

PLANIFICATION STRATÉGIQUE 2016-2021

DEUX INITIATIVES MAJEURES :

CENTRE DE RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES ET
GÉNÉTIQUES CHEZ L'ADULTE

MISE EN PLACE D'UN « PIPELINE » DE PRODUCTION DE
BIOMARQUEURS COMPRENANT LA DÉCOUVERTE, LA VALIDATION,
LES ESSAIS CLINIQUES ET LE DÉVELOPPEMENT DE PARTENARIATS

1^{er} OCTOBRE 2015

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE EXÉCUTIF	3
INITIATIVE I	5
Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte	5
Motivation et raison d'être	6
Le centre de recherche	8
INITIATIVE II	12
Un « pipeline » de production de biomarqueurs	12
Motivation et raison d'être	12
Réalisation	13
Positionnement de Caprion	14
BESOINS FINANCIERS	17
ANNEXES	18
Tableau 1 : maladies rares et génétiques à l'IRCM	18
Le Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)	19

IRCM (Institut de recherches cliniques de Montréal)
110, avenue des Pins Ouest, Montréal (QC) H2W 1R7
www.ircm.qc.ca

SOMMAIRE EXÉCUTIF

La direction de l'IRCM a entamé, à l'automne 2014, un nouvel exercice de planification stratégique en mettant l'accent sur le développement scientifique afin d'assurer la pérennité de l'Institut. Une approche de mobilisation a été effectuée auprès des directeurs de laboratoires lors de cinq rencontres, suivies de consultations auprès de chaque axe de recherche et du comité consultatif scientifique. La nouvelle planification a été présentée aux membres du conseil d'administration de l'Institut et de la Fondation. Le document final a été déposé au conseil de l'IRCM le 22 septembre 2015.

L'élément central de la planification stratégique 2016-2021 de l'IRCM est la mise en place de **deux initiatives institutionnelles majeures**, soit I) l'établissement d'un Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte; et II) la mise en place d'un « pipeline » de production de biomarqueurs comprenant la découverte, la validation, les essais cliniques et le développement de partenariats pour une mise en marché.

Initiative I : Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte

Pourquoi les maladies rares?

- Domaine en très grande expansion au niveau international tant du côté public que privé
- Le Canada est à l'avant-garde de la recherche dans ce domaine
- Les gouvernements du Canada et du Québec appuient grandement ce domaine
- Très grande lacune dans le système de la santé quant à la prise en charge des patients atteints de maladies rares qui atteignent l'âge adulte

Pourquoi l'IRCM?

- Grand nombre de chercheurs de l'IRCM qui font des recherches impliquant diverses maladies rares
- La clinique de l'IRCM est extrêmement bien positionnée pour développer un modèle de soins de transition pour les patients du milieu pédiatrique vers le milieu hospitalier adulte
- L'IRCM œuvre déjà dans cette niche unique avec la fibrose kystique et les immunodéficiences rares

Éléments clés à finaliser ou à mettre en place :

- Partenariat avec le CHU Sainte-Justine pour assurer la transition des soins
- Partenariat avec le CHUM spécifiquement sur les maladies rares
- Partenariat avec le Regroupement québécois des maladies orphelines
- Obtenir l'appui de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal pour la formation de la relève
- Obtenir un budget de développement du gouvernement du Québec pour appuyer directement les deux initiatives majeures de l'Institut de 3 M\$ sur cinq ans (600 000 \$ par année à partir de l'exercice 2016-2017, dont un montant de 1,4 M\$ sera affecté à l'Initiative I)
- Obtenir l'appui du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)
- Recruter deux chercheurs en maladies rares et recherche translationnelle

Initiative II : Pipeline de biomarqueurs

Pourquoi un pipeline de biomarqueurs?

- Domaine en très grande expansion au niveau international tant du côté public que privé
- Les diagnostics compagnons sont un élément clé de la médecine personnalisée (ou « médecine de précision »)
- Les compagnies biopharmaceutiques sont très intéressées par les biomarqueurs
- Aucun modèle de pipeline de biomarqueurs n'a été établi au Canada

Pourquoi l'IRCM?

- Grand nombre de chercheurs de l'IRCM qui font des recherches impliquant la découverte de biomarqueurs
- L'IRCM possède des plateformes technologiques de pointe pour les biomarqueurs, dont la protéomique clinique quantitative
- L'IRCM peut recruter des cohortes de patients par sa clinique pour la validation des biomarqueurs
- L'IRCM œuvre déjà dans cette niche avec, notamment, le développement de médicaments ciblant PCSK9 pour le traitement du mauvais cholestérol

Éléments clés à mettre en place :

- La structure opérationnelle du pipeline basée sur un consortium public/privé
- Mise en place d'un comité de pilotage
- Recrutement d'un gestionnaire du projet de pipeline
- Obtenir l'appui du ministère de l'Économie, de l'Innovation et des Exportations (MEIE)

Réalisation et financement

La réalisation de ces deux initiatives nécessite un financement de 11 M\$ sur cinq ans.

Appui financier :

- La Fondation de l'IRCM
- L'IRCM, par son budget d'exploitation (salaires des chercheurs et du personnel qui participent déjà aux initiatives)
- La Fondation canadienne pour l'innovation (FCI)
- L'industrie pharmaceutique ou biotechnologique (par exemple : Caprion)
- Un budget de développement du gouvernement du Québec ciblant directement les deux initiatives majeures de l'Institut, dont un montant de 1,6 M\$ pour l'Initiative II.

Mise en œuvre :

- Supervision du plan d'exécution : le Dr Tarik Möröy, président et directeur scientifique de l'IRCM, et le Dr Pierre Chartrand, directeur des partenariats stratégiques de l'IRCM.

INITIATIVE I

Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte

L'IRCM a démarré une initiative institutionnelle majeure visant à établir le Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte, qui repose sur ses forces exceptionnelles en recherche clinique et fondamentale. Ce centre sera unique au Canada et permettra de pallier un manque flagrant dans ce domaine, soit la prise en charge, le suivi et les soins des patients adultes atteints de maladies rares.

De nos jours, un nombre croissant de patients atteints de maladies rares atteignent l'âge adulte grâce à l'amélioration des traitements qui résultent des grands succès de la recherche biomédicale. Cependant, notre système de santé ne possède aucun accueil précis pour ces patients. Par ailleurs, nous ignorons aussi en grande partie l'impact du passage à l'âge adulte sur l'évolution de la maladie et, par conséquent, son traitement. Les pédiatres, les associations de patients et le MSSS reconnaissent tous la nécessité de mettre en place des cliniques pour les patients atteints de maladies rares qui doivent quitter le milieu pédiatrique.

L'initiative de l'IRCM offrira non seulement un accès à des soins spécialisés, mais deviendra également un élément essentiel du programme de recherche translationnelle requis pour mieux comprendre ces maladies et développer de nouveaux traitements novateurs. De plus, l'IRCM a commencé à mettre en place trois partenariats importants pour appuyer cette initiative. Le premier partenariat est avec le CHU Sainte-Justine, le plus grand centre de recherche et de traitement des maladies rares chez l'enfant au Québec. Le deuxième partenaire est le CHUM, qui sera un partenaire essentiel pour l'implantation des soins et des traitements des patients dans le milieu hospitalier québécois. Enfin, le troisième partenaire est le Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO), qui a pour mission d'informer et de soutenir les patients atteints d'une maladie rare tout au long de leur vie, de sensibiliser le public et le gouvernement et de faire avancer la recherche dans ce domaine.

Cette nouvelle initiative de l'IRCM est une évolution naturelle pour les activités cliniques de l'Institut, qui sont actuellement consacrées à l'étude et au traitement des troubles cardiométaboliques complexes et des maladies du métabolisme des lipides (dont plusieurs sont des maladies rares), de même que pour ses programmes majeurs de recherche fondamentale en immunologie, en neurosciences et en génétique humaine.

Investissement requis : 7,6 millions \$ pour cinq ans

L'IRCM mettra 2,5 M\$ de son budget d'exploitation à la disposition de ce nouveau centre. Une somme de 1,9 M\$ sera ajoutée par la Fondation de l'IRCM et 1,4 M\$ proviendrait d'une partie d'un nouveau budget de développement du MEIE pour l'Institut (1,4 M\$ sur 3 M\$). Enfin, 800 000 \$ seront investis à partir des subventions obtenues par les chercheurs chargés de ce projet. À cela s'ajoute 1 M\$ pour les infrastructures de recherches de deux nouveaux laboratoires (équipements de laboratoire et équipements majeurs). Ces infrastructures seront financées à partir de l'enveloppe de l'IRCM associée au Programme des Fonds des leaders de la FCI.

Retombées anticipées pour le Québec

Les coûts actuels des soins de santé pour les patients adultes souffrant de maladies rares sont très importants, dû en grande partie à l'absence d'une prise en charge appropriée et de traitements inadéquats. Le centre proposé par l'IRCM contribuera de façon considérable à la réduction de ces coûts. Au-delà des bénéfices nets pour les patients québécois atteints de maladies rares et de la création d'emplois, les subventions provenant du gouvernement fédéral pour les chercheurs qui s'engageront dans cette initiative représenteront au moins 500 000 \$ par année (à l'IRCM, typiquement, un dollar du fédéral est obtenu pour chaque dollar investi par le gouvernement du Québec). **Total : 1,4 M\$ sur cinq ans**

Motivation et raison d'être

Pourquoi entreprendre ce projet et mettre en place le Centre de recherche?

Une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000. Si chacune de ces maladies est rare, les malades sont toutefois nombreux, car il existe environ 8000 maladies rares. Donc, au total, 2,5 millions de personnes sont affectées au Canada et plus de 500 000 au Québec. Des traitements efficaces n'existant que pour quelques-unes de ces maladies, elles représentent un défi important pour la santé publique. Surtout étant donné que de plus en plus de patients souffrant de maladies rares atteignent l'âge adulte. Or, le système de santé au Québec est cloisonné entre les services de santé pédiatriques et ceux pour adultes et il n'existe actuellement aucun service spécialisé pour les patients adultes atteints de maladies rares. Ceux-ci n'obtiennent donc pas la prise en charge et la qualité de suivi nécessaire. De plus, nous ignorons en grande partie l'impact de ce passage à l'âge adulte sur l'évolution de la maladie et sur le traitement. De ce fait, l'initiative de l'IRCM répond à une situation très préoccupante qui concerne la prise en charge et les soins des patients atteints de maladies rares par le système de santé pour adultes.

À quels besoins cette initiative répond-elle?

Le Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte proposé par l'IRCM répond à un besoin urgent au Québec et au Canada. Ce nouveau centre permettra non seulement de poursuivre la recherche sur ces maladies, mais également de développer un modèle de suivi clinique, actuellement inexistant au Québec et au Canada, pour assurer la transition des soins pour les patients qui deviennent adultes et doivent quitter le milieu pédiatrique. L'IRCM possède les capacités pour établir un modèle selon lequel il sera possible, en suivant des patients adultes atteints de maladies rares, de mieux définir l'évolution des maladies et de découvrir les causes cellulaires et moléculaires associées à cette évolution afin d'améliorer les traitements. Ainsi, ce modèle permettra à l'Institut de se positionner comme chef de file au Canada et mènera à l'implantation d'autres centres avec une vocation similaire à travers le Québec et le Canada.

La recherche est un élément essentiel de ce programme, car plusieurs des maladies concernées sont dites orphelines, c'est-à-dire qu'elles sont rares et qu'elles sont également sans option thérapeutique. En plus d'offrir un accès à des soins spécialisés, le nouveau centre à l'IRCM permettra également de développer un programme de recherche translationnelle qui est nécessaire pour mieux comprendre ces maladies et, par conséquent, développer de nouveaux traitements. Ces études bénéficieront grandement de l'apport des chercheurs fondamentalistes de l'IRCM, qui sont reconnus mondialement pour leurs travaux sur les mécanismes moléculaires de maladies (voir le tableau 1 en annexe).

Pourquoi l'IRCM est-il bien placé pour s'en charger?

L'IRCM est bien connu pour son excellence en recherche biomédicale fondamentale et pour sa mission d'explorer les causes des maladies. Avec sa grande expertise reconnue en immunologie, en neurobiologie du développement et sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques, l'IRCM est l'institut le mieux positionné pour créer un centre d'excellence en recherche clinique sur les maladies rares et génétiques associées à ces domaines. En outre, l'IRCM possède une clinique externe qui reçoit plus de 12 000 visites par année et qui mène plusieurs projets de recherche sur certaines maladies rares. La clinique traite également déjà des patients adultes atteints de fibrose kystique ou d'hyperlipidémies, qui sont des maladies rares.

La recherche à l'IRCM est appuyée par des plateaux technologiques ultramodernes, 35 laboratoires ayant des directeurs de grand renom, 130 étudiants diplômés (maîtrise et doctorat), une soixantaine de stagiaires postdoctoraux et une cohorte de plus de 200 employés entièrement dédiés à la recherche. Du côté clinique, l'IRCM compte plus de 25 cliniciens, ainsi qu'une équipe de 17 professionnels de la santé comprenant des infirmières, nutritionnistes et kinésiothérapeutes.

L'IRCM est donc en excellente position pour créer le Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte.

Quelle est la stratégie de l'IRCM?

L'IRCM propose d'établir un centre de recherche à l'intérieur de ses murs entièrement dédié à la recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte. Le centre assurera l'évaluation et le suivi de patients adultes souffrant de maladies rares telles les immunodéficiences primaires (qui sont des immunodéficiences souvent héréditaires causées par des mutations de gènes) et certaines maladies cardiométaboliques comme la fibrose kystique (qui est aussi héréditaire et causée par des mutations d'un gène). Des cliniciens œuvrant à la clinique de l'IRCM et affiliés au CHUM, dont les Drs Hugo Chapdelaine et Yves Berthiaume, rencontreront les patients. Un chercheur clinicien et un chercheur en génétique humaine (voir ci-dessous) assureront les activités de recherche translationnelle et clinique avec ces patients. Ils travailleront aussi régulièrement avec les chercheurs fundamentalistes de l'IRCM qui les aideront à mieux comprendre les maladies rares au niveau moléculaire et à identifier de nouveaux traitements pour ces maladies.

Deux des chercheurs les plus chevronnés de l'Institut seront chargés de codiriger ce centre : le Dr André Veillette, qui représentera la recherche fondamentale, et le Dr Yves Berthiaume, qui représentera la recherche clinique et les activités cliniques. Ces chercheurs sont des experts reconnus mondialement dans les domaines de l'immunologie et des maladies pulmonaires rares, respectivement.

Les codirecteurs seront entourés des équipes de chercheurs fundamentalistes déjà existantes à l'IRCM qui possèdent des expertises sur les maladies rares et génétiques (voir le tableau 1 en annexe). De plus, le centre recrutera un nouveau chercheur clinicien de renom, spécialiste dans le domaine des maladies du système immunitaire, notamment les immunodéficiences primaires, qui consolidera les expertises existantes de l'Institut en immunologie, ainsi qu'un chercheur en génétique humaine qui apportera à l'IRCM une expertise de recherche spécialisée dans la découverte et l'analyse de mutations héréditaires de maladies rares.

Toutes les équipes du centre collaboreront étroitement et contribueront ainsi à assurer le transfert des découvertes du chevet des patients au laboratoire de recherche fondamentale, et vice-versa.

Quelles ressources existent déjà à l'IRCM et quels sont les besoins à combler?

Près de la moitié des chercheurs fondamentalistes à l'IRCM mènent déjà des recherches sur des maladies rares. Le Dr Yves Berthiaume est aussi installé à l'IRCM et est prêt à commencer la clinique de patients adultes atteints de fibrose kystique. Par ailleurs, l'IRCM est actuellement en négociation avec des cliniciens du CHUM pour démarrer une clinique d'immunodéficiences primaires. Comme mentionné plus haut, l'Institut recrutera également un chercheur clinicien spécialiste en immunodéficiences primaires et un chercheur en génétique humaine pour compléter cette équipe.

Quels seront les partenaires de ce centre?

Pour mener à bien ce projet, la direction de l'IRCM est à finaliser trois partenariats stratégiques. Des négociations sont en cours avec le premier partenaire, le CHU Sainte-Justine, qui est le plus grand centre de recherche et de traitement des maladies rares chez l'enfant au Québec. De par son mandat hospitalier, celui-ci est limité à pouvoir traiter les patients seulement jusqu'à l'âge de 18 ans. Un partenariat permettra d'assurer le transfert de ces patients vers le milieu hospitalier adulte. L'IRCM a déjà plusieurs collaborations de recherche avec des chercheurs du CHU Sainte-Justine et le présent projet permettra non seulement d'encadrer plus formellement les activités conjointes de recherche, mais aussi d'harmoniser un suivi pour les patients atteints de maladies rares qui deviennent adultes. Le deuxième partenariat est avec le CHUM, qui est déjà un partenaire de l'Institut pour le suivi clinique d'urgence des patients vus à la clinique à l'IRCM et pour les cas nécessitant une hospitalisation ou certaines interventions non disponibles à l'IRCM. Étant un hôpital pour adultes, le CHUM pourra également remplir ces fonctions pour les patients adultes atteints de maladies rares qui seront vus au Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte de l'IRCM. Enfin, l'Institut a récemment conclu une entente de partenariat avec le Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO), l'organisme provincial qui représente les intérêts des patients atteints de maladies rares au Québec (voir les informations supplémentaires en annexe). Ce nouveau partenariat stratégique permettra aux professionnels de la santé et aux chercheurs de l'IRCM de diriger leurs patients ou les participants de leurs projets de recherche vers le Centre d'information et de ressources en maladies rares, lequel est dirigé par le RQMO. L'IRCM et le RQMO visent également à établir des projets communs de sensibilisation, d'éducation et de recherche sur les maladies rares. Dans le cadre de l'entente, le RQMO a installé ses bureaux au rez-de-chaussée de l'IRCM en septembre 2015.

Le centre de recherche

Structure et gouvernance

Le nouveau centre sera installé à l'IRCM et codirigé par les Drs André Veillette et Yves Berthiaume. Le Dr Veillette est professeur titulaire de recherche IRCM et directeur d'une unité de recherche en immunologie à l'Institut. Il sera responsable de développer la recherche fondamentale du centre, notamment dans le domaine des immunodéficiences primaires. Le Dr Yves Berthiaume, professeur titulaire de recherche IRCM et directeur d'une unité de recherche sur la fibrose kystique, sera responsable de développer la recherche clinique du centre, notamment en ce qui concerne les maladies pulmonaires et la génétique humaine. Les codirecteurs inviteront des équipes de chaque axe de recherche de l'IRCM à collaborer avec le centre, parmi les chercheurs qui sont intéressés aux maladies rares dans leurs domaines respectifs. Ils recruteront aussi deux nouveaux chercheurs experts en maladies d'immunodéficiences primaires et en génétique humaine. Le centre sera équipé de nouvelles infrastructures via des subventions de la FCI et sera appuyé par des infirmières, des chercheurs associés, des techniciens et un bio-informaticien.

Pour constituer le centre, l'IRCM rendra disponibles des laboratoires et des espaces à la clinique de l'IRCM et assurera que les chercheurs du centre aient plein accès aux plateaux technologiques, aux animaleries et à tous les services connexes de l'Institut.

La supervision scientifique et le plan d'exécution du centre relèveront directement du président et directeur scientifique de l'Institut, le Dr Tarik Möröy. Le développement des partenariats sera sous la responsabilité du directeur des partenariats stratégiques de l'IRCM, le Dr Pierre Chartrand. La gestion financière du centre sera prise en charge par le département des finances de l'IRCM, comme tous les autres projets et subventions de l'Institut. Le centre sera évalué après une première période de cinq ans selon des critères préétablis de performance, notamment la qualité des soins, le développement de nouvelles thérapies et de nouveaux diagnostics, l'impact sur la prise en charge des patients atteints de maladies rares, le progrès dans les traitements et la qualité de vie des patients.

Programme de recherche du centre : volet recherche fondamentale et translationnelle

Cette partie sera pilotée et supervisée par le Dr André Veillette, un expert mondialement reconnu en immunologie. Il a caractérisé plusieurs molécules associées au développement de certaines immunodéficiences et qui représentent des cibles potentielles en vue d'une immunosuppression thérapeutique pour le traitement de maladies auto-immunes et le rejet de greffes. Le Dr Veillette développera un programme de recherche sur les maladies rares et génétiques d'immunodéficiência chez l'adulte. Ces maladies d'immunodéficiência primaire sont des formes rares et généralement héritées de l'immunodéficiência. Elles comprennent des maladies comme l'agammaglobulinémie liée au chromosome X (XLA), la déficiencia immunitaire combinée sévère (SCID), la maladie lymphoproliférative liée au chromosome X (XLP) et les maladies immunitaires communes variables (CIVD). Les patients atteints de ces maladies sont plus susceptibles de développer des infections graves qui peuvent entraîner la mort, ainsi que certains types de cancer comme les lymphomes. Ces maladies sont généralement diagnostiquées pendant l'enfance, mais de plus en plus de cas sont maintenant détectés et diagnostiqués à l'âge adulte. En outre, avec les progrès de la thérapie, tels que la greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'application intraveineuse des immunoglobulines et les agents antimicrobiens efficaces, les enfants atteints d'immunodéficiences primaires survivent souvent jusqu'à l'âge adulte, où ils développent alors de nouveaux types de problèmes ou de complications en raison de leur maladie ou de traitements antérieurs.

Réalisation et recrutement

Pour établir ce programme de recherche, le Dr Veillette consacra une bonne partie du temps de recherche de son propre laboratoire à des projets sur les maladies rares qui touchent le système immunitaire. Il s'entourera des équipes de l'IRCM qui travaillent dans le domaine de l'immunologie sur des maladies rares. Il amorcera également, avec la direction de l'IRCM, le recrutement d'un chercheur clinicien expert des immunodéficiences primaires qui sera directeur de laboratoire et professeur de recherche. Ce chercheur clinicien aura la double responsabilité de participer aux activités de la clinique sur les immunodéficiences, en suivant et en traitant des patients atteints de ces maladies, et d'assurer que les cohortes de patients suivis à la clinique participent le plus possible aux recherches cliniques et translationnelles visant une meilleure compréhension de leur maladie et le développement de nouveaux traitements. Il aura aussi son propre laboratoire dans lequel il mènera des activités de recherche translationnelle et fondamentale. Il fera alors le pont entre la clinique, la recherche clinique, la recherche translationnelle et la recherche fondamentale sur les immunodéficiences primaires à l'IRCM. Il complètera ainsi les activités du Dr Veillette et des autres chercheurs fundamentalistes de l'Institut travaillant sur ces maladies.

Programme de recherche du centre : volet recherche clinique

Ce volet sera piloté et supervisé par le Dr Yves Berthiaume, qui est aussi directeur exécutif de la clinique et de la recherche clinique de l'IRCM. Le Dr Berthiaume est un expert reconnu à travers le monde pour ses travaux sur une maladie génétique pulmonaire, la fibrose kystique (FK), qui représente l'exemple paradigmatique de la « raison d'être » d'un programme sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte. En effet, grâce aux progrès de la recherche, les personnes atteintes de FK vivent plus longtemps que jamais. Cependant, l'amélioration de l'espérance de vie entraîne également des troubles métaboliques chez les adultes atteints de FK comme le diabète. Ce diabète ne ressemble pas au diabète de type I ou de type II et n'est pas présent chez les enfants atteints de FK, ce qui illustre parfaitement le besoin d'un programme de recherche sur les maladies rares chez l'adulte. De plus, le Dr Berthiaume développera des projets de recherche en ciblant l'interaction entre la réponse inflammatoire et la dysfonction de l'épithélium dans les pathologies pulmonaires. Cet aspect rejoint les activités du Dr Veillette dans le domaine des maladies affectant le système immunitaire. Finalement, le Dr Berthiaume développera un programme de recherche visant à identifier de nouveaux biomarqueurs qui caractérisent l'évolution des problèmes métaboliques chez les adultes atteints de fibrose kystique.

Réalisation et recrutement

Pour établir ce programme de recherche, le Dr Berthiaume consacra une bonne partie du temps de recherche de son propre laboratoire à des projets sur les maladies pulmonaires rares. Il s'entourera des équipes de l'IRCM qui travaillent dans ce domaine ainsi que dans d'autres domaines pertinents pour les maladies rares. Finalement, il amorcera, avec la direction de l'IRCM, le recrutement d'un chercheur spécialisé en génétique humaine, qui deviendra directeur de laboratoire et professeur de recherche et qui sera un expert en génétique humaine des maladies rares chez l'adulte. Un tel expert en génétique humaine est primordial pour le centre et le chercheur devra se spécialiser dans le domaine des études de variations génétiques associées aux maladies rares. Ses recherches incluront :

- L'analyse des déterminants responsables des traits héréditaires spécifiques associés à une maladie rare, à la résistance d'une telle maladie ou à la progression d'une telle maladie chez l'adulte, et cela pour plusieurs maladies rares;
- La compréhension de la relation entre les variations ou mutations et la pathophysiologie de chaque maladie étudiée et des différences entre la pathogenèse chez l'enfant et chez l'adulte;
- La conception de méthodes pour établir les modèles animaux et cellulaires y compris les cellules souches humaines pour les maladies étudiées;
- La gestion des échantillons humains et le soutien administratif pour la génétique humaine; et
- L'analyse de données générées par le séquençage à haut débit, ainsi que la gestion et l'analyse bio-informatique.

Éléments novateurs et uniques de ce centre

Un centre de référence pour les patients adultes atteints de maladies rares

Sous la supervision du Dr Yves Berthiaume, les cliniciens de l'IRCM fourniront des soins ambulatoires aux patients qui ont déjà été suivis dans les hôpitaux pédiatriques comme le CHU Sainte-Justine. De nouveaux patients adultes atteints d'une maladie rare, ou dont on soupçonne d'en être atteint, seront également évalués. Il est prévu qu'entre 500 et 1000 patients seront suivis à la clinique de l'IRCM en collaboration avec le Département de médecine du CHUM.

De nouveaux outils diagnostiques

Le nouveau chercheur en génétique humaine sera responsable d'établir la cause génétique de nouveaux cas de maladies rares qui seront identifiés à l'aide des outils de diagnostic modernes, y compris le séquençage complet de l'exome effectué par le plateau technologique en génomique fonctionnelle de l'IRCM.

Un programme novateur de recherche

Ce programme novateur, qui comprendra l'évaluation de nouveaux traitements pour les patients ambulatoires, sera établi sous la supervision du Dr Yves Berthiaume. La recherche avec des cohortes de patients adultes atteints de maladies rares sera menée en collaboration avec les spécialistes de l'IRCM, et ce, dans les domaines d'expertise clinique de l'Institut dont, plus précisément, les maladies pulmonaires, les hyperlipidémies rares et le diabète associé à la fibrose kystique, ainsi que le domaine dans lequel œuvrera le nouveau chercheur clinicien en immunodéficiences primaires. Cette recherche permettra de mieux comprendre les mécanismes selon lesquels les mutations génétiques qui causent des maladies rares conduisent à une pathologie spécifique chez l'adulte. Ces connaissances serviront ensuite à créer de nouveaux modèles de suivi et de recherche dont bénéficieront les patients adultes atteints des maladies rares.

Mobilisation interne

Plusieurs chercheurs de l'IRCM travaillent déjà sur les mécanismes moléculaires de certaines maladies rares. Un programme de subvention interne de 100 000 \$ par année sera mis sur pied pour encourager le développement de nouveaux programmes de recherche translationnelle sur les maladies rares.

Une meilleure formation de la relève

Sous la supervision des Drs Yves Berthiaume et André Veillette, le nouveau centre formera les prochaines générations de cliniciens, de chercheurs cliniciens, d'infirmières et d'autres professionnels de la santé, ainsi que des chercheurs fondamentalistes spécialisés en maladies rares chez l'adulte et des scientifiques intéressés à mieux comprendre les mécanismes pathogéniques spécifiques chez l'adulte et à développer de nouveaux traitements de ces maladies.

Des bases de données et des répertoires des maladies rares et génétiques chez l'adulte

Le nouveau chercheur en génétique humaine sera responsable de recueillir, de façon systématique, des données et des échantillons de sang provenant des patients adultes atteints de maladies rares. Ces échantillons seront disponibles pour de futures recherches visant à mieux comprendre les mécanismes de ces maladies et leur progression chez l'adulte.

INITIATIVE II

Un « pipeline » de production de biomarqueurs incluant la découverte, la validation, les essais cliniques et le développement de partenariats pour la mise en marché

L'IRCM projette devenir le chef de file académique dans la création d'un consortium public-privé visant la découverte, le développement et la validation clinique d'un pipeline de biomarqueurs qui seront utiles pour le diagnostic et le développement de nouveaux médicaments en médecine préventive. Les partenaires naturels pour ce consortium s'orientent déjà dans ce même sens : Montréal InVivo, MEDTEQ (Consortium de recherche industrielle et d'innovation en technologies médicales du Québec) et le CQDM (Consortium québécois du médicament). Le Regroupement en soins de santé personnalisés au Québec (RSSPQ) a aussi réagi favorablement à l'initiative de l'IRCM. Par ailleurs, Caprion, une entreprise biopharmaceutique bien établie à Montréal, a confirmé son appui et son intention de former un partenariat avec l'Institut (voir la page 14).

Investissement requis : 3,5 M\$ pour cinq ans

Un montant de 1,6 M\$ provenant de la deuxième partie d'un budget de développement de 3 M\$ du MEIE, un budget en nature de 900 000 \$ d'un partenaire de l'industrie (Caprion) et un montant de 500 000 \$ provenant des activités du nouveau laboratoire de biomarqueurs. À cela s'ajoutent 500 000 \$ pour les infrastructures de recherches du laboratoire des biomarqueurs (équipements de laboratoire et autres équipements spécialisés), qui seront financées à partir de l'enveloppe de l'IRCM associée au Programme des Fonds des leaders de la FCI.

Retombées anticipées pour le Québec

Au-delà des revenus directs du nouveau laboratoire de biomarqueurs (estimés à 500 000 \$ pour la période de cinq ans), les retombées comprennent la stimulation de la R et D québécoise, la génération des économies associées à la médecine de précision et l'amélioration de la santé et de l'espérance de vie des patients. Les biomarqueurs permettront la détection précoce des maladies et le diagnostic amélioré, qui mèneront respectivement à la prévention et à la réduction du gaspillage associé aux diagnostics multiples. Grâce à cette technologie, il sera également possible d'évaluer la réponse des patients aux médicaments, ce qui mènera à une meilleure stratification des patients et, par conséquent, à moins de prescriptions et à une meilleure utilisation des médicaments. En plus de ces avantages économiques qui s'inscrivent dans le moyen ou long terme, le consortium devrait pouvoir attirer, à court terme (après la période de démarrage), environ un dollar de sources privées (sociétés pharmaceutiques, fondations philanthropiques) et du gouvernement fédéral pour chaque dollar investi par le gouvernement du Québec.

Total : 1,6 M\$ sur cinq ans

Motivation et raison d'être

Le domaine des biomarqueurs est en très grande expansion au niveau international, tant du côté public que privé, et le rôle de ces biomarqueurs comme diagnostics compagnons est devenu un élément clé de la médecine personnalisée (ou médecine de précision). Les compagnies biopharmaceutiques sont très intéressées par les biomarqueurs, mais le processus de développement, de validation, de certification et de mise en marché est sous-développé. En outre, les grandes compagnies pharmaceutiques laissent aux institutions de recherche et aux compagnies de biotechnologie le soin de faire ce développement.

Le modèle de « pipeline » de biomarqueurs tel que proposé par l'IRCM n'existe actuellement pas au Canada et pourrait remédier à cette situation. L'IRCM est bien positionné pour mettre sur pied ce modèle de « pipeline » pour plusieurs raisons :

- Plusieurs projets de recherche impliquant la découverte de biomarqueurs s'y font déjà;
- L'IRCM possède des plateformes technologiques de pointe qui sont nécessaires pour développer des biomarqueurs, dont la protéomique clinique quantitative;
- Grâce à ses installations de recherche clinique, l'IRCM peut recruter des cohortes de patients pour la validation des candidats de biomarqueurs;
- L'IRCM œuvre déjà dans cette niche avec, notamment, PCSK9, mais aussi avec plusieurs autres gènes qui prédisposent à des maladies rares (comme GF11).

Réalisation

Gouvernance

Ce projet sera l'œuvre d'un consortium public/privé qui regroupera l'IRCM provenant du secteur académique et des partenaires privés (tel Caprion) et des compagnies pharmaceutiques (discussions en cours), qui mettront en place conjointement un comité de pilotage (« steering committee »).

Mise en opération

Pour accélérer la découverte et la validation de biomarqueurs à fort impact, il est nécessaire de mettre en place un « pipeline » de biomarqueurs semblable à un pipeline pharmaceutique de découverte de médicaments. L'élément clé de ce processus est un comité de pilotage composé d'experts scientifiques, cliniques, technologiques et de commercialisation, dont la tâche est de veiller à ce que le pipeline soit opérationnel avec un impact ciblé. Ce processus est réalisé en mettant en place une série de mesures orchestrées, chacune avec une décision de type « go/no-go » :

- Dépistage par un processus de repérage (« scouting ») de chaque candidat de biomarqueur parmi les projets de recherche des équipes de l'IRCM.
- Enclenchement d'un processus d'évaluation rigoureux quant à :
 - L'impact potentiel du candidat de biomarqueur sur le développement d'outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques pour des maladies d'intérêt, et ce, en tenant compte des biomarqueurs existants dans le domaine;
 - L'accès, par la clinique de l'IRCM ou à travers des partenariats, aux cohortes de patients nécessaires et au matériel biologique requis pour la validation;
 - Le potentiel de développer un test clinique performant : protéomique clinique quantitative, épigénétique et génomique clinique (spécificité, sensibilité, reproductibilité);
 - Le potentiel de développement commercial d'un test clinique rentable; et
 - L'intérêt pour la commercialisation par des partenaires biopharmaceutiques.

Pour chaque candidat de biomarqueur sélectionné, l'Institut assurera la disponibilité des ressources financières et de l'expertise scientifique et technologique, soit à l'interne ou à travers ses partenaires. Dès le départ, les partenaires biopharmaceutiques pertinents participeront au processus de développement des biomarqueurs sélectionnés afin d'assurer que ces derniers répondent aux exigences de commercialisation.

Un exemple de biomarqueur très prometteur en développement à l'IRCM est PCSK9, une proprotéine convertase qui a été découverte à l'Institut par le Dr Nabil G. Seidah. PCSK9 est impliquée dans un certain nombre de maladies associées au métabolisme du cholestérol, telles que l'athérosclérose, le diabète et l'obésité et, potentiellement, à diverses conditions cardiaques. L'IRCM a aussi développé une nouvelle technologie de dosage de PCSK9 par spectrométrie de masse semi-automatique qui a démontré un lien inédit entre le PCSK9 soluble qui circule dans le sang et des phénotypes métaboliques de cohortes de patients. PCSK9 est un candidat de biomarqueur qui est actuellement dans une phase active de développement avec les partenaires de l'IRCM (Fondation Leducq en Europe, Sanofi-Regeneron et ThermoFisher).

Plusieurs autres biomarqueurs qui sont présentement étudiés à l'IRCM, comme, par exemple, le gène du facteur de transcription et modificateur épigénétique GFI1 (« Growth factor independence 1 »). Une variante génétique de GFI1 a été découverte par un chercheur de l'IRCM en 2010 et il s'est avéré que cette variante est associée avec un risque élevé de développer une leucémie aigüe myéloïde (LAM), soit *de novo* ou suite à un syndrome myéloдисplasique (SMD) qui précède une LAM. La présence de cette variante permet d'estimer le risque de patients atteints d'un SMD de développer une LAM, mais peut aussi être utilisée pour choisir la meilleure stratégie thérapeutique, ce qui pourrait devenir un nouvel outil pour la médecine personnalisée.

Positionnement de Caprion quant à cette initiative (texte provenant de Caprion)

Spectrométrie de masse et biomarqueurs : besoin, possibilités et opportunité unique au Québec

La médecine personnalisée offre des possibilités bien réelles de bénéfices aux patients et de réduction des coûts pour le système de la santé. Déjà, de multiples applications, en particulier dans le domaine du cancer, procurent des bénéfices considérables aux patients en permettant de sélectionner le meilleur traitement pour chaque patient. Le succès de cette approche repose sur le développement de biomarqueurs performants permettant de diagnostiquer précisément les maladies, de prédire la progression de la pathologie, de sélectionner le meilleur médicament pour chaque patient ou de suivre la réponse thérapeutique. Les découvertes des dernières années ont aussi démontré les bénéfices de combiner les biomarqueurs en un seul panel afin d'augmenter la performance diagnostique des algorithmes. Ces méthodes sont bien implantées au niveau génomique et, plus récemment, des avancées technologiques ont permis le déploiement de panels de biomarqueurs au niveau protéomique.

Une nouvelle approche de spectrométrie de masse s'est imposée depuis quelques années comme la technologie de choix pour le développement de diagnostics axés sur des panels protéomiques. Cette plateforme appelée « mesure de réactions multiples » (MRM) se distingue par quatre avantages importants qui favorisent son adoption: 1) une capacité à multiplexer la mesure quantitative de plusieurs centaines de protéines en un seul essai rapide et adapté au déploiement à large échelle, 2) l'absence d'utilisation d'anticorps, permettant un développement rapide et peu coûteux, 3) une spécificité dépassant celle obtenue par les technologies d'immunodétection et 4), la disponibilité d'instruments MRM performants certifiés « Class 1 Medical Device » pouvant être déployés dans un environnement de laboratoire de services médicaux et supportant des tests approuvés par les agences réglementaires (tests 510k et PMA, par exemple). La commercialisation récente de tests diagnostiques basés sur l'utilisation de la spectrométrie de masse par Integrated Diagnostics, Sera Prognostics, Biodesix et Quest Diagnostics témoignent de la performance de la plateforme technologique, de la pertinence de l'approche scientifique et du potentiel commercial.

Une initiative innovante, structurante et stratégique pour la médecine personnalisée au Québec

L'initiative proposée en est une stratégie pour découvrir et développer de nouveaux outils diagnostiques basés sur des biomarqueurs protéiques; cette initiative s'articule autour d'un partenariat stratégique entre l'IRCM et Caprion. Cette initiative utilisera la technologie MRM pour positionner et accélérer le déploiement de solutions diagnostiques. L'aspect différenciateur et original de cette initiative repose sur trois piliers qui émanent de l'unique combinaison d'expertises de l'IRCM et de Caprion.

Laboratoire central au service du système de santé

De par sa position de leader du Partenariat pour la médecine personnalisée en cancer (PMPC), Caprion est déjà bien engagé dans l'établissement d'un laboratoire central pour le déploiement commercial de tests diagnostiques axés sur l'utilisation de la MRM, notamment en oncologie. Cette plateforme sera donc disponible pour le développement et la commercialisation de tests diagnostiques novateurs issus des recherches de l'IRCM. De concert avec les chercheurs de l'IRCM, Caprion mettra à profit son expertise pour développer, valider et commercialiser les tests MRM répondant à des besoins médicaux non comblés. La participation des chercheurs cliniciens de l'IRCM offrira également l'accès à des cohortes de patients nécessaires pour la vérification et la validation des tests diagnostiques, ce qui constitue un avantage important de ce partenariat. Dans un contexte où 80 % des tests diagnostiques sont actuellement basés sur des mesures protéiques individuelles dont la performance est généralement insuffisante (tel que le PSA, le CA125 ou le CEA), il est prévu de développer des tests multiplexés permettant la mesure simultanée de plusieurs protéines, ce qui aura un impact direct sur la performance des tests et sur les coûts du système de la santé.

Développement technologique

La combinaison des expertises en spectrométrie de masse des chercheurs de l'IRCM et des scientifiques de Caprion offre une possibilité unique de pousser le développement d'applications de la spectrométrie de masse, notamment dans le but d'améliorer la robustesse, la sensibilité et le débit des tests développés en partenariat dans le contexte d'un laboratoire médical accrédité offrant des services consolidés aux hôpitaux québécois.

Pipeline de développement de biomarqueurs innovants

En plus d'une expertise technologique de pointe, la découverte de biomarqueurs innovants requiert une connaissance approfondie des pathologies ciblées tant au niveau clinique que pathologique, ainsi que l'accès à des cohortes de patients pour la découverte, la vérification et la validation de ces biomarqueurs. À cet égard, le partenariat IRCM-Caprion tirera profit de la contribution de ses chercheurs cliniciens et de ses fundamentalistes pour l'élaboration d'applications diagnostiques précises répondant à des besoins non comblés et ayant une utilité clinique bien définie. Les chercheurs de l'IRCM assureront dès la conception des applications diagnostiques le leadership nécessaire pour en assurer leur pertinence dans un contexte clinique précis. Les chercheurs contribueront également à la découverte et l'élaboration de la stratégie de développement technologique. Une collaboration étroite dès les étapes initiales entre l'IRCM et son partenaire commercial Caprion assurera que le développement technologique soit compatible avec le déploiement commercial, notamment via un arrimage des procédures standardisées avec les aspects règlementaires adéquats, principes bien maîtrisés chez Caprion.

Retombées

L'initiative proposée offrira aux patients du Québec un accès à des solutions diagnostiques novatrices et performantes, répondant à des besoins médicaux non comblés, offrant de meilleurs choix thérapeutiques optimisés pour chaque patient et des économies pour le système de la santé. De plus, les solutions diagnostiques commercialisées feront l'objet d'une mise en marché internationale, menant ainsi à des retombées économiques et fiscales significatives. À cet égard, de par ses activités commerciales dans le domaine des biomarqueurs et du développement diagnostique, Caprion offre un débouché de commercialisation immédiat, permettant le rayonnement de l'expertise et la mise en valeur de la propriété intellectuelle développée. Cette initiative permettra de consolider l'expertise de pointe québécoise dans le domaine diagnostique et contribuera à augmenter le leadership du Québec, tant au niveau national qu'international, dans le domaine de la santé personnalisée.

BESOINS FINANCIERS

Centre de recherche sur les maladies rares et génétiques chez l'adulte :

- Support salarial pour les deux codirecteurs du centre, les Drs André Veillette et Yves Berthiaume, ainsi que leurs chercheurs associés
- Recrutement d'un chercheur clinicien spécialisé en immunodéficiences humaines
- Recrutement d'un chercheur spécialisé en génétique humaine
- Soutien pour ces deux nouveaux chercheurs : support salarial, fonds de démarrage, fonds pour leur personnel et infrastructure
- Fonctionnement de la nouvelle clinique en maladies rares et génétiques, personnel, infrastructure
- Les fonds de fonctionnement pour couvrir les frais indirects

Pipeline de biomarqueurs :

- Support salarial pour le gestionnaire du projet de pipeline
- Développement de la technologie microréseau de protéines pour compléter la plateforme en protéomique
- Support salarial pour le bio-informaticien afin de soutenir le développement et l'installation de base de la bio-informatique et de développer des logiciels pour la modélisation des données, la conception de base de données, la comparaison des données de gènes et d'expression des protéines, les prédictions de structure et la gestion de très grands ensembles de données
- Support salarial pour le personnel gérant la biobanque afin de mettre en place des collections bien documentées d'échantillons humains pour la protéomique clinique, l'épigénétique et la génomique
- Réactifs standards de haute qualité et bien caractérisés qui peuvent améliorer la spécificité et la reproductibilité des technologies protéomiques, épigénétiques et génomiques
- Soutien en équipement et coûts d'entretien
- Les fonds de fonctionnement pour démarrer le projet
- Accès au personnel de recherche clinique pour la gestion des cohortes de patients et la collecte des données et des échantillons

ANNEXE

Tableau 1 : Liste des chercheurs travaillant sur des maladies rares à l'IRCM

Dre Marlene Oeffinger Syndrome de Fryns Syndrome de Shwachman-Diamond	Dre Marie Trudel Anémie à cellules falciformes Thalassémie Polykystose rénale
Dr William Y. Tsang Ciliopathies	Dr Tarik Möröy Troubles héréditaires de la coagulation
Dr Jean Vacher Ostéopétrose	Dr Yves Berthiaume Fibrose kystique
Dr Yves Berthiaume/ Dr Rémi Rabasa-Lhoret Biomarqueurs de fibrose kystique et du diabète associé	Dr Benoit Coulombe Leucodystrophies Myopathies à inclusion Sclérose latérale amyotrophique
Dr Michel Cayouette Maladie de Stargardt Rétinite pigmentaire Amaurose congénitale de Leber Dégénérescence maculaire	Dr Frédéric Charron Syndrome de Gorlin Holoprosencéphalie Syndrome congénital ou familial de mouvements miroirs Médulloblastome
Dr Jacques Drouin Syndrome de Cushing	Dr Jean Davignon / Dr Robert Dufour Ichtyose congénitale Hypercholestérolémie familiale Déficiences en LCAT
Dr André Veillette Syndrome lymphoproliférative lié au chromosome X (XLP) Syndrome de Scott Immunodéficiences dues aux mutations de Lck ou ZAP-70	Dr Javier M. Di Noia Immunodéficiences dues aux mutations de AID

ANNEXE

Le Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

Le RQMO est unique au Québec. Il existe des associations qui sont reliées directement à des maladies, mais l'objectif du RQMO est de créer une voie unique qui représente l'ensemble des associations de patients avec des maladies rares, particulièrement celles où le nombre de patients est petit et leur voix difficile à entendre. Par contre, les maladies rares plus connues comme la fibrose kystique ou la dystrophie musculaire ont leur propre association. Au Canada, l'équivalent du RQMO serait probablement le regroupement CORD (Canadian organization for rare disease, www.raredisorders.ca). Toutefois, cet organisme n'offre pas de service de soutien ni d'information, ce qui rend le RQMO unique au Canada. Le RQMO répond donc aux demandes d'information ou de soutien pour toute maladie rare faites par des personnes atteintes d'une maladie rare, de leurs proches aidants ou des professionnels de la santé.

- Le RQMO compte une conseillère en génétique à temps plein qui fournit de l'information officielle, sûre et à jour sous forme d'une fiche maladie; c'est un service bilingue inscrit à Info Santé et dans d'autres répertoires officiels.
- Dans le cas de maladies génétiques, le RQMO peut fournir un conseil génétique de base et faire une demande de consultation à un service de génétique si nécessaire.
- Le RQMO recommande les personnes à des ressources communautaires ou gouvernementales dans le système de santé.
- Le RQMO est mandataire du projet Orphanet-Québec : il répertorie les ressources et les activités en matière de maladies rares au Québec pour le portail international Orphanet (www.orpha.net).
- Le RQMO tient à jour des répertoires :
 - des associations de maladies rares au Québec et au Canada;
 - des ressources médicales, gouvernementales et communautaires pertinentes pour les personnes atteintes de maladies rares.

Les professionnels de la santé de l'IRCM auront à leur portée un service de recherche d'informations et de ressources qu'ils pourront utiliser pour leurs patients et leurs projets de recherche. L'IRCM aura aussi la possibilité de jumeler ses patients avec les patients de la base de données du RQMO. D'autres collaborations seront également possibles comme la sensibilisation et l'éducation sur les maladies rares, la formation sur les ressources du Québec, les associations et les projets de recherche avec ces associations. Le RQMO, en revanche, aura la possibilité de consulter les médecins, chercheurs et autres professionnels de la santé de l'IRCM pour des requêtes complexes et pour orienter des patients sans diagnostic. Le RQMO pourra aussi participer aux activités d'éducation, de formation continue et de recherche de l'IRCM. L'association entre l'IRCM et le RQMO apportera une plus-value pour la reconnaissance du Centre et un meilleur accès aux patients atteints de maladies rares ou génétiques, à de l'information et à des ressources médicales, communautaires et gouvernementales.