

## MEDNIK : un nouveau syndrome découvert au Québec

Une maladie unique au monde vient d'être identifiée au Québec sous le nom de MEDNIK.

Elle est d'origine génétique et elle s'est développée dans la région de Kamouraska.

« C'est une découverte intéressante bien sûr mais cela témoigne des nouvelles possibilités offertes par l'exploration génétique » affirme le Dr Patrick Cossette, chercheur au CRCHUM et directeur de l'équipe canadienne ayant collaboré à cette étude.

➔ Par Liliane Besner

### L'EFFET FONDATEUR

Ce syndrome regroupe une constellation d'atteintes très sévères. Les personnes touchées présentent une déficience intellectuelle profonde, une surdité, des troubles moteurs cérébraux, des problèmes intestinaux graves et une peau écaillée et épaissie. La sévérité de ces symptômes explique plusieurs décès survenant dans les deux premières années de vie. Mais certains survivent plus longtemps, comme Étienne Michaud, 15 ans, le doyen des huit autres cas de syndrome MEDNIK recensés jusqu'ici.

La mutation génétique responsable de ces dérèglements a été retracée dans la région du Bas-Saint-Laurent dans cinq familles ayant des ancêtres communs arrivés de France entre 1608 et 1759. Comme la maladie est récessive, le gène muté a sans doute pu se transmettre de génération en génération en raison du pool génétique clos des colons fondateurs. On peut donc classer le syndrome MEDNIK parmi les maladies issues de l'effet fondateur. Mais il demeure rare et il semble pour le moment circonscrit aux descendants originaires de la population de Kamouraska.

### POUR FAIRE DES CHOIX ÉCLAIRÉS

Étant donné le mode de transmission de type récessif, il faut obligatoirement que les deux parents soient porteurs de la mutation et que les deux copies anormales du gène soient présentes en même temps au moment de la fécondation. Lorsque les deux parents sont porteurs, il y a une probabilité sur quatre qu'ils conçoivent un enfant qui sera atteint du syndrome MEDNIK. « Les familles identifiées à risque pourront désormais faire des tests de dépistage pour savoir si elles

sont porteuses ou non, et si tel est le cas, elles pourront vérifier par l'amniocentèse si le futur bébé est atteint du syndrome » se réjouit le Dr Cossette.

Julie Leclerc-Michaud, mère d'Étienne, aurait aimé pouvoir bénéficier d'un tel suivi de grossesse après la naissance de son fils aîné atteint de graves symptômes considérés alors comme « un accident de la nature ». Ses deux autres enfants, nés par la suite, sont heureusement en bonne santé mais il a fallu attendre l'accouchement pour qu'elle soit rassurée. Elle est maintenant heureuse pour son plus jeune fils, sa fille, sa nièce et ses neveux qui pourront à l'avenir fonder une famille avec plus d'assurance grâce au dépistage génétique. « Ces jeunes ne s'en remettront pas au seul hasard pour éviter de mettre au monde un enfant très sévèrement atteint », résume-t-elle.

### POUR COMPRENDRE D'AUTRES MALADIES

En plus de permettre de limiter le nombre de personnes atteintes, cette découverte pourrait éventuellement s'avérer une clé importante de la compréhension de la déficience intellectuelle et de la surdité. Le gène fautif est le gène AP1S1 qui a normalement pour fonction de commander le transport de plusieurs protéines nécessaires à l'organisation et au développement des cel-

lules; il est d'un apport essentiel à la formation et la survie des embryons. Lorsque ce gène est altéré, cela entraîne une désorganisation du fonctionnement moléculaire, d'où une altération du développement normal de divers réseaux de neurones affectant la moelle épinière, l'oreille interne, le cerveau ou la peau des patients atteints du syndrome MEDNIK.

En inactivant le gène AP1S1 chez le modèle-animal vivant du poisson-zèbre, on a constaté que cela induisait le développement anormal de la moelle épinière ainsi que des malformations



Dr Patrick Cossette

# KneeKG, une invention qui relève du génie... biomédical !

« Le genou est une articulation complexe et si instable qu'on croirait qu'elle a été inventée un vendredi après-midi ! » ironise Jacques de Guise, chercheur au CRCHUM et directeur du laboratoire de recherche en imagerie et orthopédie (LIO), professeur à l'École de technologie supérieure et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en imagerie 3D et ingénierie biomédicale. Pas étonnant qu'elle subisse de nombreuses blessures. C'est 70 % des athlètes blessés au genou, skieurs, marathoniens, hockeyeurs, qui ne retrouvent pas leur biomécanique d'origine, leur « signature » qui leur permettrait de reprendre pleinement leur activité.

➔ Par Monique Guillbault

## POSER LE BON DIAGNOSTIC

Le défi pour le professionnel de la santé est de réduire le temps actuellement requis pour poser le bon diagnostic précis afin d'optimiser le rétablissement. Voilà qu'une nouvelle technique d'évaluation du genou révolutionnaire, le KneeKG, considérée par le Fonds de la recherche en santé du Québec comme l'une des quinze percées scientifiques les plus prometteuses de 2008, a été mise au point par l'équipe de Jacques de Guise. Ce dispositif est novateur par son aspect dynamique : il permet l'analyse en 3D, en temps réel, des fonctions du genou en mouvement et en charge. Ce que ne permet pas les rayons X ni la résonance magnétique.

Le KneeKG ne remplace pas ces deux techniques, mais donne des informations nouvelles qui portent sur la fonction du genou et qui permettent aux cliniciens de mieux prévenir, détecter et

traiter des pathologies comme l'arthrose, les tendinites ou les blessures ligamentaires ou méniscales. « L'outil aide le clinicien dans son diagnostic, indique Jacques de Guise, ce qui permet d'établir un plan de traitement ou de réadaptation plus efficace, de suivre l'évolution du problème et du traitement ». Un bon diagnostic permet aussi de mieux diriger les patients vers le bon traitement, le professionnel de la santé le plus adéquat pour ce traitement et ce, au bon moment. Cet appareil pourrait même, parce qu'il permet la prise en charge de l'articulation, retarder ou éviter le recours à la chirurgie trop rapidement.

## AU SERVICE DES BABY BOOMERS ET LEURS PETITS-ENFANTS

Le KneeKG, pour Knee Kinematic Graphic, (ou GCG pour Graphie de la Cinématique du Genou) est un peu l'électrocardiogramme du genou, comme son abréviation l'évoque d'ailleurs. Il s'agit d'un

harnais bardé de capteurs de mouvement électromagnétiques. Une fois fixé au tibia et au fémur, il permet de décortiquer avec précision la mécanique articulaire du genou dans tous ses axes, pendant que le patient marche sur un tapis roulant ou fait des mouvements d'accroupissement. Les défis posés par ce genre d'analyse ont été relevés haut la main par l'équipe de Jacques de Guise qui a réussi à mettre au point un outil clinique valide, précis et reproductible.

Cette invention arrive à point aussi pour les baby boomers qui désirent rester actifs le plus longtemps possible mais qui souvent doivent se composer avec des genoux qui font défaut. Sans oublier leurs petits-enfants qui font de plus en plus d'activités sportives et chez qui les blessures aux genoux sont fréquentes.

Enfin, une meilleure prise en charge des patients signifie une diminution des coûts sociaux en évitant l'aggravation de la maladie ou la blessure, des traitements interminables et des chirurgies dispendieuses, de longues convalescences et des invalidités permanentes. Cela permet aussi un retour au travail ou à l'entraînement plus rapidement.

**Cet appareil pourrait même, parce qu'il permet la prise en charge de l'articulation, retarder ou éviter le recours à la chirurgie trop rapidement.**

## UNE COMMERCIALISATION MONDIALE

Le coût de développement du KneeKG sur une dizaine d'années, plus de un million de dollars, a été financé par la Fondation canadienne pour l'innovation, le ministère de

l'Éducation du Québec, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG) du Canada, le Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies (FRQNT), Valorisation Recherche Québec (VRQ) et le programme des Chaires de recherche du Canada.

La Clinique Emovi de Laval, qui détient la licence exclusive de commercialisation du KneeKG, entreprend une commercialisation mondiale en 2009, au Canada, aux États-Unis et en Europe.



Jacques de Guise

# L'énigme du diabète lié à la fibrose kystique

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique mortelle qu'on ne peut encore guérir mais grâce au développement de programmes de traitement étendus, l'espérance de vie des personnes atteintes de FK est passée de l'âge de quatre ans dans les années 1960 à environ celui de 40 ans en 2009. La mauvaise nouvelle est que cette longévité relative peut avoir un prix élevé : 20 % à 40 % des personnes souffrant de FK développent un diabète lié à la fibrose kystique (DLFK) et comporte un risque six fois plus élevé de morbidité et de mortalité.

➔ Par Monique Guilbault et Richard Ashby

## FORME UNIQUE DE DIABÈTE

Le DLFK est une forme de diabète spécifique à la FK et qui manifeste certains aspects communs aux deux types de diabète rencontrés dans la population non atteinte de FK (c.-à-d. production insuffisante d'insuline aussi bien que insulino-résistance). Le diabète, et l'hyperglycémie (taux élevé de sucre sanguin) qui le précède, accélèrent la détérioration des poumons sur une période allant jusqu'à deux ans avant le diagnostic. Ici réside un énorme problème : si ce diabète n'est pas décelé à un stade précoce, on manque l'occasion d'un traitement qui pourrait retarder l'apparition du DLFK et ainsi empêcher une meilleure prise en charge de ses conséquences.

Cependant, les secours s'en viennent. Grâce à une subvention de 900 000 \$ de la Fondation canadienne de la fibrose kystique, le Dr Yves Berthiaume, chercheur du CRCHUM et membre du service de pneumologie du CHUM et de la clinique de FK, a rassemblé une équipe multidisciplinaire de spécialistes pour mener une étude de trois ans sur les causes et les conséquences du DLFK ainsi que sur les méthodes actuelles de dépistage.

## IDENTIFIER LES CAUSES

Ce programme de recherche est le premier de la sorte au Canada à adopter une approche multidisciplinaire au DLFK. L'équipe du Dr Berthiaume se compose d'endocrinologues, de nutritionnistes, d'immunologues, de physiologues et de médecins qui traitent des personnes atteintes de FK. Elle comprend aussi des experts en gestion de soins de santé. « Notre but, dit le Dr Berthiaume, est de rechercher les causes et les conséquences du DLFK ainsi que d'évaluer les méthodes actuelles de dépistage. Une équipe de cette envergure nous permettra d'établir un programme de recherche innovateur et complet. »

Jusqu'à récemment, on croyait que le DLFK était le résultat des dommages causés par la fibrose kystique elle-même. Plusieurs scientifiques croyaient que la sécrétion insuffisante d'insuline pour contrôler la glycémie était le résultat des lésions pancréatiques engendrées par la maladie. Le Dr Berthiaume et d'autres chercheurs n'en sont pas si sûrs. Ils émettent l'hypothèse que le DLFK peut résulter du trouble génétique récessif qui est lui-même responsable de la FK. Outre les études

de laboratoire, l'équipe du Dr Berthiaume s'appuiera sur une cohorte unique d'environ 170 personnes atteintes de FK constituée par un membre de l'équipe, le Dr Rémi Rabas-Lhoret. Cette cohorte permettra d'étudier l'évolution de la maladie au fil du temps. « Si nous pouvons avoir une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents du DLFK aussi bien que de ses conséquences, explique le Dr Berthiaume, nous pouvons alors diriger notre attention vers la mise au point de méthodes de traitement plus efficaces ».

## PROGRAMMES DE TRAITEMENT EFFICACES

Cependant, comme mentionné ci-dessus, de meilleurs programmes de traitement dépendent de méthodes de dépistage plus perfectionnées. « Les choses étant comme elles sont, remarque le Dr Berthiaume, les procédures de dépistage peuvent varier considérablement d'un site à l'autre. En effet, dans certains cas, les cliniques de FK envoient les malades à des cliniques de diabète et inversement, ce qui entraîne des résultats variables. En outre, de nombreuses personnes atteintes de FK ne veulent tout simplement pas savoir si elles souffrent de diabète et donc ne

font pas les efforts nécessaires pour la détection. Également, la vérification a souvent lieu lorsque les malades souffrent d'autres infections, soit parce qu'ils ignorent la présence d'autres infections, soit qu'ils n'informent pas le professionnel de la santé qui réalise les tests. Dans ces cas, les résultats de ceux-ci sont trompeurs, quand ils ne sont pas totalement inutiles.

Dans le but de mettre au point un programme de dépistage optimal, l'équipe du Dr Berthiaume mènera des entrevues avec des patients et des professionnels de la santé dans six cliniques de FK de la province de Québec durant les trois prochaines années. Les résultats de ces entrevues serviront de base à l'établissement d'un consensus avec les professionnels de la santé sur un programme de dépistage standardisé et efficace.

**Notre but, dit le Dr Berthiaume, est de rechercher les causes et les conséquences du DLFK ainsi que d'évaluer les méthodes actuelles de dépistage.**

Les efforts de ce programme de recherche visent à établir ou à ouvrir la voie pour le développement de nouveaux programmes de traitement pour le DLFK. « En restant réalistes, conclut le Dr Berthiaume, nous nous attendons à franchir une étape importante vers le contrôle et la prise en charge du DLFK, et ce faisant, supprimer un obstacle majeur à l'amélioration de la qualité de vie de personnes qui doivent déjà composer avec des obstacles considérables ». ■



Dr Yves Berthiaume et les membres de l'équipe

# Le cancer de la prostate : vers une signature moléculaire ?

Faut-il ou non traiter le cancer de la prostate dès son apparition ? Et si oui, à quel moment et de quelle façon ?

Cette question épineuse se pose quotidiennement dans les cabinets des spécialistes. Comment évaluer objectivement le risque que le cancer évolue afin de proposer les traitements appropriés ? Voilà ce qu'aimerait élucider Dr Fred Saad, titulaire de la Chaire en cancer de la prostate de l'Université de Montréal. Dans le cadre des initiatives appuyées par l'Institut de recherche Terry Fox, il dirige le projet-pilote visant à évaluer les biomarqueurs les plus prometteurs pour éclairer ces enjeux de taille pour les patients et les cliniciens.

➔ Par Liliane Besner

## TRAITER OU PAS ?

Chez les hommes, le cancer de la prostate est le type de cancer le plus répandu : c'est la troisième cause de mortalité dans cette population. En 2008, 24 700 nouveaux cas ont été diagnostiqués au Canada. Les programmes de dépistage précoce combinant le toucher rectal et la mesure du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) dans le sang ont presque triplé le nombre de cancers « non significatifs » détectés, c'est-à-dire des cancers à faible niveau de risque de développer éventuellement des métastases.

En effet, certains de ces cancers se développent très lentement et ils peuvent être présents pendant de nombreuses années chez un patient sans avoir d'effet sur sa santé ni d'impact sur son espérance de vie, d'où l'importance de ne pas intervenir inutilement avec des traitements agressifs. En même temps, on ne doit pas laisser en plan d'autres cancers susceptibles d'évoluer vers des stades incurables où ils devraient être traités de façon urgente. Comment faire pour départager les uns des autres ?

## IDENTIFIER DES BIOMARQUEURS

Actuellement, pour dépister ces cancers, on utilise le test d'APS, le toucher rectal puis les biopsies. Le projet-pilote du Dr Saad a pour objectif

➔ Suite de la page 1

diverses. Par ailleurs, lorsqu'on injectait le gène humain normal AP1S1, les défauts de développements n'apparaissaient pas, ce qui n'était pas le cas avec la version mutée du gène humain AP1S1.

Selon le Dr Cossette, cela ouvre des perspectives intéressantes pour la compréhension du rôle des divers complexes de gènes AP1 qui pourraient éventuellement être en cause dans la déficience intellectuelle, la surdité ou des maladies neurocutanées par exemple. « C'est vraiment fascinant de réaliser la quantité d'énigmes toujours enfouies dans les phénotypes » résume-t-il avec enthousiasme et humilité à la fois.

Cette recherche a été financée par les organismes suivants : Réseau canadien sur les maladies génétiques, Instituts de recherche en santé du Canada, Fonds de la recherche en santé du Québec, Génome Canada, Génome Québec. ■

d'identifier un ensemble unique de biomarqueurs moléculaires susceptibles de renseigner les cliniciens sur l'évolution probable du cancer de chacun de leurs patients. « On mise sur l'hypothèse que chaque cancer déposé porte une signature moléculaire spécifique qui nous renseignerait immédiatement sur son risque de progression et sur la pertinence de le traiter ou non » explique le Dr Saad. Il faut qu'on module nos traitements en fonction du profil évolutif du cancer, de l'espérance de vie du patient et de l'efficacité attendue des interventions, d'où la grande pertinence d'éventuels biomarqueurs ».

## INITIATIVE TERRY FOX

Le Dr Saad co-dirige l'axe Cancer du CRCHUM, il est aussi un chef de file de la recherche clinique sur les nouvelles avenues thérapeutiques pour les cancers agressifs (thérapie génique, vaccins, chimiothérapie innovatrice, anticorps monoclonaux ciblés). Le Dr Saad dirige également ce vaste projet pan-canadien auprès de sept centres d'excellence en cancer de la prostate pour recueillir des données cliniques susceptibles de valider les valeurs prédictives de biomarqueurs spécifiques. « En raison de la grande complexité du cancer de la prostate, il est essentiel que tous les chercheurs travaillent en concertation pour tester tous les paramètres susceptibles d'être prometteurs : on va progresser bien plus vite si on travaille tous ensemble plutôt qu'en isolement » résume le Dr Saad. Il espère pouvoir identifier des biomarqueurs utiles pour la clinique d'ici trois à cinq ans.



Dr Fred Saad

**Chez les hommes, le cancer de la prostate est le type de cancer le plus répandu : c'est la troisième cause de mortalité dans cette population.**

À titre de président du Groupe génitourinaire de l'Institut national du cancer du Canada, il dispose d'une vue d'ensemble privilégiée pour promouvoir le transit des découvertes en laboratoire vers des applications cliniques. Il espère ainsi que ce projet-pilote permettra de cartographier un ensemble de marqueurs moléculaires du cancer de la prostate pour éclairer la trousse clinique de prédiction et de prise de décision. Voilà qui serait un pas de géant pour supporter les médecins dans les discussions avec leurs patients sur les différentes options de traitements. ■

## EXCELLENCE ■ INNOVATION ■ VALORISATION

Recherche CRCHUM est publié quatre fois par année par le CRCHUM — Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Rédacteur en chef : Richard Ashby ■ Réalisation graphique : Production multimédia du CHUM  
Photographies : Production multimédia du CHUM

Rédaction : Richard Ashby, Liliane Besner, Francine Cartier, Monique Guilbault  
Abonnement gratuit (copie papier et/ou PDF) : info.crchum@ssss.gouv.qc.ca

Correspondance Recherche CRCHUM, Bureau d'aide à la recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Hôtel-Dieu, Pavillon Masson, 8-113, 3850, rue Saint-Urbain, Montréal (Québec) Canada H2W 1T7

Dépôt légal 2009 ■ Bibliothèque nationale du Québec ■ Bibliothèque nationale du Canada ■ ISSN 1918-5936  
Reproduction autorisée avec mention obligatoire de la source.

www.crchum.qc.ca