile à tous les chercheurs, ainsi qu'à d'autres réseaux, en offrant des services et instruments structurants. Ainsi ont vu le jour les réunions bisannuelles de « Qui Fait Quoi ? » en génétique humaine, l'Énoncé de principes du RMGA pour la recherche génomique et des infrastructures scientifiques et techniques. La lecture des différentes présentations sur les composantes

de la nouvelle programmation démontrera rapidement que le RMGA veut contribuer à bâtir, à partir de plusieurs projets de démonstration, un système de santé où les « déterminants génétiques de santé » seront intégrés pour répondre aux besoins de la population du Québec.

La complexité de l'étude des composantes génétiques et environnementales dans l'expression du « risque génétique », complexité que nos chercheurs et décideurs auront à élucider au cours du prochain siècle, nécessite une approche structurante délibérée pour le Québec, puisqu'il s'agit d'un objectif à très long terme. À cet effet, le RMGA fait la promotion d'un « grand » projet de Carte génétique du Québec (CARTaGENE).

Ce projet veut d'ici cinq ans constituer une représentation « virtuelle » de toute la population du Québec, établie proportionnellement à la densité de la population « réelle » sur le territoire québécois, sans biais généalogique ni phénotypique. Représentant plus de 1 % de la population adulte, cette base de données et de matériel génétiques sera compatible avec l'analyse concurrente des environnements physiques, économiques, sociaux, culturels et sanitaires des régions de recrutement volontaire. Les chercheurs et décideurs québécois auront ainsi un point de référence scientifique pour l'évaluation des « déterminants génétiques de santé » et les prises de décisions appropriées à l'épidémiologie génétique de la population.

Enfin, le RMGA est fier de la coopération et de l'interdisciplinarité de ses chercheurs qui ont contribué à construire la programmation intégrée qui est soumise ici aux lecteurs de « Recherche en santé ».

CARTaGENE : UNE CARTE GÉNÉTIQUE DU QUÉBEC

Mis sur pied par un groupe de chercheurs du RMGA (Claude Laberge, Bartha Knoppers, Thomas Hudson et Damien Labuda), le projet CARTaGENE est un projet d'envergure qui permettra de dresser la première carte génétique du Québec. Cette carte contribuera à découvrir l'origine génétique des maladies complexes (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies mentales, etc.) et devrait, d'ici quatre ans, donner le jour à un outil de santé publique en dotant le Québec d'un instrument moderne d'épidémiologie génétique.

L'objectif de CARTaGENE est de recueillir des informations sur la santé (auto-déclaration par questionnaire) et un échantillon de sang (ADN et tests biochimiques) auprès de 24 000 trios familiaux (père-mère-enfant), échantillonnés dans chaque région du Québec selon la densité de la population. Un tel échantillon représente 1 % de la population du Québec. Réalisé au hasard à partir des listes électorales, l'échantillon est recueilli sur une base volontaire et il est non biaisé quant à un phénotype en particulier. Un code sera attribué aux personnes participantes pour une période de temps, ce qui permettra de retourner à des cohortes ayant exprimé des phénotypes d'intérêt afin d'effectuer, si nécessaire, des tests supplémentaires. Une fois les tests effectués, l'échantillon deviendra anonyme, créant ainsi une population virtuelle mais représentative de la population du Québec. Les marqueurs génétiques de cet échantillon seront transformables en signature SNP.

Une nouvelle approche : une carte de SNP

Chacune de nos cellules renferme 46 chromosomes qui représentent au total plus de 3 milliards d'unités génétiques de base : les nucléotides, qui se présentent sous 4 formes différentes A, T, G ou C. Ceux-ci composent les 100 000 gènes qui ont réglé notre développement, de l'embryon à l'âge adulte. Si on alignait les 3 milliards de nucléotides de deux individus, on trouverait un nucléotide différent à tous les 100 nucléotides. Un pour cent de différence sur 3 milliards de nucléotides, ça représente pas moins de

30 millions de nucléotides différents ! Ces différences d'un seul nucléotide (un T au lieu d'un G, par exemple) sont appelées des SNP (pour *single nucleotide polymorphism*, prononcer « snips »). Il s'agit d'étudier l'ADN d'un grand nombre d'individus pour découvrir ces SNP. Une fois découverts, on peut alors trouver lesquels d'entre eux sont associés à une maladie.

L'existence de plusieurs gènes de susceptibilité aux maladies complexes rend la tâche des chercheurs extrêmement ardue. Les moyens employés jusqu'à maintenant pour découvrir le gène défectueux convenaient bien dans le cas des maladies monogéniques (fibrose kystique, phénylcétonurie, etc.) mais s'avèrent impensables pour les maladies complexes qui sont causées par plusieurs gènes (diabète, cancers, maladies cardiovasculaires, maladies mentales, etc.). Alors qu'on utilisait la diversité génétique au sein de la population pour décou-

vrir les gènes à l'origine des maladies monogéniques, la complexité des contributions génétiques à l'origine des maladies multifactorielles rend cette approche pratiquement irréalisable. On doit utiliser une approche radicalement différente. Il faut construire une carte génomique la plus homogène possible, une carte « pré-ancestrale » où la plus infime différence est associée à la présence de

la maladie ; bref une carte du génome humain qui caractérise les ressemblances entre les individus plutôt que leurs différences, une carte de SNP.

Ainsi, si tous les individus atteints d'une même maladie portent les mêmes SNP (ou les mêmes groupes de SNP), tous situés sur le chromosome 5 par exemple, c'est une indication que les gènes de susceptibilité à cette maladie se trouvent probablement sur le chromosome 5. Il faudra ensuite utiliser les approches plus classiques de la biologie moléculaire pour circonscrire plus précisément le ou les gènes en question. Ce travail sera d'autant facilité par HUGO (*Human Genome Organization*), un projet d'envergure internationale réunissant des chercheurs du monde entier, qui prévoit avoir séquencé la liste complète des 3 milliards de nucléotides du génome humain d'ici 2003.

Rechercher ces SNP, c'est un travail de titan... mais qui peut maintenant être facilité et grandement accéléré grâce à une toute nouvelle technologie comparable à la révolution du transistor dans le domaine de l'électronique : les puces d'ADN (ou biochips). Ces plaques miniatures permettent d'automatiser la recherche des SNP.

Le fait d'étudier ces SNP à l'intérieur des familles du Québec multiplie la puissance de cet outil. Le travail est facilité parce que la diversité des SNP est moins grande entre deux Québécois de souche qu'entre un Asiatique et un Islandais, par exemple. L'échantillonnage des individus sera représentatif de la démographie actuelle du Québec : on étudiera les SNP des Québécois de souche canadienne-française et des Québécois de souche autre.

Les étapes de CARTaGENE

La phase 1 de ce projet qui s'étend sur quatre ans consiste à développer et valider les instruments de base suivants : 1) une carte géographique du Québec où la taille de chaque région est représentée proportionnellement à la taille de sa population, 2) un logiciel 3-D pour la représentation spatio-temporelle de généalogies, 3) la construction d'une bio-puce SNP de démonstration avec des mutations présentes au Québec, 4) la transformation d'haplotypes fondateurs en signature SNP pour la mutation dynamique de dystrophie myotonique, et 5) la préparation éthico-légale nécessaire au recrutement familial et à la phase 2 de l'échantillonnage.

La phase 2 fera la démonstration et la validation des autres éléments de la carte génétique : 1) échantillon par densité et par RTA à partir des listes électorales, 2) base de données codée mais « anonymisable » des données de questionnaires, d'extraction d'ADN, des informations généalogiques et des sérums, 3) grille de phénotypes biochimiques, 4) identification du nombre de SNP génomiques séquentiels pour la bio-puce de recherche d'associations, 5) extension de la carte géographique aux premiers recensements du Québec, 6) extension de la biopuce de variations alléliques québécoises, et 7) évaluation continue de l'encadrement éthique.

Considérations éthiques et juridiques

Ce projet soulève évidemment des questions éthiques et juridiques. Le RMGA comprend des chercheurs et experts de renommées internationales dans le domaine juridique, éthique et social de la recherche sur le génome humain (voir axe infrastructures scientifiques et techniques, page 30). Les principes de base dont on tiendra compte pour constituer la carte génomique du Québec sont : la participation volontaire des citoyens du Québec (le consentement de participer est libre, volontaire et éclairé) et l'anonymat complet des données (personne, ni même le projet comme tel, ne pourra identifier un citoyen dans la banque de données). Le projet se conformera aux exigences légales de la Commission d'accès aux renseignements personnels du Québec et sera soumis à un comité d'éthique.

Pour information :

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

Tél. (418) 654-2103

claudelaberge@crchul.ulaval.ca

INFRASTRUCTURES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

Au cœur du RMGA

Un ensemble de six infrastructures offre services et expertises aux chercheurs en génétique au Québec. Celles-ci vont des banques d'ADN et de cellules aux banques généalogiques en passant par une expertise éthique et juridique liée aux recherches en génétique. Ces infrastructures forment la pierre angulaire du RMGA. Plus le déchiffrement du génome progresse, plus les chercheurs se tourneront vers l'étude des protéines correspondant aux gènes identifiés (protéomique). L'existence de banques de lignées cellulaires permettra un passage plus rapide de la génomique à la protéomique grâce à un accès facile aux cellules exprimant les protéines anormales.



Génétique, éthique, droit et société

Pour définir les normes éthiques, légales et sociales du fonctionnement et de l'utilisation des infrastructures du RMGA, le Réseau peut compter sur l'expertise du Groupe de recherche de Génétique, Éthique, Droit et Société (GEDS) du Centre de recherche en droit public de l'Université de Montréal, sous la responsabilité de la docteure Bartha Maria Knoppers. Cette expertise sera utilisée dans tous les axes du Réseau



de manière à assurer une constance dans l'approche méthodologique. Le groupe a d'ailleurs tout récemment élaboré un formulaire de consentement par modules qui respecte les droits et libertés des participants sans pour autant entraver la recherche génomique. Ce document est disponible sur le site web du RMGA (www.rmga.qc.ca).

Le GEDS répond aux besoins des chercheurs de tout le RMGA en ce qui a trait aux questions éthico-légales en facilitant le regroupement de chercheurs et l'échange des connaissances. Ce groupe joue un rôle clé dans la mise à jour, la diffusion et la synthèse de l'information

concernant les développements nationaux, régionaux et internationaux dans les directives éthico-juridiques. Le GEDS utilise ses ressources pour soutenir et promouvoir des projets de recherche qui portent précisément sur les problèmes circonstanciels et/ou généraux que soulève le développement de la génomique au Québec et dans le monde. Mentionnons que le GEDS se propose d'organiser le 3e congrès international sur l'échantillonnage de l'ADN en 2002.

Le GEDS rend disponible une banque de données socio-éthiques accessibles par internet à l'adresse suivante: www.humgen.umontreal.ca

Pour information:

Bartha Knoppers, Ph.D.

Tél. (514) 343-6714

knoppers@droit.umontreal.ca



Le fichier-réseau BALSAC

Mis sur pied en 1972, le fichier-réseau de population BALSAC, développé et exploité sous la responsabilité de quatre universités (Université du Québec à Chicoutimi, Université Laval, Université de Montréal et Université McGill)

contient aujourd'hui près de deux millions d'actes de l'état civil (mariages, naissances, etc.) provenant des diverses régions du Québec, du 17^e au 20^e siècle. L'utilisation des données de ce fichier permet aux chercheurs du domaine de la génétique humaine de construire les généalogies et les structures de parenté par ordinateur et contribue ainsi à mieux comprendre la diffusion des gènes à l'origine des maladies héréditaires monogéniques et multifactorielles. Dans le domaine de la génétique, plusieurs travaux ont été réalisés grâce au fichier BALSAC et touchent, par exemple, à l'épidémiologie génétique des maladies maniacodépressives, à la génétique moléculaire du glaucome à angle ouvert, à la recherche des gènes de l'hypertension et à l'épidémiologie génétique de la maladie d'Alzheimer.

BALSAC est constitué d'un fichier central contenant le signalement de tous les individus qui composent une population (une population paroissiale, régionale ou autre). S'y ajoutent des fichiers sectoriels qui contiennent des informations plus spécialisées de nature économique, sociale, culturelle et démographique en rapport avec un certain nombre de sous-populations (des propriétaires fonciers, des immigrants, etc.). Une autre composante consiste dans des systèmes de jumelage automatique de données qui permettent de relier entre elles les informations contenues dans la banque. Enfin, le fichier de population est assorti d'un système de gestion informatique des données grâce auquel le fichier devient opérationnel pour les chercheurs. Ce système de gestion leur fournit en effet la possibilité technique d'effectuer toutes sortes de requêtes d'analyse, en mobilisant des

masses de données d'une manière flexible et rapide. Mentionnons que le fichier n'accumule pas de données génétiques ou médicales, ces données étant conservées provisoirement dans des fichiers de travail séparés, pour la durée d'un projet uniquement. Il ne permet pas non plus à l'utilisateur d'accéder à ce qui serait l'équivalent d'un fichier individuel. Les travaux reliés à BALSAC sont encadrés par une réglementation très stricte visant à protéger la vie privée.

Dans les années passées, la collecte des données du projet BALSAC a donné priorité aux régions de l'Est du Québec. Cette orientation privilégiée était justifiée par le fait que la plupart des maladies mendéliennes sur lesquelles les chercheurs ont travaillé avaient leur foyer d'origine dans l'une ou l'autre des régions de l'Est du Québec. Cependant, depuis quelques années, l'utilisation de la banque dans le domaine de la génétique s'est orientée de plus en plus vers les maladies multifactorielles (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies mentales, etc.). Ceci a amené la direction de BALSAC à réorienter les travaux de collecte de données en incluant tout le Québec, par époque et non par région. Le travail se poursuit; pour couvrir la période qui s'étend du 19^e au 20^e siècle, il reste encore 3 350 000 actes de mariage à saisir et à valider.

Pour information :
Gérard Bouchard, Ph.D.
Tél. (418) 545-5517
bouchard@uqac.quebec.ca

3

Banque d'ADN et de lignées lymphoblastoïdes

La banque d'ADN et de lignées lymphoblastoïdes récolte et entrepose de l'ADN et des cellules provenant de patients et de membres de leur famille dans le but de faciliter la recherche en génétique appliquée.

Depuis sa création en 1990, elle a accumulé plus de 13 500 échantillons d'ADN et établi environ 8 900 lignées cellulaires de personnes atteintes de maladies génétiques ou ayant une composante génétique (ataxies, épilepsies, myopathies, maladies psychiatriques, cancers, etc.).

Cette banque est au centre d'un vaste réseau de chercheurs et de médecins dont les projets visent à identifier les gènes responsables de plusieurs maladies, d'étudier les relations génotype-phénotype, de valider les tests génétiques, d'étudier l'expression de gènes, de vérifier les hypothèses d'effets fondateurs, de rechercher de nouvelles mutations, etc.

Disponibles à peu de frais (lors du retrait de l'échantillon), les spécimens de la banque sont à la disposition de toute personne intéressée à travailler sur les maladies pour lesquelles des échantillons ont été prélevés. Pour plus d'information, consultez le site web de la banque : http://www.medcor.mcgill.ca/~neurogen/cell_dna.html

Pour information :
Guy Rouleau, M.D., Ph.D.
Tél. (514) 934-8265
mi32@musica.mcgill.ca



4

Banque lymphoblastique

La banque lymphoblastique a pour objectifs de recueillir, d'immortaliser, de cryopréserver et de maintenir des lignées cellulaires uniques provenant de familles répertoriées dont certains individus sont porteurs de mutations ou de maladies héréditaires. La constitution et le regroupement de lignées familiales offrent des ressources indispensables pour des fins de recherche tant à court qu'à long terme. Ainsi, aussi bien l'ADN (pour le génotype) que l'ARN et les protéines (pour le phénotype requérant des cellules vivantes) de chaque lignée sont disponibles même dans le cas de personnes décédées. La banque contient plus de 8 500 échantillons provenant de près de 950 lignées individuelles humaines immortalisées.

Pour information :

Edward Khandjian, D.Sc.

Tél. (418) 525-4402 ou 525-4444, poste 3484

edward.khandjian@crsfa.ulaval.ca

5

Banque de fibroblastes

La banque de fibroblastes distribue environ 200 lignées cellulaires par année et en reçoit environ 100. Les lignées cellulaires ont été utilisées dans plusieurs maladies génétiques à

des fins d'isolement de gènes, pour des analyses mutationnelles ou pour des recherches biochimiques. La banque est particulièrement utile pour les maladies métaboliques et pour les études d'expression génique de même que pour la génomique fonctionnelle.

La banque interagit avec d'autres axes du RMGA tels que la cytogénétique et le dépistage dans le maintien du matériel clinique pour des maladies rares. Elle offre aux cliniciens généticiens du Québec un service de culture fibroblastique avec possibilité de mise en banque.

La banque a récemment créé un site web avec toutes les informations nécessaires pour commander et soumettre des lignées cellulaires. La recherche peut être faite selon le diagnostic ou selon le code OMIM afin d'obtenir les lignées cellulaires requises (www.debelle.mcgill.ca).

Pour information :

Rima Rozen, Ph.D.

Tél. (514) 934-4400, poste 3298

mdrr@musica.mcgill.ca

6

Base de données sur les mutations

L'objectif général de cette base de données sur les mutations est de recueillir et de distribuer des informations sur les variations alléliques (pathogéniques ou neutres) au sein de la population du Québec. Pour ce faire, les chercheurs mettent en place un système permettant de créer et de gérer deux types de base de données : génomiques générales ou centrées sur un locus donné. Ils

assisteront les collègues qui voudront créer de telles banques dans la foulée des normes établies par une solution générique, en accord avec l'Initiative HUGO (*Human Genome Organization*) de bases de données mutationnelles du génome humain (*HUGO Mutation Database Initiative*).

Les bases de données mutationnelles sont de plus en plus consultées par les cliniciens et de façon générale pour des fins diagnostiques. Afin de favoriser l'accès des banques mutationnelles du RMGA aux cliniciens, aux chercheurs et aux patients, et de les rendre plus conviviales, les banques existantes seront renforcées, des outils informatiques intégrés et des corpus de données formatés selon une technologie de pointe seront mis à la disposition des utilisateurs.

Un important travail préliminaire a déjà été réalisé avec l'aide du RMGA (problèmes de nomenclature, formulation de diverses directives techniques, établissement de normes, etc.) et l'initiative est maintenant partie intégrante du Projet Génome humain. Par exemple, la base de données répertoriant les mutations de la phénylcétonurie au Québec est devenue partie intégrante de la prochaine phase du Projet du génome humain.

Pour information :

Charles Scriver, M.D., Ph.D.

Tél. (514) 934-4418

mc77@musica.mcgill.ca



LA CYTOGÉNÉTIQUE

Les anomalies des chromosomes peuvent causer des troubles du développement. Les plus connus sont le syndrome de Down (trisomie 21), le syndrome de Edwards (trisomie 18) et le syndrome de Patau (trisomie 13) chez les deux sexes. Les anomalies des chromosomes sexuels sont aussi bien connus : le syndrome de Turner chez les femmes (45 chromosomes, seulement un chromosome sexuel) et le syndrome de Klinefelter chez les hommes (47 chromosomes, un chromosome sexuel en plus). Les anomalies chromosomiques sont parfois si importantes qu'elles s'avèrent presque aussitôt fatales et causent des avortements spontanés. Dans d'autres cas, elles sont compatibles avec la naissance d'un bébé anormal ou d'un enfant qui sera plus tard atteint de retard de

développement (délétions, duplications et autres remaniements chromosomiques non équilibrés). Ces remaniements génétiques, visibles ou non au microscope et encore mal connus, sont soupçonnés d'être à l'origine de divers problèmes de santé et, par exemple, de retards mentaux.

Les cinq laboratoires de cytogénétique du Québec membres du RMGA, dont trois sont situés à Montréal et deux à Québec, travaillent à mettre en commun leurs expertises et leurs ressources (échange de sondes chromosomiques, etc.). Ils évaluent, en réseau, les nouvelles techniques de marquage chromosomique, dont la technique d'hybridation *in situ* par fluorescence ou FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) et la PRINS (*Primed In Situ Labeling*). Les chercheurs de l'axe cytogénétique réalisent également en collaboration deux projets, décrits ci-après.



Retard mental et remaniements subtélomériques

L'objectif de cette étude est de détecter des remaniements subtélomériques de nature cryptique qui pourraient être liés à des problèmes cliniques dont la cause est inconnue. Par exemple, le retard mental

($QI < 70$) touche environ 3 % de la population ; on ne connaît pas la cause de ce retard chez près de la moitié des cas modérés à graves. Les chercheurs des cinq laboratoires de cytogénétique du RMGA mènent une étude prospective afin de déterminer la fréquence de ces remaniements chez les patients du Québec. La définition des caractéristiques cliniques qui accompagnent ces remaniements aidera à établir les normes pour une utilisation judicieuse des techniques coûteuses qui servent à leur détection. Enfin, cette étude permettra de découvrir quel pourcentage de ces remaniements survient *de novo* et quel pourcentage est transmis par les parents. Ces données épidémiologiques serviront au conseil génétique et au dépistage au sein des familles qui portent ces remaniements.

Les individus porteurs d'une mutation liée au syndrome de retard mental du X-fragile seront identifiés par l'équipe du docteur François Rousseau, responsable de l'Axe « Analyses et dépistages génétiques » du RMGA (voir page 36) et seront exclus de l'étude. De plus, les chercheurs établiront des lignées cellulaires à partir des individus porteurs des remaniements sub-télomériques grâce aux services de la banque lymphoblastoïde du docteur Edward Khandjian, de l'axe des infrastructures du Réseau (voir page 32). Ce matériel sera utile pour l'étude des gènes qui pourraient être responsables des phénotypes observés.

La caractérisation moléculaire (faite par d'autres équipes) des défauts génétiques chez les individus porteurs de ces remaniements pourra conduire à l'identification de gènes qui régissent le développement ou qui pourraient être à l'origine du retard mental.

Les remaniements du chromosome Y

Bien qu'aucune maladie génétique particulière ne soit pour le moment associée au chromosome Y, on rapporte une fréquence élevée d'anomalies de ce chromosome de même qu'une grande variabilité dans le phénotype clinique des patients atteints des mêmes anomalies. Par conséquent, les individus porteurs sont atteints à des degrés divers avec des conséquences phénotypiques très variables, souvent ambiguës et parfois graves (par exemple, un gonadoblastome se développe chez 15 à 20 % des femmes portant un chromosome Y). Les anomalies du Y participent à plusieurs processus pathologiques (hypospadias, gynécomastie, infertilité, différenciation sexuelle anormale, modification du développement, etc.) dont l'origine est encore mal comprise.

Ce projet vise à caractériser les remaniements complexes du Y dans le but d'atteindre les objectifs suivants : 1) étudier en détail la morphologie du Y chez des patients ayant un remaniement complexe de ce chromosome, 2) établir une corrélation plus précise entre les anomalies du Y et les phénotypes

cliniques, 3) établir des lignées cellulaires qui serviront d'outils capables de fournir des renseignements nécessaires à la compréhension du rôle des remaniements du Y sur la grande variabilité du phénotype clinique des patients et des effets à plus long terme, et 4) fournir ces renseignements avec conseil génétique approprié aux médecins traitants.

Les objectifs de cette étude déjà en cours sont semblables à ceux de l'étude précédente. La définition des caractéristiques cliniques des patients qui portent des remaniements du chromosome Y est indispensable au conseil génétique ainsi qu'au pronostic. Aussi, la caractérisation moléculaire (réalisée par d'autres équipes) des défauts génétiques chez les individus qui portent des remaniements est nécessaire à l'identification de gènes importants reliés à la différenciation et au développement des gonades.

Pour information :
Alessandra Duncan, Ph.D.
Tél. (514) 934-4432
alessandra.duncan@muhc.mcgill.ca



APPLICATIONS DES CONNAISSANCES À LA POPULATION ET À LA CLINIQUE

La génétique communautaire

Les membres de cet axe ont pour objectif de transférer à la communauté les connaissances issues de recherches fondamentales ou cliniques dans le domaine de la génétique humaine. C'est le domaine de la génétique communautaire tel que défini par l'Organisation mondiale pour la santé : « une stratégie intégrée combinant les soins apportés aux personnes (soins que l'on veut les meilleurs possibles) à des programmes d'éducation auprès de la communauté, au dépistage et au

conseil génétique ». À l'ère de la génomique, l'actualisation de cette définition est également une des préoccupations de l'axe.

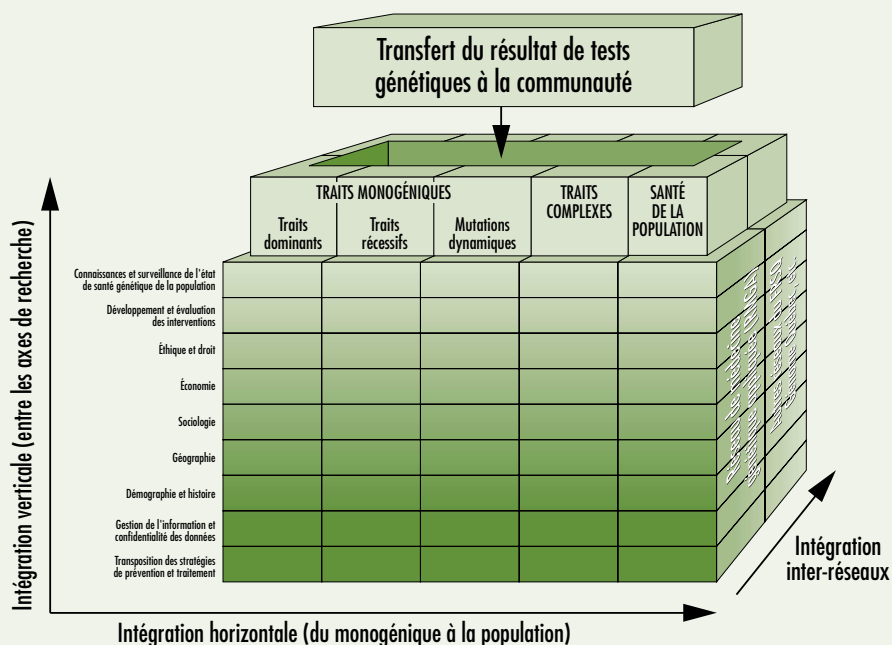
Les chercheurs vont déterminer comment assurer un transfert technologique optimal de l'information génétique, depuis l'ADN jusqu'à l'individu, sa famille et la communauté. Au cours des prochaines années, ils vont : 1) développer des interventions communautaires de transfert technologique en génétique, 2) intégrer ces interventions entre elles et avec les autres champs de la génétique, 3) évaluer ces interventions, 4) exporter ces interventions vers d'autres réseaux, ou vers d'autres

applications sociales ou de santé, 5) assurer la formation de chercheurs en génétique communautaire et voir à la sensibilisation de décideurs, chercheurs, cliniciens et étudiants aux cycles supérieurs œuvrant dans d'autres champs de la génétique (génétique moléculaire, génomique fonctionnelle, pharmacogénétique, génétique des populations, etc.) à l'importance du transfert à la communauté des connaissances issues de leurs travaux.

Pour information :
Daniel Gaudet, M.D., Ph.D
 Tél. (418) 541-1077
dgaudet@saglac.qc.ca

FIGURE

Caractéristiques du programme de l'axe « application des connaissances génétiques à la population et aux services cliniques »



ANALYSES ET DÉPISTAGES GÉNÉTIQUES



Des recherches appliquées

Le Québec a pris un retard considérable quant aux analyses et services génétiques offerts à la population. Les analyses génétiques moléculaires ont encore beaucoup de difficulté à pénétrer le système de santé québécois, même dans les cas où la recherche a prouvé qu'elles apportaient des éléments essentiels au diagnostic et au suivi de certaines maladies héréditaires (tyrosinémie, dystrophie musculaire, X-fragile, etc.).

À partir de quand un test de dépistage génétique mis au point par les chercheurs peut-il ou doit-il être disponible aux patients? Il n'existe actuellement aucune liste de critères qui permette d'évaluer les données manquantes et nécessaires pour faciliter le transfert des analyses moléculaires du laboratoire de recherche vers les laboratoires cliniques. Pour pallier cette lacune, les chercheurs de l'axe « analyses et dépistages génétiques » ont pour but de développer, évaluer et mettre en place des outils nécessaires au transfert technologique des analyses génétiques à utilité médicale vers les laboratoires de routine des hôpitaux. L'un de ces outils représente une grille de transfert technologique comprenant une liste des différentes données nécessaires sur les

performances d'un test afin que sa validité soit évaluée. Cette grille ne se substitue pas aux professionnels de laboratoire mais vise à identifier les lacunes dans les connaissances actuelles qu'il est nécessaire de combler pour réaliser le transfert technologique.

Les chercheurs de cet axe forment une équipe multidisciplinaire constituée de généticiens, de cliniciens-généticiens-chercheurs, de conseillers génétiques, de médecins de laboratoire, de généticiens moléculaires, d'experts en éthique, de représentants des diverses disciplines de laboratoire effectuant des analyses génétiques (biochimie médicale, hématologie, pathologie, génétique médicale) de même que de représentants de l'AETMIS¹ (Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé).



Une grille de transfert

Cette grille de transfert technologique que travaillent à mettre au point les chercheurs devra tenir compte, entre autres, des aspects éthiques et sociaux de l'analyse et de son utilité clinique (traitement, prévention, choix de reproduction). Elle comptera également une liste

exhaustive des données probantes nécessaires à la validation de l'analyse étudiée (sensibilité et spécificité analytiques, sensibilité et spécificité diagnostiques, pour chaque méthode d'analyse) mais aussi des données sur la prévalence de la maladie ou des mutations pour laquelle cette analyse est utile, les coûts prévus d'implantation de l'analyse et un estimé des économies en coûts de santé ou en morbidité dans la population à la suite de l'implantation d'un tel test génétique. Aussi, elle devrait relever l'existence ou l'absence de programmes de contrôle de qualité internes et externes disponibles. La grille permettra donc d'identifier les données manquantes pour l'implantation d'une analyse génétique et ainsi directement aboutir à la réalisation de projets de recherche destinés à produire les informations manquantes.

Une fois cette grille mise au point, elle sera implantée dans le cadre de certaines analyses ciblées. Son application sera ensuite élargie à de nouvelles analyses génétiques récemment développées.

Pour information :

François Rousseau, M.D.

Tél. (418) 525-4470

francois.rousseau@crsfa.ulaval.ca

¹ Anciennement le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE

Une banque de données sur les maladies neurogénétiques

Les chercheurs de cet axe visent à mettre sur pied une banque de données sur les maladies neurogénétiques du Québec. Au cours des dernières années, les chercheurs de l'axe « Épidémiologie génétique » ont développé une banque de données pour les neuropathies sensitivo-motrices héréditaires dont la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Cette banque a permis de recueillir des données individuelles, familiales, cliniques, biologiques et moléculaires. Elle comprend actuellement plus de 300 patients provenant de Québec, de Montréal et de Sherbrooke. Les chercheurs de cet axe ont pour but d'étendre cette banque de données à l'ensemble des maladies neurogénétiques et d'augmenter le nombre des centres du Québec qui participent à cette banque de manière à constituer un réseau provincial des maladies neurogénétiques. Mentionnons également que les chercheurs de cet axe souhaitent développer un registre du matériel tissulaire et cellulaire disponible dans les différents centres. Ce registre dressera un inventaire des ressources disponibles et orientera les chercheurs vers les centres disposant de ces ressources.

Pour réaliser ces objectifs, les chercheurs utiliseront un réseau intranet. La base de donnée sera mise sur un serveur et des répertoires

spécifiques (un par centre) seront créés afin de permettre la collecte des données. Chaque répertoire ne sera accessible qu'à un seul centre et ne permettra pas au centre d'avoir accès aux autres centres ou à la base centrale. Une fois par an, un certain nombre de données seront dénominalisées et transférées dans une base centrale.

L'existence d'une banque de données centralisée sur les maladies neurogénétiques du Québec permettra de préciser le nombre, l'incidence et la répartition géographique de ces maladies ainsi que leur mode de diffusion dans la population. Cette banque dont les données seront rendues anonymes, deviendra un instrument inestimable d'épidémiologie génétique. Elle permettra d'effectuer des analyses génotype-phénotype et elle facilitera notamment la participation des patients du Québec aux futurs essais thérapeutiques qui nécessiteront des sujets très bien caractérisés sur le plan clinique et moléculaire. De plus, la centralisation des données génétiques devrait permettre de mieux connaître les

mutations responsables des maladies neurogénétiques au sein de la population québécoise et de contribuer au développement de tests génétiques.

Cet axe entretiendra des collaborations étroites avec les autres axes du RMGA, notamment avec les axes de dépistage et d'analyse génétique et de cytogénétique en ce qui concerne la caractérisation des mutations dans les familles. Il collaborera également avec la banque généalogique BALSAC en ce qui a trait aux travaux d'épidémiologie génétique. Enfin, avec l'aide du Groupe de recherche de Génétique, Éthique, Droit et Société du RMGA, les chercheurs aborderont les questions liées à la résolution des problèmes attribuables à l'informatisation des données, à la confidentialité des banques de données ainsi qu'à l'utilisation des données et du matériel humain pour la recherche.

Pour information :
Jack Puymirat, M.D., Ph.D.
Tél. (418) 654-2186
jack.puymirat@crchul.ulaval.ca



ONCOGÉNÉTIQUE

La génétique du cancer du sein au Québec : un modèle de maladie complexe

La recherche en génétique a récemment conduit à la découverte des deux gènes BRCA1 et BRCA2 de prédisposition au cancer du sein, découverte à laquelle ont participé des chercheurs du Québec. Toutefois, l'importance de ces deux gènes chez les Canadiennes-françaises est encore mal connue. Non seulement y a-t-il divergence quant aux estimations de prévalence et de pénétrance de ces gènes dans les cas familiaux de cancer du sein, mais les données provenant des autres populations ne peuvent être extrapolées à la population québécoise. En effet, la contribution relative des mutations BRCA1 et BRCA2 chez les familles à risque élevé varie en fonction de l'effet fondateur dans la population.

Les chercheurs de l'axe « Oncogénétique » du RMGA ont choisi d'étudier le cancer du sein car il s'agit d'un excellent modèle de maladie complexe et multifactorielle. L'étude approfondie de ce cas devrait permettre d'évaluer quelle stratégie mettre en place pour faire face à ce genre de déterminant génétique de santé. Les chercheurs ont mis sur pied une étude dans le but d'évaluer la prévalence, la pénétrance, la contribution relative des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 et leur impact sur la survie chez les familles à risque élevé ainsi que chez les femmes atteintes de cancer du sein non sélectionnées sur la base d'une histoire familiale. Il est d'une importance capitale de posséder des estimations précises quant à la prévalence et la pénétrance des mutations de ces gènes dans une

population donnée pour effectuer un dépistage génétique prédictif et un conseil génétique précis.

Pour mener à bien leur projet, les chercheurs feront appel aux ressources de la banque BALSAC et aussi du Groupe de recherche de Génétique, Éthique, Droit et Société, deux des infrastructures du RMGA décrites page 30.

Même en présence des mutations dans les gènes tels que BRCA1 et BRCA2, d'autres gènes, appelés gènes modificateurs, peuvent modifier le risque de développer la maladie ou même d'autres types de cancers incluant les cancers de l'ovaire, du côlon, du pancréas et de la prostate notamment. Des chercheurs du RMGA, les docteurs Daniel Sinnott et Damian Labuda, de l'Hôpital Sainte-Justine, étudieront les différences individuelles dans la constitution génétique des patientes atteintes de cancer du sein sporadique ou provenant de familles à risque élevé, avec ou sans mutations inactivatrices dans les gènes BRCA1 et BRCA2.

Les résultats de ces travaux faciliteront la mise au point des biopuces (*DNA chips*) contenant les haplotypes majeurs qui auront été trouvés dans la population sous étude. Ces « signatures SNP » devraient être utiles pour l'évaluation épidémiologique des prévalences de ces changements.

Pour information :
Jacques Simard, Ph.D.
 Tél. (418) 654-2264
jacques.simard@crchul.ulaval.ca



ÉTUDE

LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA MÉDECINE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE AU QUÉBEC

En 2000-2001, le FRSQ a octroyé plus d'un million de dollars en bourses et subventions à des chercheurs et à des étudiants dans le domaine de la médecine génétique appliquée. Il a également remis une subvention d'infrastructure de 950 000 \$ au Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA). Par ailleurs, les centres de recherche soutenus par le FRSQ ont reçu 6,7 millions de dollars de divers organismes pour réaliser des études reliées à la médecine génétique appliquée. L'étude présentée ici dresse un bilan des sommes allouées en bourses et subventions par le FRSQ et par les centres de recherche à des projets associés à ce domaine¹.

BOURSES ET SUBVENTIONS DU FRSQ

Pour l'année 2000-2001, le FRSQ offrait à 4 étudiants et à 17 chercheurs l'occasion de poursuivre leurs travaux de recherche dans le domaine de la médecine génétique appliquée en leur remettant une

bourse de formation ou une bourse salariale. Ces bourses totalisent 832 754 \$ et sont réparties selon la distribution présentée au **tableau 1**. Les données démontrent que 38 % des octrois (excluant les subventions à l'établissement) du FRSQ reliés à la médecine génétique appliquée ont été remis à des chercheurs de tous niveaux (juniors 1, juniors 2, seniors, chercheurs de carrière et chercheurs nationaux). Notons que les bourses de formation équivalent à 6 % des octrois et les subventions de projets totalisent 5 % des octrois reliés à la médecine génétique

Tableau 1 Les interventions du FRSQ pour la recherche en médecine génétique en 2000-2001

Programmes	Réциpiendaires		Nombre de subventions	Montants octroyés FRSQ
	Étudiants	Chercheurs		
BOURSES DE FORMATION				
Bourses de formation de troisième cycle pour les détenteurs d'un diplôme professionnel	1			36 941 \$
Bourses de formation post-troisième cycle en recherche en santé	3			90 000 \$
BOURSES DE CHERCHEURS				
Chercheurs-boursiers réguliers		9		414 181 \$
Chercheurs-boursiers cliniciens		5		166 853 \$
Chercheurs-boursiers de carrière		1		68 053 \$
Chercheurs nationaux		2		56 726 \$
Subventions à l'établissement de jeunes chercheurs			4	70 000 \$
SUBVENTIONS DE PROJETS				
Subventions de projets en recherche évaluative, épidémiologique ou opérationnelle			1	55 986 \$
Subventions de projets en recherche clinique			1	59 932 \$
SUBVENTIONS D'INFRASTRUCTURE				
Subventions au Réseau de médecine génétique appliquée			1	950 000 \$
TOTAL DES BOURSES ET SUBVENTIONS	4	17	7	1 993 222 \$

1 Remerciements au Dr Claude Laberge pour l'aide apportée dans la validation des projets sélectionnés pour cette étude.

FIGURE 1

Affiliation universitaire des récipiendaires d'octrois du FRSQ liés à la recherche en médecine génétique appliquée pour l'année 2000-2001 (1 043 222 \$)

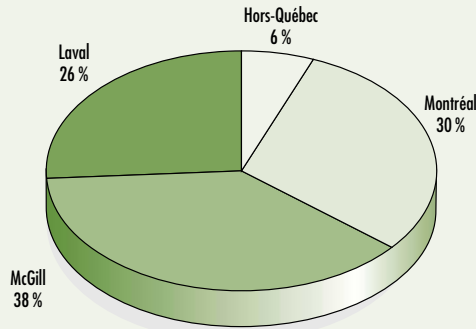


FIGURE 2

Distribution des octrois du FRSQ selon les champs de recherche liés à la recherche en médecine génétique appliquée pour l'année 2000-2001 (1 043 222 \$)

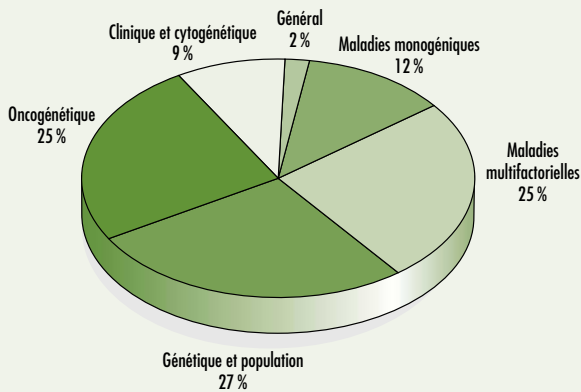
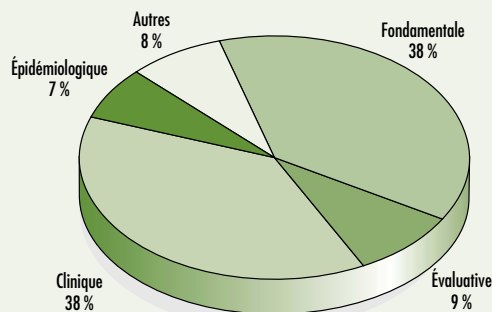


FIGURE 3

Répartition des octrois du FRSQ liés à la recherche en médecine génétique appliquée pour 2000-2001 selon l'orientation méthodologique (1 043 222 \$)



appliquée. Presque la moitié (47%) des fonds alloués par le FRSQ à la recherche en médecine génétique appliquée est attribuée au RMGA.

Selon la **figure 1**, 38% des octrois ont été obtenus par des chercheurs ou des étudiants affiliés à l'Université McGill. Les étudiants et les chercheurs affiliés à l'Université de Montréal reçoivent 30% des octrois et 26% vont à des récipiendaires affiliés à l'Université Laval. Mentionnons que quelques étudiants poursuivent leur formation à l'extérieur de la province.

Le choix des champs de recherche de cette étude est basé en partie sur celui des Troisièmes Journées génétiques organisées en mai dernier par le RMGA. La **figure 2** présente la distribution des octrois sélectionnés en fonction de ces champs de recherche. Notons que plusieurs projets (27% des octrois) sont reliés au domaine de la génétique et population, champ de recherche regroupant un grand nombre d'études épidémiologiques. De même, plusieurs récipiendaires consacrent leurs études à des maladies multifactorielles, maladies où l'aspect génétique est non négligeable, et reçoivent 25% des octrois en médecine génétique appliquée, tout comme les chercheurs œuvrant en oncogénétique. Les maladies monogéniques recueillent 12% des octrois et 9% vont à des études cliniques et cytogénétiques. Mentionnons qu'autant de projets sont reliés à des études fondamentales et cliniques, soit 38% des octrois pour chacune des méthodologies. Les recherches évaluatives et épidémiologiques représentent 9% et 7% des octrois respectivement (**figure 3**).

LA RECHERCHE EN MÉDECINE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE DANS LES CENTRES DE RECHERCHE DU FRSQ

Le soutien à l'infrastructure des centres a été, et demeure, une priorité pour le FRSQ. Il distribue annuellement près de 30 millions de dollars aux centres de recherche des CHU (Centres hospitaliers universitaires) et des CAU (Centres affiliés universitaires) pour accroître le rendement de la recherche au Québec. Ce budget octroyé aux centres par le FRSQ est établi en fonction des sommes recueillies par les centres auprès des divers organismes subventionnaires.

Selon nos données, les centres de recherche ont obtenu entre juillet 1998 et juin 2000, une moyenne annuelle de 6 701 101 \$ pour des études liées à la recherche en médecine génétique appliquée. Le **tableau 2** présente la liste de ces centres.

La **figure 4** décrit la répartition des cinq champs de recherche étudiés par les chercheurs des centres. Une grande proportion des octrois (30 %) reliés à la médecine

génétique appliquée sont consacrés aux maladies multifactorielles. Trois centres travaillent sur ce sujet (l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, l'IRCM et l'hôpital Douglas). Le centre de recherche Laval Robert-Giffard, quant à lui, s'intéresse à la génétique et à l'épidémiologie de la schizophrénie. D'autres centres, tels que le CHA de Québec et l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, travaillent également sur la génétique et population en accordant à ce champ 79 % et 71 % de leurs octrois reliés à la médecine génétique appliquée. Pour ce qui est de l'Institut Lady Davis, il oriente ses recherches principalement en oncogénétique. L'Hôpital Ste-Justine et le CHUM consacrent 52 % et 47 % de leurs octrois liés à la médecine génétique appliquée aux maladies monogéniques.

Tableau 2 Moyenne annuelle des bourses et des subventions obtenues entre 1998-2000* par les centres de recherche du FRSQ auprès d'organismes subventionnaires avec comités de pairs et consacrées à des projets liés à la recherche en médecine génétique appliquée

CENTRES DE RECHERCHE	Octrois liés à la recherche en médecine génétique**
CENTRES AFFILIÉS UNIVERSITAIRES (CAU)	
Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard	526 231 \$
Institut de recherches Lady Davis	351 901 \$
Hôpital Maisonneuve-Rosemont	217 230 \$
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal	171 869 \$
Institut de recherches cliniques de Montréal	156 749 \$
Hôpital Douglas	41 250 \$
Centres hospitaliers affiliés de Québec	32 275 \$
CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES (CHU)	
Centre universitaire de santé de McGill	2 740 595 \$
Centre hospitalier de l'Université de Montréal	1 136 656 \$
Hôpital Ste-Justine	690 460 \$
Centre hospitalier universitaire de Québec	635 884 \$
TOTAL	6 701 101 \$

* période entre le 01-07-98 et le 30-06-2000

** certaines données peuvent être manquantes

FIGURE 4

Répartition des octrois selon les champs de recherche liés au domaine de la médecine génétique appliquée dans les centres de recherche du FRSQ (6 701 101 \$)

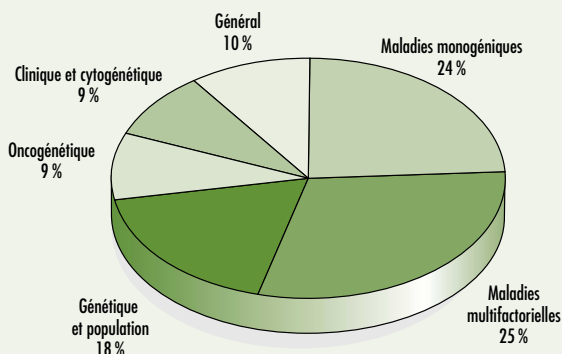


FIGURE 5

Orientation méthodologique des projets liés à la recherche en médecine génétique appliquée dans les centres de recherche du FRSQ (6 701 101 \$)

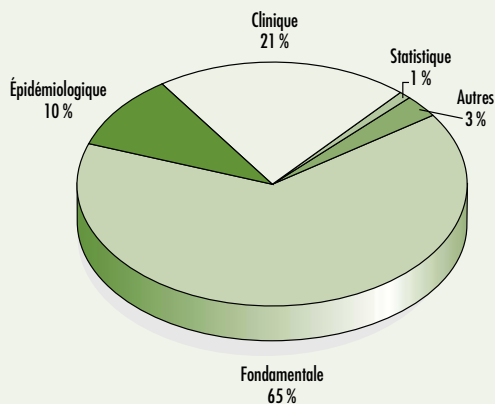
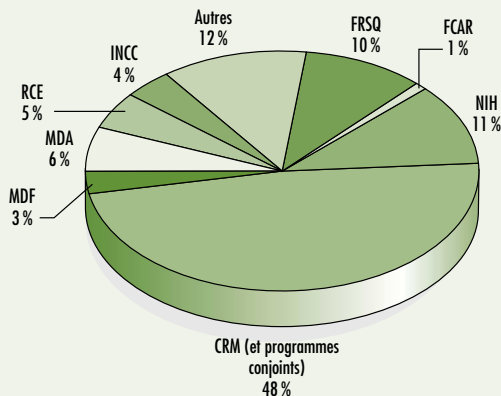


FIGURE 6

Répartition des octrois liés à la recherche en médecine génétique appliquée selon la source de financement dans les centres de recherche du FRSQ (6 701 101 \$)



La **figure 5** illustre la répartition des octrois sélectionnés pour cette étude selon l'orientation méthodologique des projets. La majorité des projets de recherche en médecine génétique appliquée sont de nature fondamentale. Trois des quatre CHU, soit l'Hôpital Ste-Justine, le CUSM et le CHUM ainsi que l'Hôpital Douglas, l'Hôpital du Sacré-Cœur et l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont regroupent des chercheurs effectuant des recherches fondamentales avec 36 % et 100 % des octrois liés au domaine. L'Institut Lady Davis et le CHUQ consacrent respectivement 54 % et 39 % de leurs octrois à la recherche clinique et 52 % des octrois en médecine génétique appliquée du centre de recherche Laval Robert-Giffard sont de nature épidémiologique.

En ce qui a trait aux organismes qui soutiennent financièrement la recherche en médecine génétique appliquée, le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) subventionne la majeure partie (48 % des octrois) de ces recherches (**figure 6**). Ainsi, la majorité des centres obtiennent leurs octrois de cet organisme, soit entre 30 % et 100 % des octrois liés à la médecine génétique appliquée. Un total de 10 % des octrois sélectionnés proviennent du FRSQ et les organismes tels que le *Muscular Dystrophy Association* (MDA), le Réseau des centres d'excellence du Canada (RCE), l'Institut national du cancer du Canada (INCC) et le *March of Dimes Foundation* (MDF) remettent respectivement 6 %, 5 %, 4 % et 3 % du total des octrois pour la recherche en médecine génétique appliquée. Au CHUM, 44 % des octrois proviennent du NIH (*National Institutes of Health*) et à l'Institut Lady Davis, 54 % proviennent du *United States Army Medical Research and Material Command*.

LES TROUBLES AFFECTIFS MAJEURS : POURQUOI ET COMMENT ?

par **Michelle Dubuc**, conseillère en communication scientifique, FRSQ

Les personnes souffrant de troubles affectifs majeurs voient leur vie personnelle, familiale et professionnelle considérablement perturbée. La prévalence de ces troubles, dont les plus fréquents sont la dépression majeure et le trouble bipolaire, n'a cessé d'augmenter depuis la fin de la deuxième guerre mondiale. De plus en plus d'adolescents reçoivent un diagnostic de dépression majeure et 50 % des cas de trouble bipolaire sont décelés avant l'âge de 20 ans. Une étude épidémiologique américaine récente révèle que près de 13 % des hommes et 21 % des femmes souffriront au cours de leur vie d'au moins un épisode de dépression majeure et que près de 1,6 % des hommes et des femmes seront frappés d'un trouble bipolaire. Bon nombre des personnes atteintes de trouble affectif grave ne consultent pas. De 12 à 20 % des individus traités ne guérissent jamais et ceux qui guérissent connaissent souvent des rechutes.

Devant cette situation alarmante, une équipe de chercheurs soutenue par le FRSQ depuis 1999-2000 tente de comprendre l'origine de ces troubles affectifs majeurs. Pourquoi et comment ces troubles se développent-ils ? Les réponses à cette question devraient permettre d'intervenir à temps afin de prévenir ces troubles graves. L'équipe multidisciplinaire est composée de 18 chercheurs provenant du Canada mais aussi de Suède, d'Allemagne, du Royaume-Uni et des États-Unis. Elle regroupe des cliniciens (psychiatres, pédopsychiatres, psychologues, etc.) et des spécialistes de tous horizons : génétique moléculaire et behaviorale, grossesse et accouchement, petite enfance, psychopathologie adulte, développement et statistiques. Les trois principaux chercheurs de l'équipe sont les docteurs Sheilagh Hodgins (coordonnatrice), du département de psychologie de l'Université de Montréal, Alex Schwartzman et Lisa Serbin, du département de psychologie de l'Université Concordia.

Dès la conception ?

« L'origine et le développement des troubles affectifs est une question très complexe devant laquelle on pourrait facilement se décourager, admet Sheilagh Hodgins. On sait encore très peu de choses sur ce sujet à part que le développement des troubles affectifs est le résultat d'une interaction entre des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Mais je crois qu'on trouvera éventuellement que ces troubles sont causés par quelques facteurs qui interviennent à des moments clés du développement. » L'équipe se propose justement de vérifier l'hypothèse suivant laquelle les troubles affectifs sont causés par différents facteurs qui, à des périodes précises du développement, influenceront l'apparition de ces troubles chez certains sous-groupes à risque. « Nous présumons qu'il y a plusieurs cheminement possibles qui mènent aux troubles affectifs graves et qu'il y a, en plus, des interactions entre les facteurs biologiques, psychologiques et psychosociaux. Il faut comprendre le processus, pas seulement les différents facteurs pris un à un mais comprendre comment ils interagissent. C'est seulement alors qu'on pourra intervenir pour interrompre le processus et éviter l'apparition de ces troubles graves et invalidants. »

Pour découvrir les trajectoires qui conduisent à l'apparition des troubles affectifs, l'équipe s'intéresse au développement des individus dès leur conception jusqu'à l'âge adulte. Ils puisent des données de quatre grandes études prospectives et

longitudinales, « de véritables mines d'or trop peu exploitées, révèle la docteure Hodgins. » La première (*The Concordia Risk Project*) compte 1 770 hommes et femmes nés en 1964, 1967 et 1970 et recrutés dans des écoles de Montréal situées dans des quartiers défavorisés. La seconde (*The Individual Development and Adjustment Project*) est conduite auprès de 710 hommes et 683 femmes nés entre 1954 et 1956 dans une ville de Suède. La troisième (*The Early Development of Psychopathology Study*) est une étude allemande comprenant un échantillon représentatif de la population adolescente (3021 garçons et filles) de la ville de Munich qui avait entre 14 et 17 ans lors du recrutement. Enfin, l'équipe coordonnée par la docteure Hodgins a elle-même mis sur pied en 1994 une étude (L'Étude montréalaise sur le développement des enfants à haut risque pour les troubles affectifs majeurs) dans laquelle sont suivis des enfants à risque, c'est-à-dire dont les parents souffrent de trouble bipolaire, et des enfants de parents sans troubles mentaux.

Les enfants de parents atteints : attention, risque élevé !

La moitié des enfants dont les parents souffrent de dépression majeure ou de trouble bipolaire manifestent différentes formes de troubles mentaux durant l'enfance et des troubles affectifs majeurs à l'âge adulte. On sait que l'hérédité augmente le risque pour les enfants de parents atteints de trouble bipolaire et de dépression majeure d'en souffrir. Pour le trouble bipolaire, le facteur héréditaire est particulièrement fort. Mais quels sont les autres facteurs qui interviennent et suivant quel mécanisme ? Grâce aux données déjà disponibles de l'étude montréalaise mise sur pied par l'équipe, les chercheurs ont montré qu'un plus grand nombre d'enfants de mères atteintes de trouble bipolaire avaient connu des complications obstétriques (c'est-à-dire

photo : Ginette Latreille

se déroulant lors de la grossesse, de l'accouchement ou de la période périnatale), et ce plus particulièrement en début de grossesse. Il ressort que ce n'est pas tant le type de complications qui importe mais bien la période au cours de laquelle elles apparaissent.

« On sait que le stress maternel peut, selon le moment où il survient, ralentir le développement du cerveau du fœtus et provoquer des anomalies, explique la docteure Hodgins. Chez l'animal, des stress comparables ont causé une hypersensibilité au stress chez la progéniture. Ces anomalies résulteraient au moins en partie de la toxicité du cortisol sécrété par la mère lorsqu'elle subit un stress. » De plus, l'équipe a

découvert que 30% des enfants âgés de 5 à 12 ans manifestaient des problèmes de comportement par comparaison à 8% du groupe témoin. Ces complications obstétriques de même que les troubles de comportements durant l'enfance correspondent-ils aux premiers des facteurs qui prédisposent l'individu à développer un trouble affectif plus tard à l'âge adulte? « C'est encore trop tôt pour le savoir. Nous aurons la réponse lorsque ces personnes auront atteint l'âge adulte. »

Par ailleurs, l'équipe étudie une série d'autres facteurs susceptibles d'influencer le développement des troubles affectifs majeurs chez les enfants à risque élevé. Ils testent l'hypothèse (voir figure) selon

laquelle les troubles affectifs se développeraient à la suite de l'interaction des facteurs suivants: 1) une vulnérabilité héréditaire, 2) une vulnérabilité du système nerveux résultant des complications obstétriques, 3) un environnement stressant (chronique et aigu), 4) des apprentissages directs et par *modeling* de stratégies inadéquates pour faire face au stress, et 5) la création par le sujet lui-même d'un environnement stressant. Outre les complications obstétriques, les chercheurs examineront donc l'environnement familial, la psychologie des parents, les stratégies éducatives des parents, le type d'encadrement et de relation que les parents entretiennent avec leurs enfants.



Figure: Une hypothèse sur l'origine des troubles affectifs que tentera de vérifier l'équipe

Sensibiliser les cliniciens

Un volet important des travaux de l'équipe consiste à collaborer avec les cliniciens, à communiquer les résultats de leurs recherches et à les sensibiliser au risque élevé que courent les enfants des personnes atteintes de troubles affectifs majeurs. Ainsi, une étude à laquelle la docteure Hodgins a participé a démontré que les fils de femmes sans maladie mentale mais qui fumaient durant la grossesse présentaient un risque deux fois plus élevé de commettre un crime violent ou des crimes à répétition lors de l'adolescence. Récemment, l'examen des données de l'Étude montréalaise sur le développement des enfants à risque élevé pour les troubles affectifs majeurs a révélé que les mères souffrant de trouble bipolaire étaient

plus nombreuses à fumer que celles sans troubles mentaux et que leurs garçons avaient plus souvent des troubles de conduite. « Il faut dire aux femmes enceintes de cesser de fumer. Les cliniciens nous disent souvent que les résultats de nos travaux ne sont pas applicables en pratique, s'exclame la docteure Hodgins. En voilà un qui peut être mis en pratique dès maintenant. »

Les chercheurs ont récemment organisé un colloque destiné aux cliniciens qui soignent des personnes atteintes de troubles affectifs graves. Le but était de les sensibiliser aux risques encourus par les enfants de ces patients, un événement qui a connu un grand succès et auquel les cliniciens sont venus en grand nombre. « On sait que ce

sont les interventions précoces, réalisées dès l'apparition des symptômes, qui sont les plus efficaces, rappelle la docteure Hodgins. »

Petit à petit, ces grandes études longitudinales livreront leurs secrets et fourniront les réponses à la question complexe de l'origine des troubles affectifs. L'équipe pourra alors développer des programmes de prévention et en évaluer l'efficacité. « En attendant, il faut être patient, les réponses seront connues si nous poursuivons nos travaux avec intelligence et rigueur. »

Pour information :
Sheilagh Hodgins, Ph.D.
 Tél. (514) 343-7875
sheilagh.hodgins@umontreal.ca



Quelques-uns des membres de l'équipe. De gauche à droite : Dr Lisa Serbin (Université Concordia), Dr Alex Schwartzman (Université Concordia), Dr Roselind Lieb (Max Planck Institute for Psychiatry, Munich), Dr Thalia Eley (Institute of Psychiatry, Londres), Dr William Beardslee (Psychiatrie, Université Harvard), Dr Gabrielle Carlson (State University of New York, Stony), Dr Odette Bernazzani (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), Dr Sheilagh Hodgins (Université de Montréal), Joelle Chevrier (secrétaire, Université de Montréal), Dr Richard Rende (Brown University, Rhode Island), Mark Ellenbogen (étudiant).

Le Fonds de la recherche en santé du Québec est institué en vertu de la loi sur le ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie

Institution.	15.16 Sont institués les organismes suivants: 1° le «Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche»; 2° le «Fonds de la recherche en santé du Québec».	Règlements.	15.35 Un Fonds peut adopter des règlements concernant: 1° la forme et le contenu des demandes d'aide financière, les renseignements qu'elles doivent contenir et les documents qui doivent les accompagner; 2° les modalités et les critères d'évaluation des demandes d'aide financière; 3° les barèmes et les limites de son aide financière.
Corporations.	15.17 Les Fonds sont des corporations.	Approbation.	Un règlement adopté en vertu du paragraphe 3° du premier alinéa est soumis à l'approbation du gouvernement.
Administration.	15.20 Chaque Fonds est administré par un conseil d'administration formé d'au plus 14 membres, dont un président et un directeur général, nommés par le gouvernement.	Entrée en vigueur.	Un règlement adopté en vertu du présent article entre en vigueur le dixième jour qui suit celui de sa publication à la <i>Gazette officielle du Québec</i> ou à toute date ultérieure qu'il indique.
Observateurs.	Le gouvernement peut nommer des observateurs auprès de chaque Fonds. Ces observateurs participent aux réunions du Fonds sans droit de vote.	Comités.	15.36 Un Fonds peut former des comités chargés d'apprécier les demandes d'aide financière qui lui sont adressées.
Vice-président.	15.21 Les membres du conseil d'administration désignent parmi eux un vice-président. En cas d'absence ou d'incapacité d'agir temporaire du président, le vice-président exerce les fonctions.	Allocation de présence.	Les membres de ces comités ne sont pas rémunérés; ils ont toutefois droit, dans la mesure prévue par règlement du gouvernement et sur présentation des pièces justificatives, à une allocation de présence et au remboursement des frais raisonnables engagés par eux dans l'exercice de leurs fonctions.
Durée du mandat.	15.22 Le président et le directeur général sont nommés pour au plus cinq ans.	Exception.	Toutefois, les membres des comités provenant des ministères et des organismes publics n'ont pas droit à une allocation de présence.
Durée du mandat.	Les autres membres sont nommés pour au plus trois ans; cependant, deux membres du premier conseil d'administration sont nommés pour deux ans et deux autres pour un an.	Entente.	15.37 Un Fonds peut, conformément à la loi, conclure une entente avec un gouvernement autre que celui du Québec, l'un de ses ministères, une organisation internationale ou un organisme de ce gouvernement ou de cette organisation, en vue de l'exécution de ses fonctions.
Fonctions continuées.	15.23 À la fin de leur mandat, les membres du conseil d'administration demeurent en fonction jusqu'à ce qu'ils soient remplacés ou nommés de nouveau.	Régie interne.	15.38 Un Fonds peut adopter un règlement de régie interne.
Renouvellement.	Le mandat du président et de ses autres membres ne peut être renouvelé consécutivement qu'une seule fois. Le mandat du directeur général est renouvelable.	Fonctions.	15.39 En plus d'exercer les fonctions prévues à la présente section, un Fonds met en oeuvre les programmes d'aide financière qui lui sont confiés par une autre loi ou, avec l'autorisation du gouvernement et aux conditions que ce dernier détermine, les programmes d'aide financière qui lui sont confiés par un ministère ou par un organisme public. Le Fonds exerce alors ses fonctions conformément à la présente sous-section, en autant que faire se peut.
Vacance.	15.24 Toute vacance survenant en cours de mandat est comblée selon le mode de nomination prévu à l'article 15.20.	Autorisation.	15.40 Un Fonds ne peut, sans l'autorisation du gouvernement: 1° contracter un emprunt qui porte au-delà du montant déterminé par le gouvernement le total de ses emprunts en cours non encore remboursés; 2° conclure un contrat pour une durée et pour un montant supérieurs à ceux que le gouvernement détermine.
Absence.	Constitue une vacance l'absence d'un nombre de réunions déterminé par le règlement de régie interne de chaque Fonds, dans les cas et circonstances qu'il indique.	Acquisition d'immeuble.	Un Fonds ne peut acquérir un immeuble.
Fonctions du président.	15.25 Le président préside les réunions du conseil d'administration et exerce les autres fonctions que lui assigne le règlement de régie interne du Fonds.	Acceptation de dons, legs ou contributions.	15.41 Dans la poursuite de ses objectifs, un Fonds peut avec l'autorisation du ministre, conclure des ententes ou accords avec toute personne, société ou organisme aux fins de recevoir ou d'accepter des dons, legs, subventions ou autres contributions.
Cumul des fonctions.	Le directeur général administre le Fonds et en dirige le personnel. Sur décision du gouvernement, les fonctions du président et du directeur général peuvent être cumulées par la même personne.	Pouvoirs du gouvernement.	15.42 Le gouvernement peut, aux conditions qu'il détermine: 1° garantir tout emprunt d'un Fonds, ainsi que l'exécution de toute obligation de ce dernier; 2° autoriser le ministre des Finances à avancer à un Fonds tout montant jugé nécessaire pour l'exercice de ses fonctions.
Directeur général.	Le directeur général exerce ses fonctions à plein temps.	Fonds consolidé du revenu.	Les sommes que le gouvernement peut être appelé à payer en vertu de ces garanties ou à avancer à un Fonds sont prises sur le fonds consolidé du revenu.
Rémunération.	Le gouvernement fixe la rémunération, les avantages sociaux et les autres conditions de travail du président et du directeur général.	Signatures.	15.43 Aucun acte, document ou écrit n'engage un Fonds s'il n'est signé par son président, son directeur général ou un membre de son personnel mais, dans le cas de ce dernier, uniquement dans la mesure déterminée par règlement du Fonds.
Allocation de présence.	15.26 Les membres autres que le président et le directeur général ne sont pas rémunérés. Toutefois, ils ont droit, dans la mesure prévue par règlement du gouvernement et sur présentation des pièces justificatives, au remboursement des frais raisonnables engagés par eux dans l'exercice de leur fonction et à une allocation de présence.	Appareil automatique.	Un Fonds peut permettre, par règlement, aux conditions et sur les documents qu'il détermine, qu'une signature requise soit apposée au moyen d'un appareil automatique ou qu'un fac-similé d'une signature soit gravé, lithographié ou imprimé. Toutefois, le fac-similé n'a la même valeur que la signature elle-même que si le document est contresigné par une personne autorisée par le président du Fonds.
Conflit d'intérêt.	15.27 Le directeur général ne peut, sous peine de déchéance de sa charge, avoir un intérêt direct ou indirect dans une entreprise qui met en conflit son intérêt personnel et celui du Fonds. Toutefois, cette déchéance n'a pas lieu si un tel intérêt lui échoit par succession ou par donation, à condition qu'il y renonce ou en dispose avec diligence.	Entrée en vigueur du règlement.	Un règlement adopté en vertu du présent article entre en vigueur le dixième jour qui suit celui de sa publication à la <i>Gazette officielle du Québec</i> ou à toute date ultérieure qu'il indique.
Conflit d'intérêt.	Tout autre membre du conseil d'administration ayant un intérêt dans une telle entreprise doit, sous peine de déchéance de sa charge, le révéler par écrit au directeur général et s'abstenir de participer à toute délibération et à toute décision concernant cette entreprise.	Authenticité de documents.	15.44 Un document ou une copie d'un document provenant d'un Fonds ou faisant partie de ses archives, signé ou certifiée conforme par une personne visée dans l'article 15.43, est authentique.
Lieu des séances.	15.28 Chaque Fonds peut établir des bureaux aux endroits qu'il détermine et il peut tenir ses séances à tout endroit du Québec.	Exercice financier.	15.45 L'exercice financier du Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche se termine le 31 mai de chaque année.
Quorum.	Le quorum aux séances du conseil d'administration est de plus de la moitié des membres du conseil d'administration du Fonds.	Exercice financier.	L'exercice financier du Fonds de la recherche en santé du Québec se termine le 31 mars de chaque année.
Voix prépondérante.	En cas de partage, le président a voix prépondérante.	Rapport d'activités.	15.46 Le Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche doit remettre au ministre, au plus tard le 30 septembre de chaque année, un rapport de leurs activités pour l'exercice financier précédent.
Décision du conseil d'administration.	15.29 Une décision signée par tous les membres du conseil d'administration d'un Fonds a la même valeur que si elle avait été prise en séance ordinaire.	Rapport d'activités.	Le Fonds de la recherche en santé du Québec doit remettre au ministre, au plus tard le 31 juillet de chaque année, un rapport de ses activités pour l'exercice financier précédent.
Nomination et rémunération.	15.30 Les membres du personnel d'un Fonds sont nommés et rémunérés selon les effectifs, normes et barèmes établis par règlement du Fonds.	Contenu.	Ce rapport doit aussi contenir tous les renseignements que le ministre peut prescrire.
Règlement.	Ce règlement peut de plus déterminer les avantages sociaux et les autres conditions de travail auxquelles ils ont droit, et les assujettir au deuxième alinéa de l'article 15.27.	Dépôt.	15.47 Le ministre d'un Fonds dépose le rapport annuel du Fonds à l'Assemblée nationale dans les 30 jours de sa réception si l'Assemblée est en session ou, si elle ne siège pas, dans les 30 jours de l'ouverture de la session suivante ou de la reprise de ses travaux.
Entrée en vigueur.	Ce règlement entre en vigueur, à la suite de son approbation par le gouvernement, à la date de sa publication à la <i>Gazette officielle du Québec</i> ou à toute date ultérieure qu'il indique.	Vérification.	15.48 Les livres et comptes des Fonds sont vérifiés chaque année par le vérificateur général et, en outre, chaque fois que le décreète le gouvernement.
Fonds pour la formation de chercheurs.	15.31 Le Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche a pour fonctions: 1° de promouvoir ou d'aider financièrement la recherche qui s'effectue dans les établissements d'enseignement post-secondaire; 2° de promouvoir ou d'aider financièrement, conformément au plan de ses activités prévu à l'article 15.33, les travaux de chercheurs non rattachés à un établissement d'enseignement post-secondaire; 3° de promouvoir ou d'aider financièrement la diffusion des connaissances dans tous les domaines de la recherche; 4° de promouvoir ou d'aider financièrement la formation de chercheurs en octroyant des bourses d'excellence aux étudiants de 2e et 3e cycles universitaires, aux personnes qui effectuent des recherches post-doctorales, à celles qui désirent réintégrer les circuits de la recherche ainsi que des bourses de perfectionnement.	Rapport.	Le rapport du vérificateur doit accompagner le rapport annuel de chaque Fonds.
Fonds de la recherche en santé.	15.32 Le Fonds de la recherche en santé du Québec a pour fonctions de promouvoir ou d'aider financièrement la recherche, la formation et le perfectionnement de chercheurs dans le domaine de la santé.	Infraction et peine.	15.49 Quiconque donne une information fautive ou trompeuse en vue d'obtenir ou de faire obtenir une aide financière prévue par la présente loi commet une infraction et est passible d'une amende d'au plus 5 000 \$.
Plan triennal d'activités.	15.33 Un Fonds doit, chaque année, à la date que le ministre responsable fixe, lui transmettre un plan triennal de ses activités. Ce plan doit tenir compte des directives que le ministre responsable peut, le cas échéant, donner au Fonds sur ses objectifs et ses orientations. Ces directives sont préparées par le ministre en collaboration avec le ministre de l'Enseignement supérieur et de la Science.	Partie à l'infraction.	15.50 Lorsqu'une corporation commet une infraction à l'article 15.49, un administrateur ou un représentant de cette corporation qui avait connaissance de l'infraction est réputé être partie à l'infraction et est passible d'une amende d'au plus 5 000 \$, à moins qu'il n'établisse à la satisfaction du tribunal qu'il n'a pas acquiescé à la commission de cette infraction.
Programmes d'aide.	Pour la première année, le plan indique séparément les montants prévus pour les dépenses d'administration du Fonds et les montants prévus pour chacun de ses programmes d'aide financière. Le plan est accompagné des prévisions budgétaires pour les deux années subséquentes.	Poursuite.	15.51 Une poursuite en vertu des articles 15.49 ou 15.50 est intentée par le Procureur général ou par toute personne qu'il autorise généralement ou spécialement à cette fin.
Approbation.	Le plan est soumis à l'approbation du gouvernement, sur la recommandation du ministre préparée en collaboration avec le ministre de l'Enseignement supérieur et de la Science.	Déclaration de culpabilité.	15.52 Quiconque est déclaré coupable d'une infraction aux articles 15.49 ou 15.50 ou d'une infraction à l'article 380 du Code criminel (Lois révisées du Canada (1985), chapitre C-46) relativement à une aide financière visée à la présente loi ne peut, à moins qu'il n'en ait obtenu pardon, obtenir une aide financière en vertu de la présente loi pendant une période de deux ans après cette déclaration.
Dépôt.	Le plan est déposé à l'Assemblée nationale dans les 15 jours de son approbation par le gouvernement si l'Assemblée est en session ou, si elle ne siège pas, dans les 15 jours de l'ouverture de la session suivante ou de la reprise de ses travaux.		18. La Loi favorisant le développement scientifique et technologique du Québec (L.R.Q., chapitre D-9.1) est abrogée.
Subventions et bourses.	15.34 Un Fonds peut accorder, dans le cadre de son plan d'activités approuvé par le gouvernement et aux conditions qu'il détermine, une aide financière au moyen de subventions et de bourses.		
Aide financière.	Il peut pareillement accorder une aide financière suivant tout autre moyen autorisé par le gouvernement.		