

# Création de l'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain (CanPath)

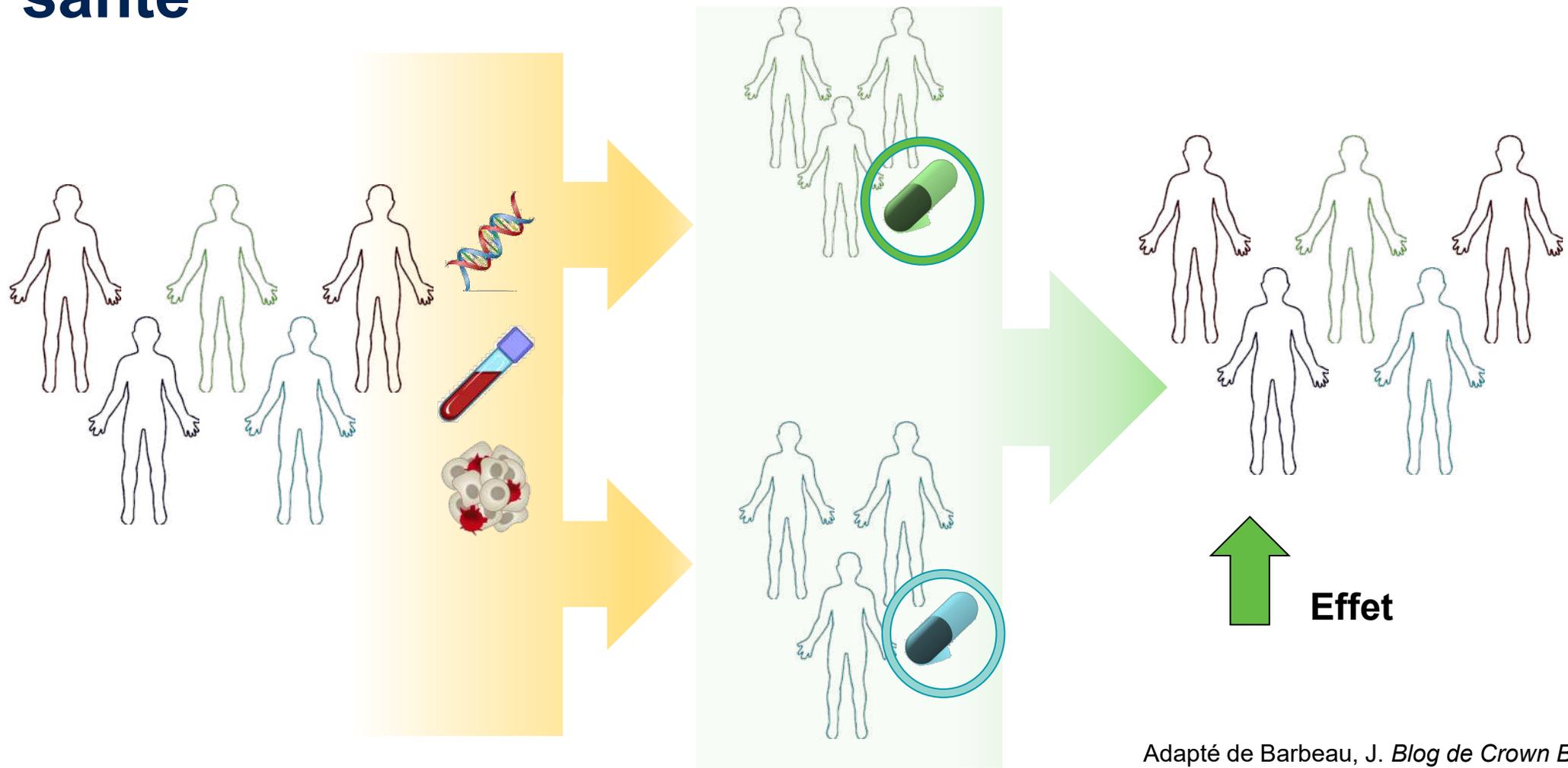
**Kimberly Skead**

Candidate au doctorat, Département de génétique moléculaire, Université de Toronto et Institut ontarien de recherche sur le cancer

Coordonnatrice scientifique nationale, CanPath

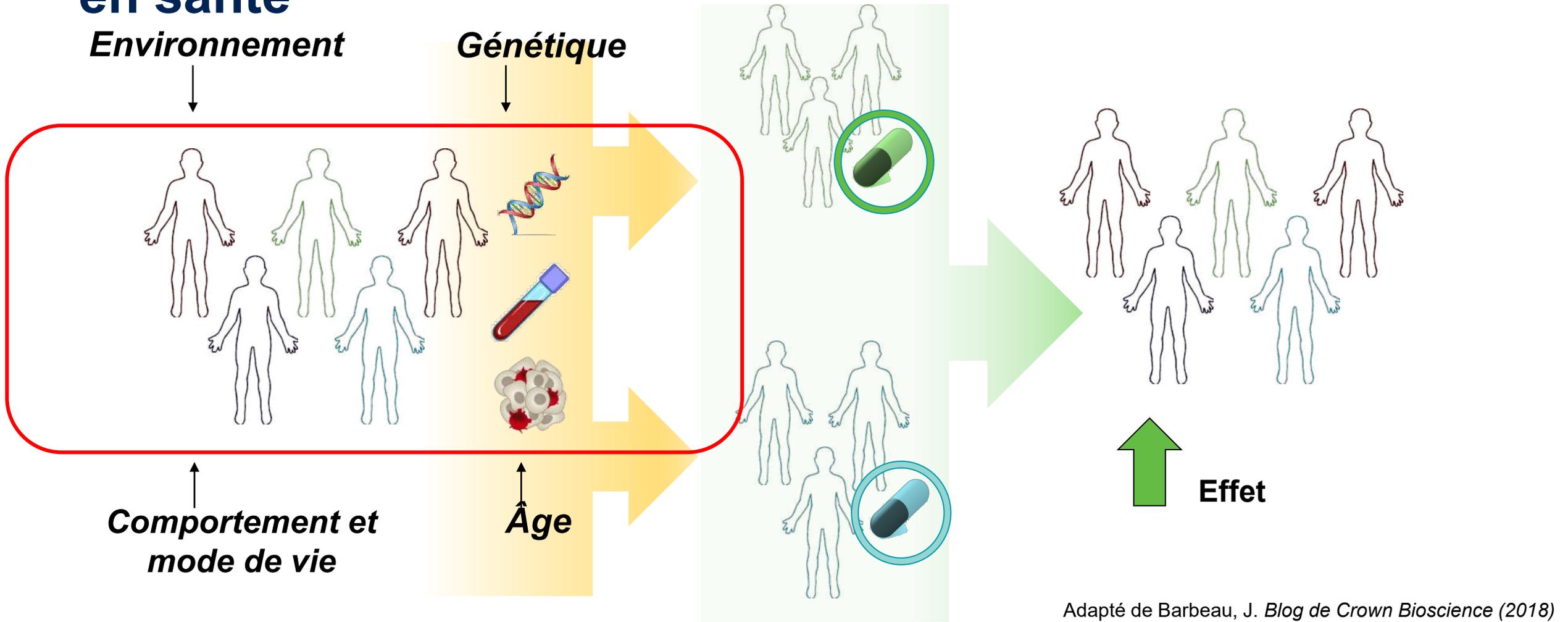


# Approches personnalisées pour améliorer les résultats en santé



Adapté de Barbeau, J. *Blog de Crown Bioscience* (2018)

# Approches personnalisées pour améliorer les résultats en santé



Adapté de Barbeau, J. *Blog de Crown Bioscience* (2018)

# L'augmentation des niveaux de maladies chroniques est l'un des plus grands défis de santé publique au Canada

  
1 Canadien sur 2 mourra du cancer ou d'une maladie chronique

  
2 Canadiens sur 5 recevront un diagnostic de cancer

  
1 Canadien sur 10 vit avec l'asthme ou la BPCO

  
1 Canadien sur 12 a reçu un diagnostic de maladie cardiaque

Aujourd'hui



Année 5



Année 10



Année 15



*Les études de santé à long terme nous offrent une chance de comprendre les causes de la santé et de la maladie*

\*Manolio et al, Nature Reviews Genetics 2006 (concernant la valeur des cohortes prospectives).

# De nombreux pays ont investi dans l'élaboration de grandes cohortes de population

*Pour que le Canada soit concurrentiel dans la recherche en santé, il est essentiel qu'il dispose d'une grande cohorte de population.*

CanPath travaille avec d'autres grandes cohortes à travers le monde par l'intermédiaire de l'IHCC (International Hundred Thousand Cohort Consortium)



International 100K Cohort Consortium

## Partenariat canadien pour la santé de demain (CanPath)

- 23andMe
- Biobanque Japon
- Biobanque Kadoorie de Chine
- EPIC
- Programme de recherche Kaiser Permanente
- LifeGene
- Programme Million Veteran
- Étude Million Women
- Étude Multiethnic Cohort
- Initiative MyCode Community Health
- Étude Nurses' Health (NHS/NHSII)
- Initiative US Precision Medicine / All of Us
- Projet de mégabanque médicale de Tohoku
- Biobanque du Royaume-Uni





# L'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain

# L'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain



Un aperçu du Partenariat  
canadien pour la santé de  
demain

# L'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain



Un aperçu du Partenariat canadien pour la santé de demain



Cartographie des cas de cancer dans CanPath avec couplages

# L'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain



Un aperçu du Partenariat canadien pour la santé de demain



Cartographie des cas de cancer dans CanPath avec couplages



Utiliser CanPath pour identifier les premiers événements dans l'évolution du cancer

# L'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain



Un aperçu du Partenariat canadien pour la santé de demain



Cartographie des cas de cancer dans CanPath avec couplages



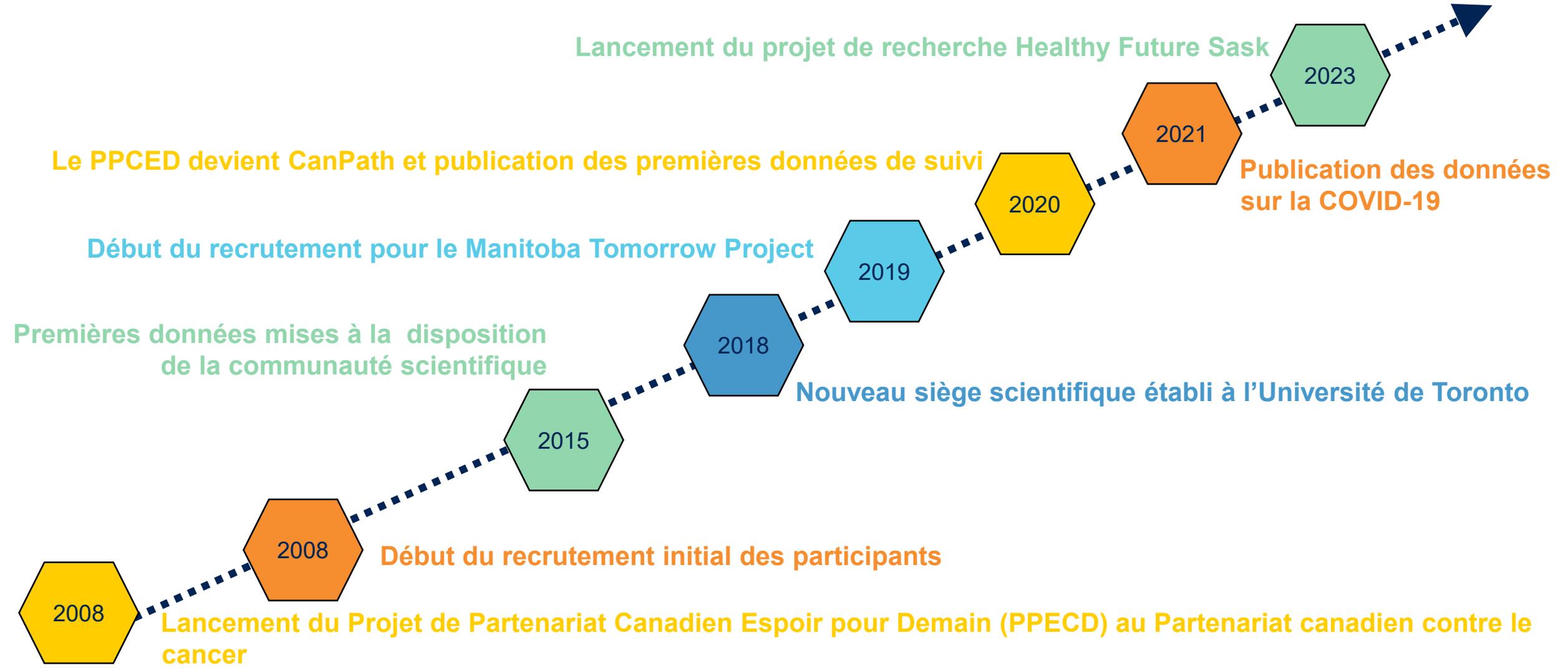
Utiliser CanPath pour identifier les premiers événements dans l'évolution du cancer

# CanPath suit la santé de 330 000 adultes canadiens depuis des décennies

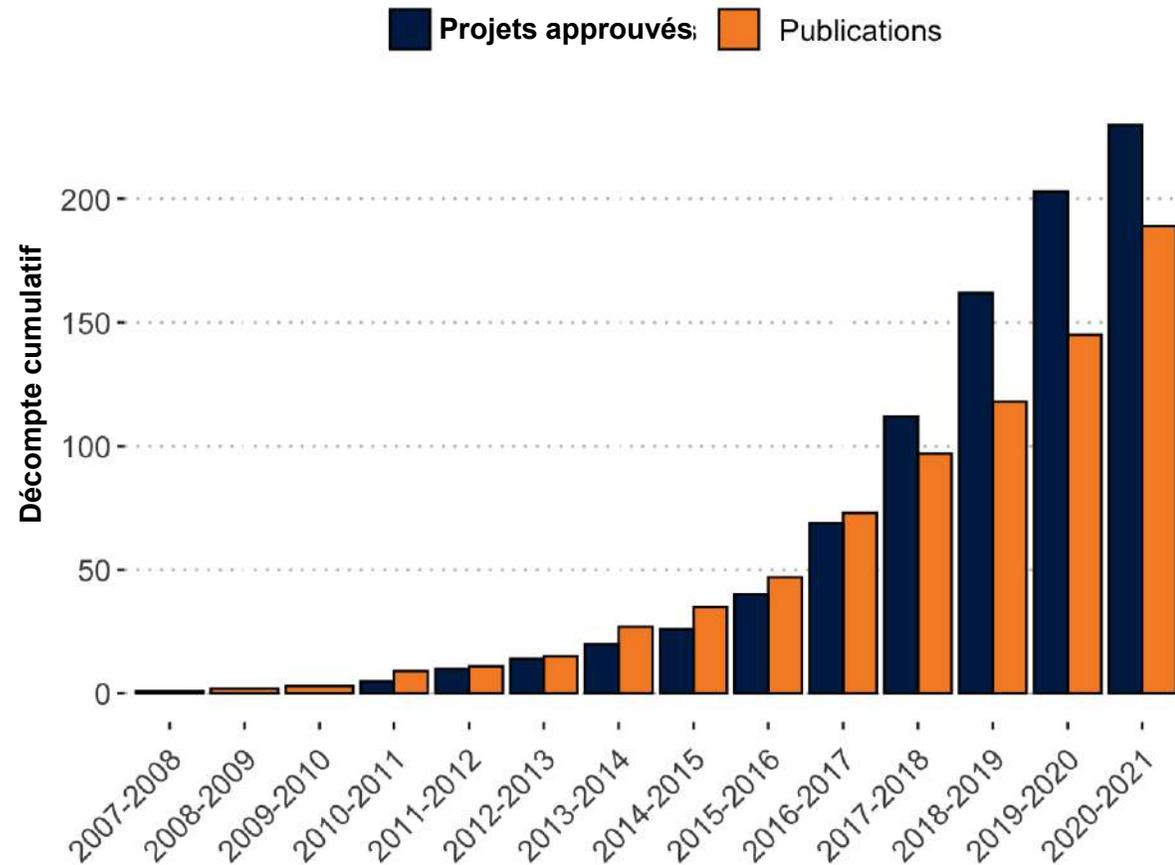
*CanPath est une plateforme de recherche sur la santé des populations conçue pour évaluer l'effet de la génétique, du comportement, des antécédents médicaux et de l'environnement sur les maladies chroniques.*



# CanPath soutient la recherche canadienne depuis 2008



# La valeur de la plateforme CanPath a augmenté de façon exponentielle depuis 2008



CanPath est fier d'avoir soutenu :

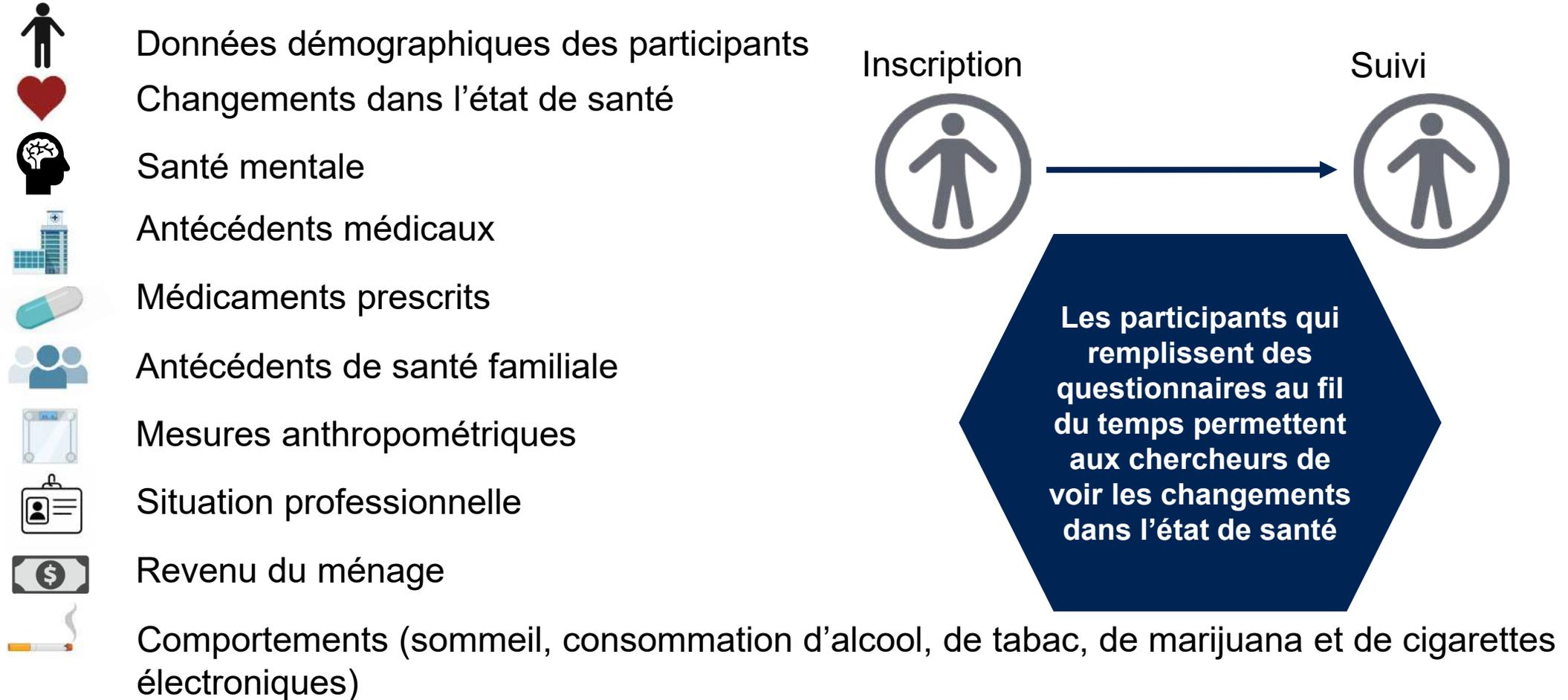


Plus de 250 projets de recherche



Plus de 200 publications évaluées par des pairs

# Plus de 330 000 participants ont rempli des questionnaires détaillés au fil des ans, avec leur consentement actif



# Données sur la santé et le mode de vie dans CanPath



## Sang

Hématologie générale  
Basophiles  
Éosinophiles  
Lymphocytes  
Monocytes  
Neutrophiles  
Formule leucocytaire  
Hb  
Hématocrite  
CCMH  
VGM  
Valeur d'hématocrite  
Plaquettes  
Globules rouges  
RBCDW  
HbA1C



## Sérum

Profil lipidique  
Cholestérol  
HDL-cholestérol  
Triglycérides  
Ratio HDL  
LDL-cholestérol  
Glycémie  
Glucose  
Fonction hépatique  
Électrolytes  
Fonction rénale  
Créatinine  
État nutritionnel  
Fonction thyroïdienne  
Acide urique  
Thyroxine  
TSH



## Macro-mesures

Rigidité artérielle  
Fonction cardiaque  
Tension artérielle  
Fonction respiratoire  
Force de préhension  
Poids  
Taille  
IMC  
Circonférence de la taille et  
des hanches  
Bioimpédance  
Dépression  
Anxiété  
Maladies / affections  
Données d'imagerie et d'IRM



## Mesures environnementales

Questionnaire sur  
l'alimentation  
Statut de fumeur  
Situation géographique  
Exposition au soleil  
Exercice / sédentarité  
Historique résidentiel  
Revenu  
Niveau d'éducation  
Rural / urbain  
Frères et sœurs  
Médicaments  
Consommation d'alcool  
Sommeil

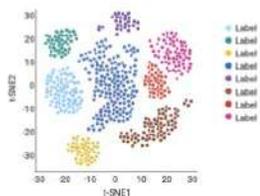
# CanPath permet à la recherche d'étudier l'interaction entre la génétique et l'environnement grâce à une riche base de données génomiques



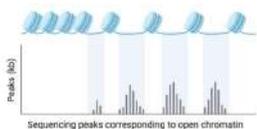
Génotypage (N = 45 000)



Imagerie IRMf (N = 10 000)



Séquençage d'ARN unicellulaire (N = 400)



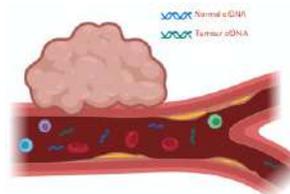
ATAC-seq (chromatine, accessibilité; N = 400)



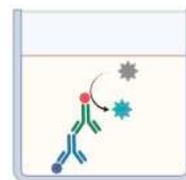
Cytokines/ marqueurs inflammatoires (N = 20 000)



Transcriptomes en vrac (N = 1500)



Méthylomes d'ADN acellulaire (N = 800)



Tests d'anticorps en série (risque élevé de COVID-19 (N = 28 000)

# Faciliter des percées en recherche pour améliorer la santé des Canadiens

- CanPath favorise la recherche dans tous les domaines de la santé pour améliorer la **prévention, la détection et le traitement des maladies et les services de santé.**
- Les données et les échantillons biologiques de CanPath sont à la disposition des chercheurs pour étudier **une vaste gamme d'expositions (environnement, mode de vie, etc.) et de résultats (maladie chronique courante, maladie rare, maladie infectieuse, etc.).**
- La nature longitudinale des données de CanPath permet aux scientifiques d'effectuer des recherches en lien avec la santé **aujourd'hui et pour des années à venir.**



# CanPath s'attaque à l'une des principales causes de décès en soutenant la recherche sur le cancer d'un océan à l'autre

**Nous facilitons la recherche de pointe afin de mieux prévenir, diagnostiquer et traiter l'une des principales causes de décès dans le monde.**

**Un Canadien sur quatre qui développe un cancer du poumon n'a jamais fumé.**

*Les données de CanPath permettent aux chercheurs d'identifier des changements de mode de vie et de comportement exploitables pour prévenir le cancer du poumon chez les personnes qui n'ont jamais fumé.*

*Responsable de la recherche : Dre Rachel Murphy (UBC)*

**L'arsenic dans l'eau potable est un problème de santé publique qui touche des centaines de millions de personnes dans le monde.**

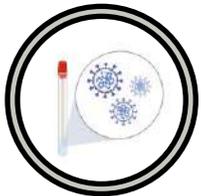
*CanPath permet aux chercheurs d'examiner la relation entre le cancer et l'arsenic dans l'eau potable.*

*Responsable de la recherche : Dr Trevor Dummer (Dalhousie et UBC)*

# SOUTIEN-Canada : Une étude nationale de surveillance sérologique de la COVID-19



Collecte de données et de résultats liés à la COVID-19 auprès de plus de 100 000 Canadiens (à partir de mars 2020)



Surveillance sérologique longitudinale des anticorps contre le SRAS-CoV-2 chez les Canadiens diagnostiqués, symptomatiques, asymptomatiques et sensibles



Soutenir le profilage immunitaire pré et post-vaccination



**2,6 millions \$ en fonds accordés par les IRSC**



**COVID-19 IMMUNITY TASK FORCE**

**5,2 millions \$ en fonds accordés par l'ASPC et le GTIC**



# Certains participants ont été invités à fournir du sang pour soutenir le profilage des anticorps

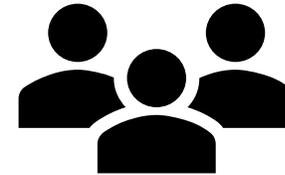
Environ 20 000 participants ont été invités à fournir un échantillon de sang



Résidents des foyers de soins de longue durée



Zones à forte prévalence de COVID-19

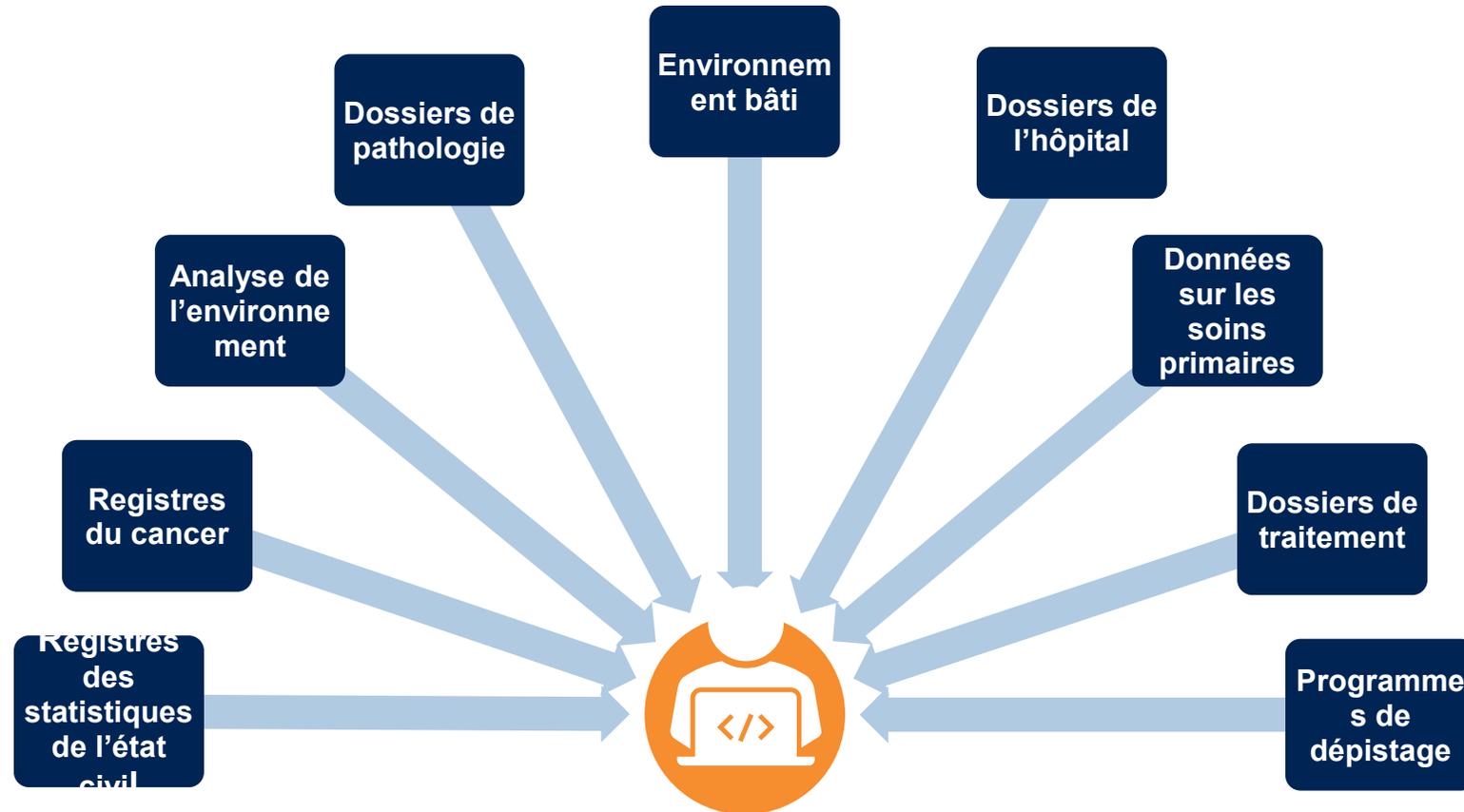


Personnes vivant dans des collectivités urbaines et rurales mal desservies

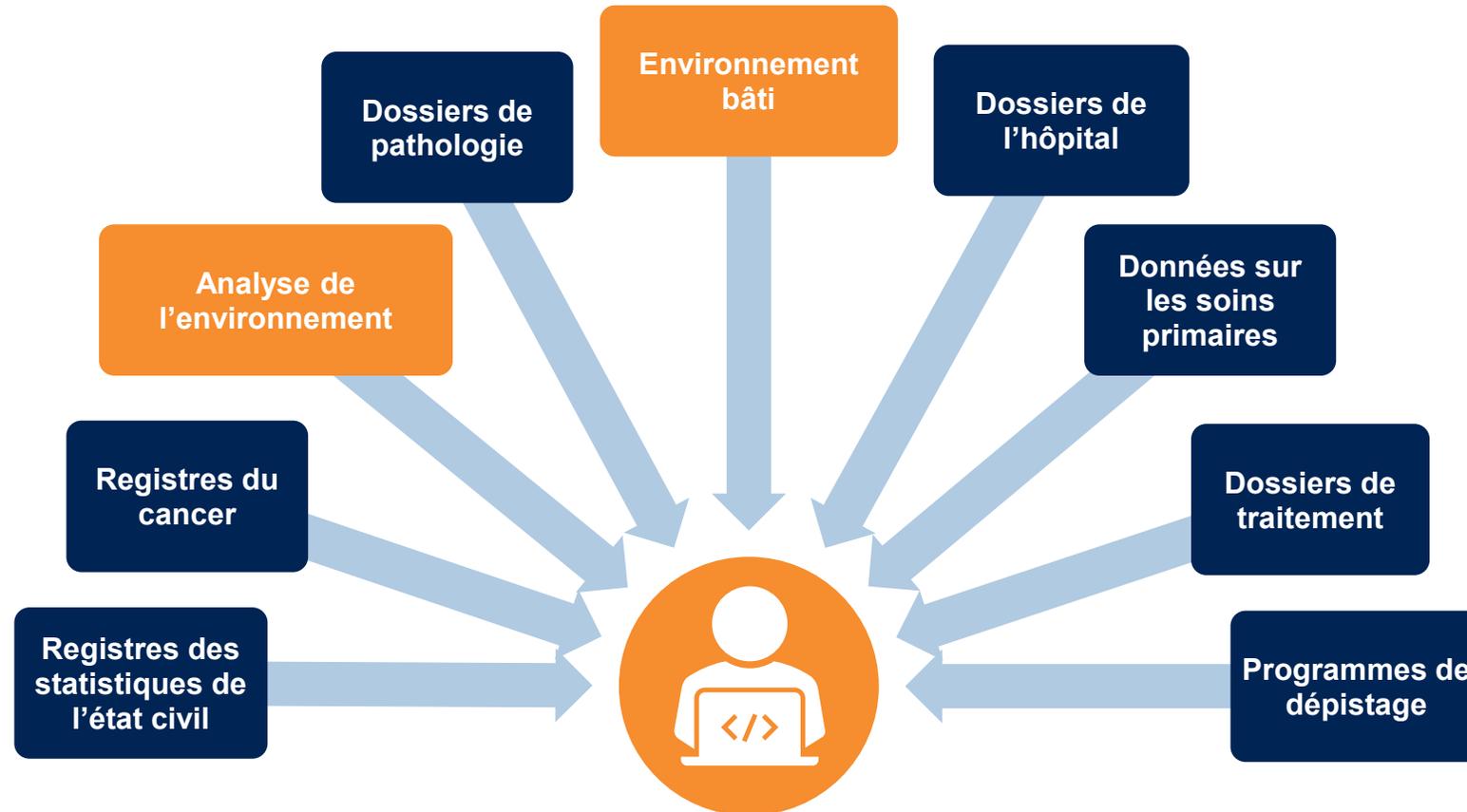
Des cartes de collecte de micro-échantillons de sang séché ont été envoyées par la poste aux participants pour le prélèvement des échantillons de sang.



**Les couplages de données sont une priorité de CanPath, car ils nous permettent d'évaluer notre cohorte en temps réel.**



Les couplages de données sont une priorité de CanPath, car ils nous permettent d'évaluer notre cohorte en temps réel.

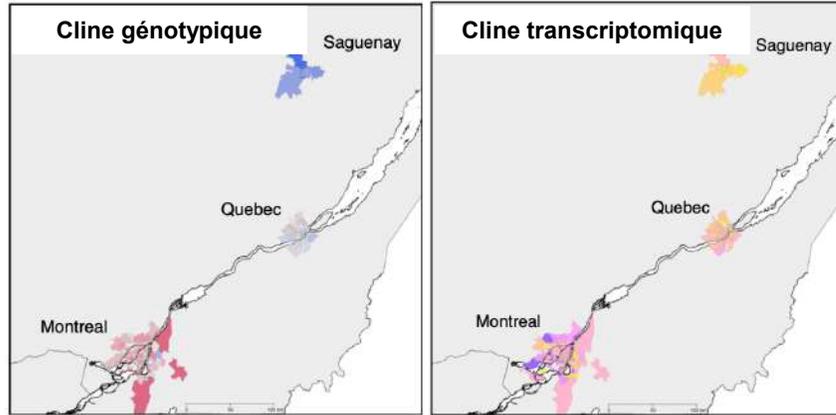


# Consortium canadien de recherche en santé environnementale urbaine

- Tous les participants à CanPath ont été couplés aux expositions environnementales de CANUE.
- Chaque endroit au Canada peut être décrit par un ensemble complexe de facteurs environnementaux.
- CANUE renforce la capacité d'étudier comment ces multiples **facteurs environnementaux sont liés à un large éventail de résultats sur le plan de la santé.**



# L'environnement joue un rôle plus important dans la détermination de certains résultats sanitaires que l'ascendance génétique



L'analyse de l'expression génique différentielle révèle que l'impact de l'environnement sur l'expression génique et les endophénotypes cliniques peut être supérieur à celui de l'ascendance génétique.



## Genetic study of Quebec residents finds air pollution trumps ancestry

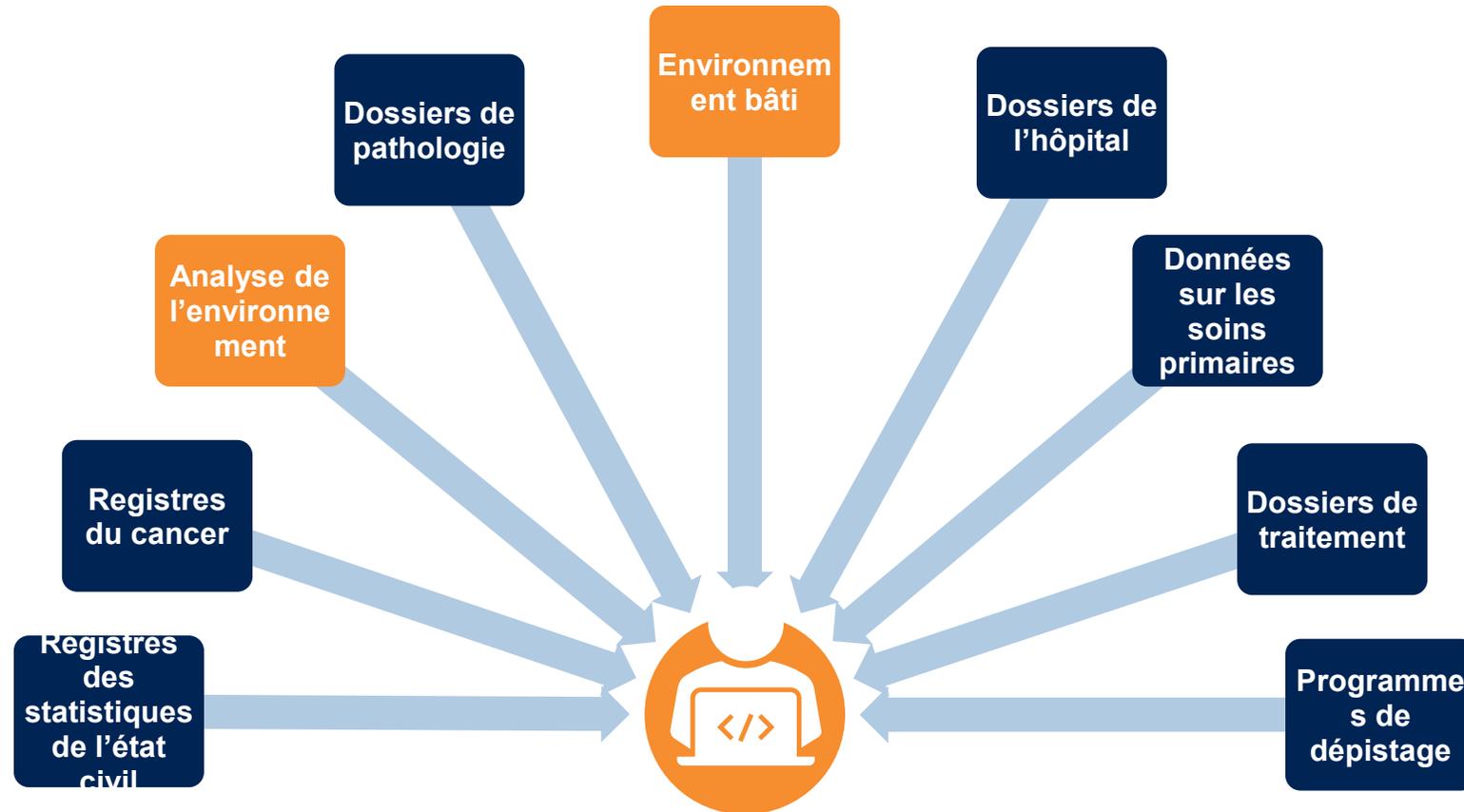


"That's really what precision health is about," Dr. Awadalla said. "You want to capture these things before people are in the doctor's office and having to be treated."

Une étude génétique de résidents du Québec montre que la pollution de l'air est plus importante que l'ascendance génétique.

C'est véritablement ce que nous offre la médecine de précision, affirme le Dr Awadalla. Nous voulons saisir ces éléments avant que la personne ne se retrouve dans le cabinet du médecin nécessite un traitement.

**Les couplages de données sont une priorité de CanPath, car ils nous permettent d'évaluer notre cohorte en temps réel.**

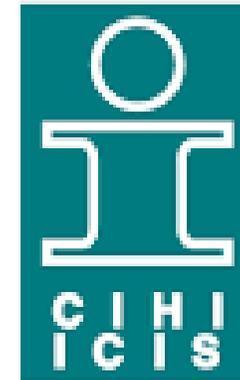


# CanPath sera la première cohorte canadienne à héberger des données de cohortes nationales et des données administratives à un emplacement central.

Des couplages entre la cohorte de CanPath et les données administratives sur la santé de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) sont en cours.

**Les données couplées individuelles de l'ICIS (N = 290 000) seront hébergées avec l'ensemble de données national harmonisé de CanPath et mises à la disposition des chercheurs accrédités** qui demandent des données administratives sur la santé ainsi que des données de cohorte et/ou des échantillons.

CanPath sera le premier programme canadien à être en mesure de combiner la richesse des ressources d'une cohorte avec les données administratives nationales dans un emplacement centralisé.



Canadian Institute  
for Health Information

Institut canadien  
d'information sur la santé

# L'Étude canadienne sur le cancer dans le contexte du Partenariat canadien pour la santé de demain



Un aperçu du Partenariat canadien pour la santé de demain



Cartographie des cas de cancer dans CanPath avec couplages



Utiliser CanPath pour identifier les premiers événements dans l'évolution du cancer

# Le cancer est la principale cause de décès au Canada

Le cancer représente un énorme fardeau pour **la santé des Canadiens et le système de santé.**

**2 Canadiens sur 5** contracteront un cancer au cours de leur vie.

Les participants à CanPath fournissent des informations sur leur mode de vie, leur environnement et leurs antécédents médicaux familiaux afin d'**aider les chercheurs à comprendre les facteurs qui peuvent accroître le risque de cancer.**

La nature longitudinale des données de CanPath nous permet de nous concentrer sur **le traitement du cancer**, mais aussi sur la façon de **prévenir complètement le cancer ou de le détecter tôt** lorsque les traitements sont plus susceptibles d'être efficaces.

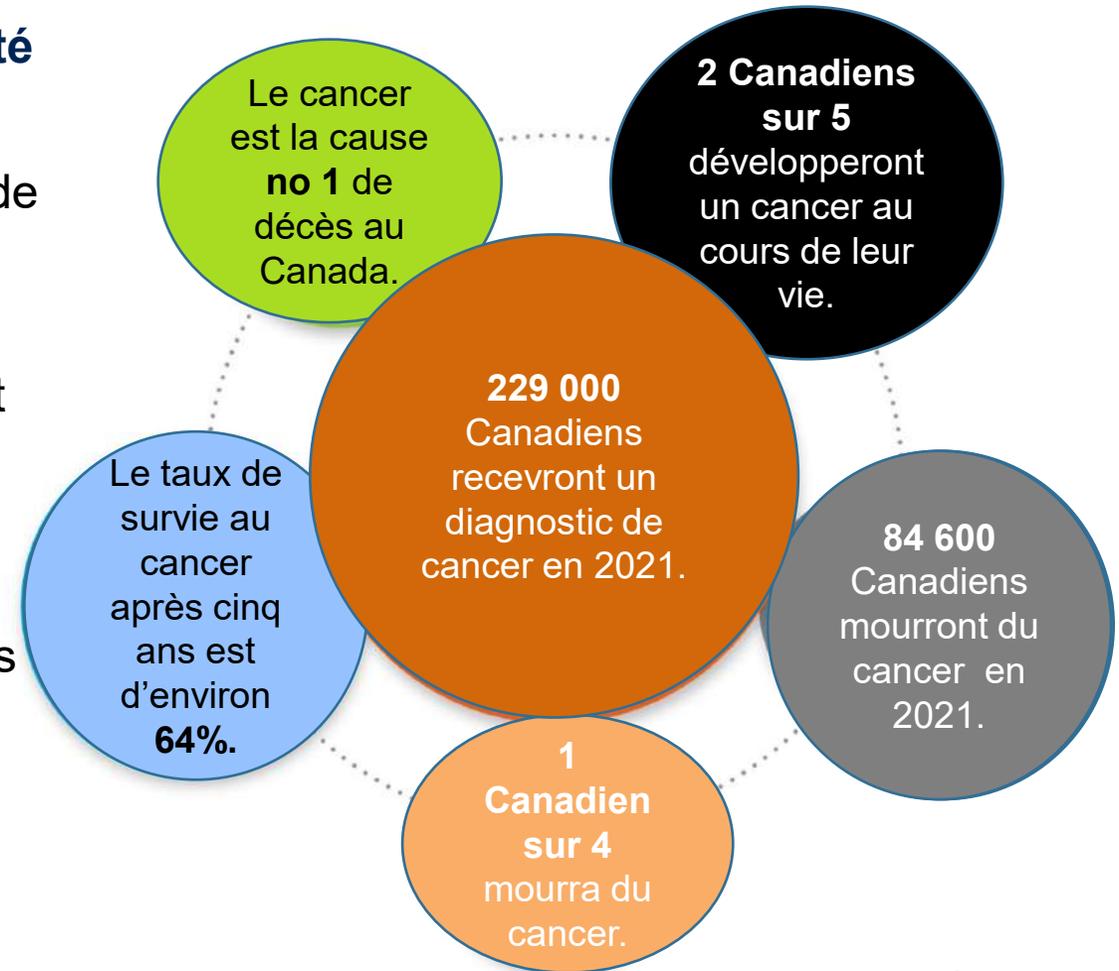


Figure reproduite de la Société canadienne du cancer

# Le défi canadien : Le Canada possède une mine de données sur la santé, mais il existe des obstacles majeurs à leur utilisation.

- Le Canada possède certains des ensembles de données sur les soins de santé les plus complets au monde, mais...
- Il est difficile de coupler et d'échanger des données entre les administrations, ce qui représente une limitation majeure pour la recherche et la santé publique.
- L'accès aux données est compliqué, coûteux et il y a des obstacles majeurs quant au lieu où les données peuvent être conservées. Tout cela limite la mesure dans laquelle les données peuvent être utilisées.



# CanPath a recueilli plus de 1600 variables sur les résultats de diverses maladies à différents moments

*Nombre de variables recueillies pour toutes les catégories de maladies*

Plus d'un milliard d'éléments de données et en croissance!

- Grossesse : naissance et puerperium
- Néoplasmes
- Troubles mentaux et comportementaux
- Blessures : empoisonnement et certaines autres conséquences des causes externes
- Endocrine : maladies nutritionnelles et métaboliques
- Maladies sans spécification précise ou entrant dans de multiples catégories
- Maladies cutanées et des tissus sous-cutanés
- Maladies du système respiratoire
- Maladies du système nerveux
- Maladies du système musculo-squelettique et des tissus conjonctifs
- Maladies du système génito-urinaire
- Maladies de l'œil et des zones annexes
- Maladies de l'oreille et du processus mastoïde
- Maladies du système digestif
- Maladies du système circulatoire
- Maladies du sang et des organes de production du sang, et certains troubles du mécanisme immunitaire
- Malformations congénitales : déformations et anomalies chromosomales
- Certaines maladies infectieuses et parasitiques

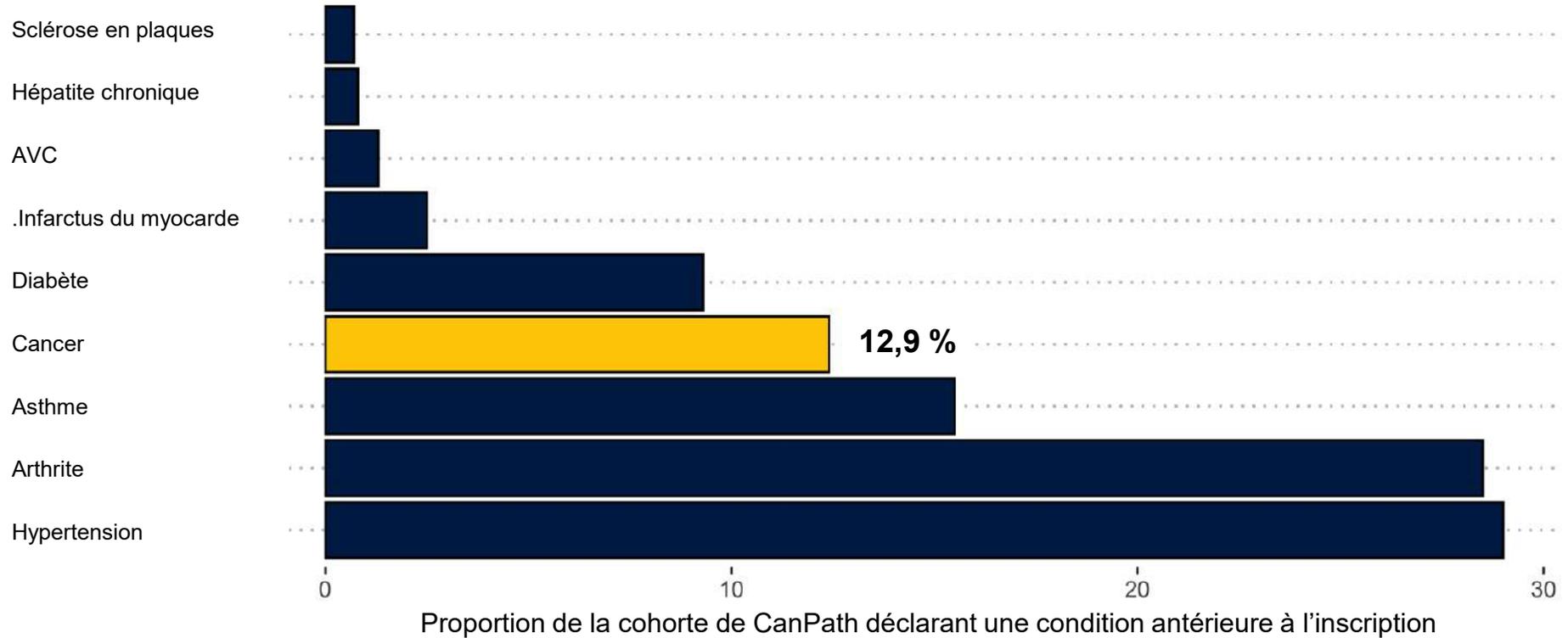
Diseases of the blood an

n: O00 O9A	0	3	2	0
is: C00 D48	200	148	30	29
irs: F00 F99	53	38	22	12
es: S00 T98	2	0	0	0
es: E00 E90	49	23	7	4
e categories	0	14	11	5
ue: L00 L99	18	23	5	5
am: J00 J99	46	32	11	9
n: G00 G99	58	30	7	4
e: M00 M99	52	40	13	9
m: N00 N99	15	20	5	4
a: H00 H59	53	14	0	0
s: H60 H95	24	11	2	1
m: K00 K93	136	73	16	12
tem: I00 I99	78	48	19	12
m: D50 D89	25	0	2	1
is: Q00 Q99	15	0	0	0
es: A00 B99	26	14	13	35
	Baseline Qx	Follow-Up Qx	COVID19 Qx 1	COVID19 Qx 2

Questionnaire

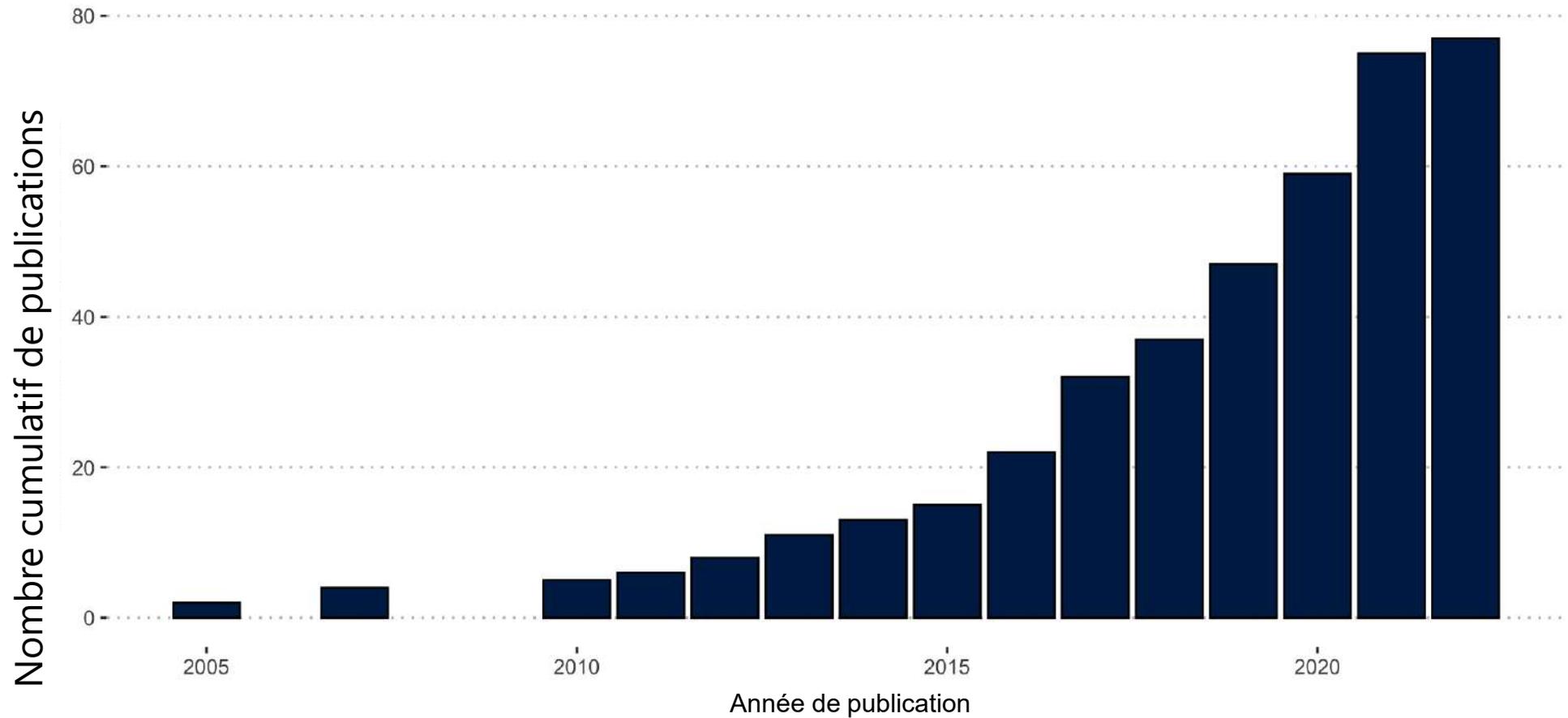
# CanPath permet aux chercheurs de comprendre les causes du développement et de la progression du cancer

- Plus d'un participant sur dix à CanPath signale des antécédents de cancer au moment de leur inscription.



# La valeur de CanPath dans l'avancement de notre compréhension du cancer a augmenté au fil du temps

CanPath a soutenu plus de 77 publications traitant du cancer.



# Certaines découvertes sur le cancer soutenues par CanPath



- Un faible indice de masse corporelle, un tour de taille élevé, une parité inférieure et des antécédents familiaux de cancer du sein étaient associés à **risque accru de cancer du sein diagnostiqué avant 50 ans**. (Pader J et coll., *Cancer Causes Control* 2021)



- Faible consommation de fruits et légumes et sommeil court ou long (<6 ou >9 h/nuit) étaient associés à un risque accru de **cancer du poumon chez les non-fumeurs**. (Murphy RA et coll. *sous examen* 2021)



- Un score de risque dérivé d'**un petit nombre de gènes s'est avéré prédictif de l'apparition du cancer** (Duhaze et coll., *Frontiers in Genetics* 2021)



- **On a constaté qu'un apport insuffisant en fibres augmentait le risque de développement d'un cancer** de 6,3 à 6,8 % pour les hommes et de 5,0 à 5,5 % pour les femmes. (Grundy et coll., *JAMC* 2017)



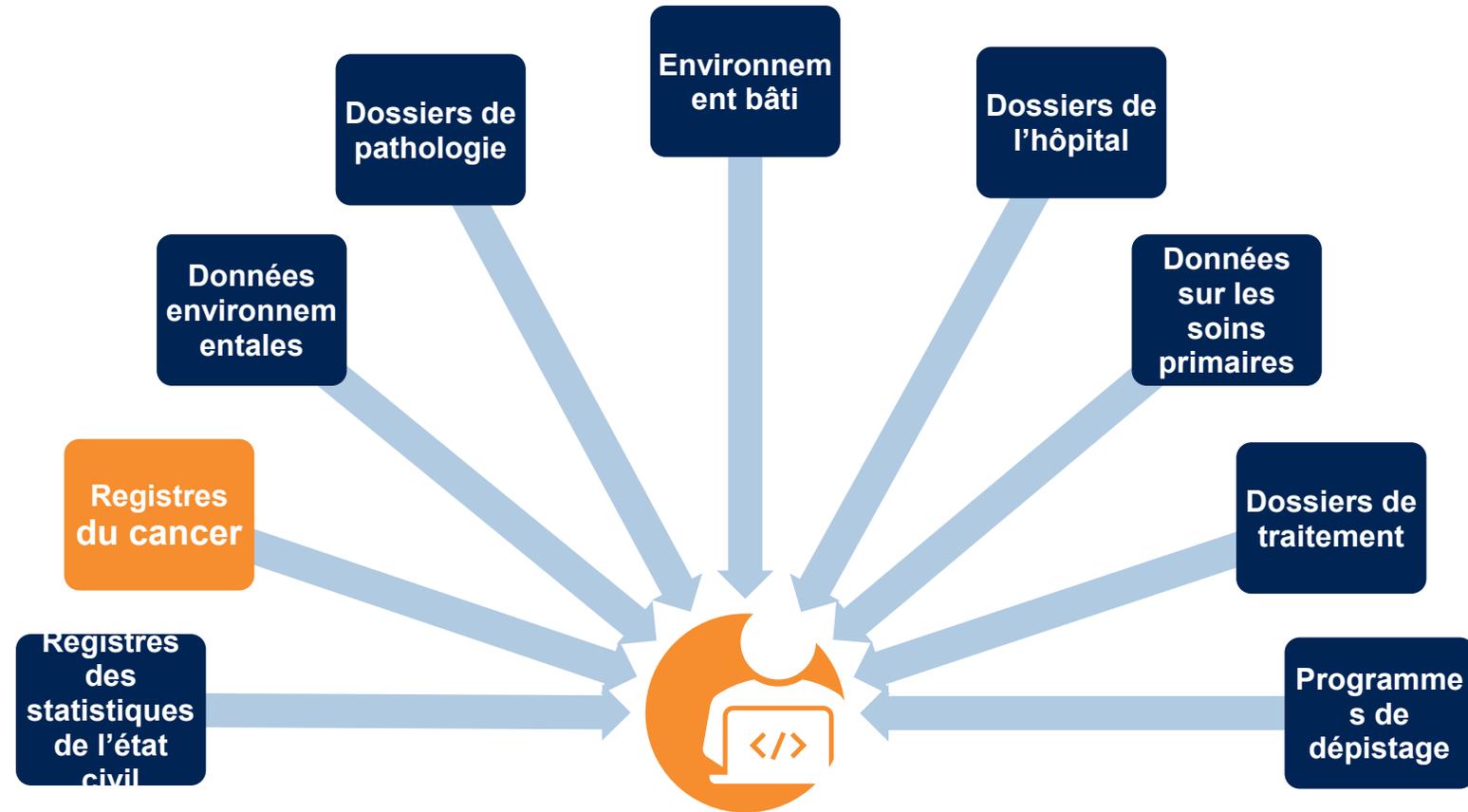
- **Le respect des recommandations de prévention du cancer liées au mode de vie était associé à un risque réduit (13 %)** de développer un cancer. (Whelan HK et coll., *Public Health Nutr.* 2019)



- Le séquençage génétique des familles BRCA1 et BRCA2 négatives au Canada **permet d'identifier de nouveaux gènes à risque pour le cancer du sein héréditaire**. (Glentis S et coll., *Front Genet.* 2019)

... et bien d'autres encore!

Les couplages de données sont une priorité de CanPath, car ils nous permettent d'évaluer notre cohorte en temps réel.



# CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte canadiennes sur le cancer

- CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte de la principale cause de décès au Canada.
- Grâce aux informations cliniques couplées, nous pouvons identifier les participants qui ont rejoint la cohorte **avant de contracter la maladie**.
- À partir d'échantillons prélevés avant l'apparition de la maladie, nous sommes en mesure de développer **de nouvelles approches pour détecter la maladie des années avant les méthodes actuelles**.
- Nous adoptons une approche en plusieurs étapes pour **Construire les ressources en données nécessaires pour permettre la recherche précoce sur la prévention et la détection du cancer** :
  - Harmoniser la déclaration des données agrégées sur le cancer à l'échelle nationale.
  - Héberger les résultats sur le cancer couplés au niveau individuel.

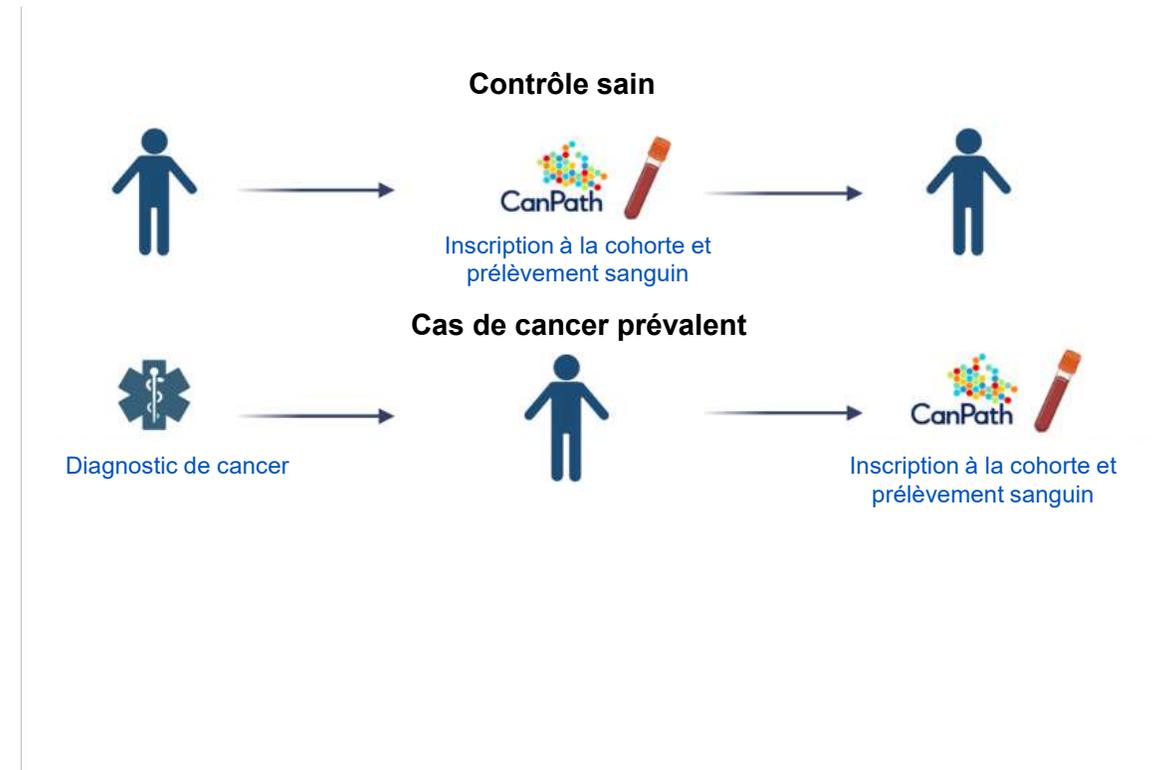
# CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte canadiennes sur le cancer

- CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte de la principale cause de décès au Canada.
- Grâce aux informations cliniques couplées, nous pouvons identifier les participants qui ont rejoint la cohorte **avant de contracter la maladie**.
- À partir d'échantillons prélevés avant l'apparition de la maladie, nous sommes en mesure de développer **de nouvelles approches pour détecter la maladie des années avant les méthodes actuelles**.
- Nous adoptons une approche en plusieurs étapes pour **Construire les ressources en données nécessaires pour permettre la recherche précoce sur la prévention et la détection du cancer** :
  - Harmoniser la déclaration des données agrégées sur le cancer à l'échelle nationale.
  - Héberger les résultats sur le cancer couplés au niveau individuel.



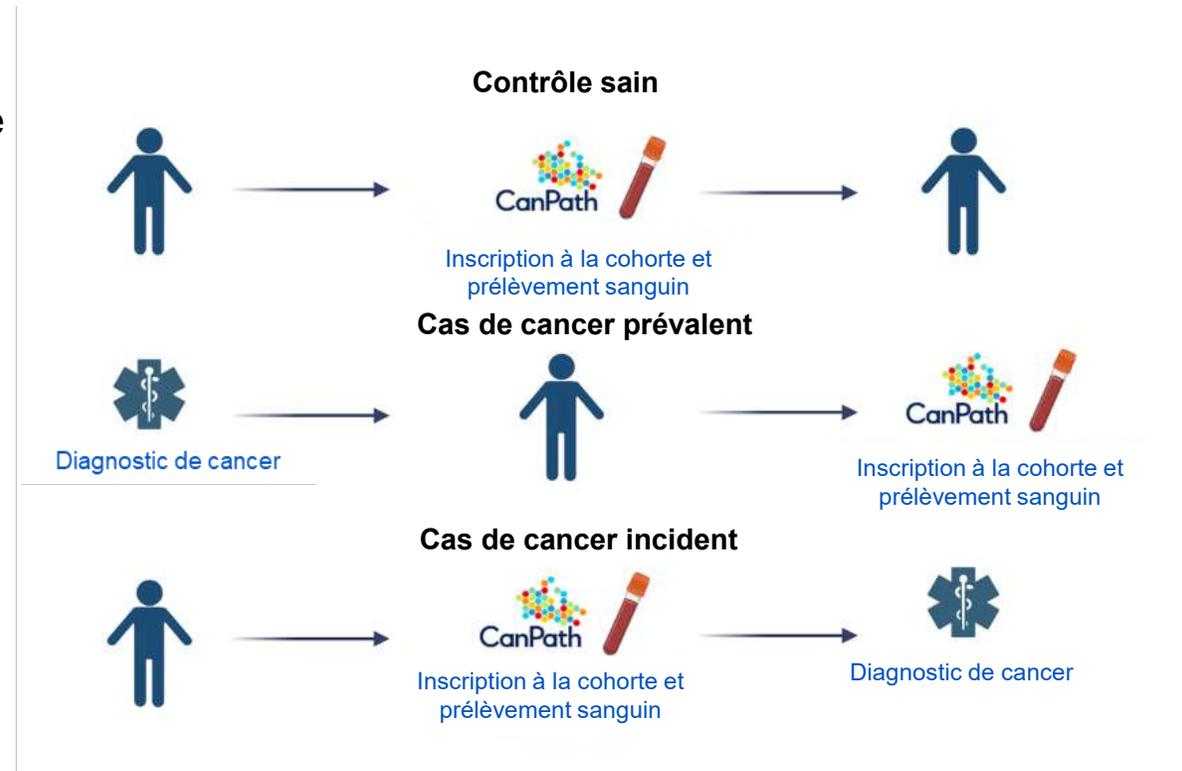
# CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte canadiennes sur le cancer

- CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte de la principale cause de décès au Canada.
- Grâce aux informations cliniques couplées, nous pouvons identifier les participants qui ont rejoint la cohorte **avant de contracter la maladie**.
- À partir d'échantillons prélevés avant l'apparition de la maladie, nous sommes en mesure de développer **de nouvelles approches pour détecter la maladie des années avant les méthodes actuelles**.
- Nous adoptons une approche en plusieurs étapes pour **Construire les ressources en données nécessaires pour permettre la recherche précoce sur la prévention et la détection du cancer** :
  - Harmoniser la déclaration des données agrégées sur le cancer à l'échelle nationale.
  - Héberger les résultats sur le cancer couplés au niveau individuel.

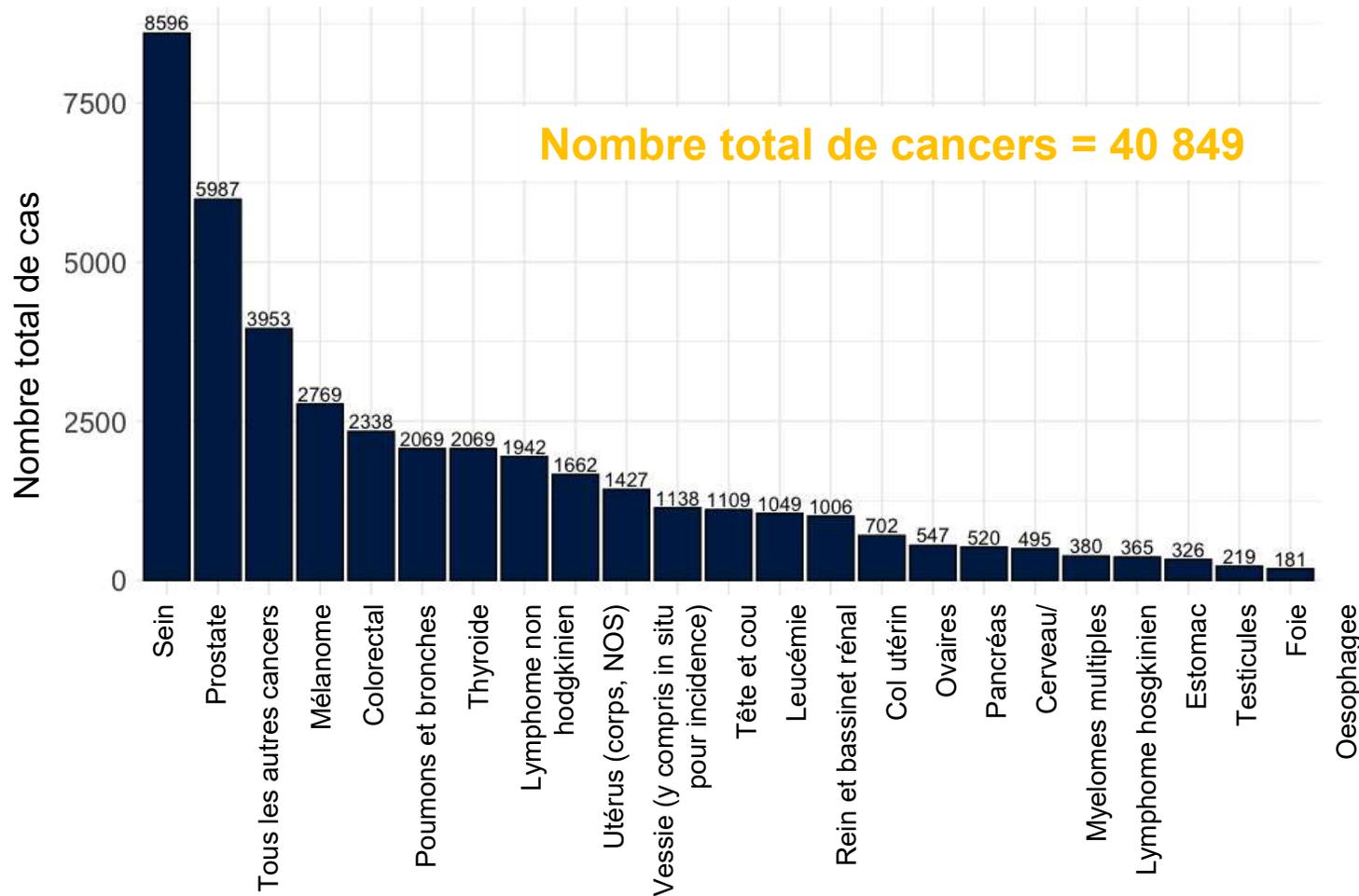


# CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte canadiennes sur le cancer

- CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte de la principale cause de décès au Canada.
- Grâce aux informations cliniques couplées, nous pouvons identifier les participants qui ont rejoint la cohorte **avant de contracter la maladie**.
- À partir d'échantillons prélevés avant l'apparition de la maladie, nous sommes en mesure de développer **de nouvelles approches pour détecter la maladie des années avant les méthodes actuelles**.
- Nous adoptons une approche en plusieurs étapes pour **Construire les ressources en données nécessaires pour permettre la recherche précoce sur la prévention et la détection du cancer** :
  - Harmoniser la déclaration des données agrégées sur le cancer à l'échelle nationale.
  - Héberger les résultats sur le cancer couplés au niveau individuel.



# Cartographie des cas de cancer dans la cohorte de CanPath



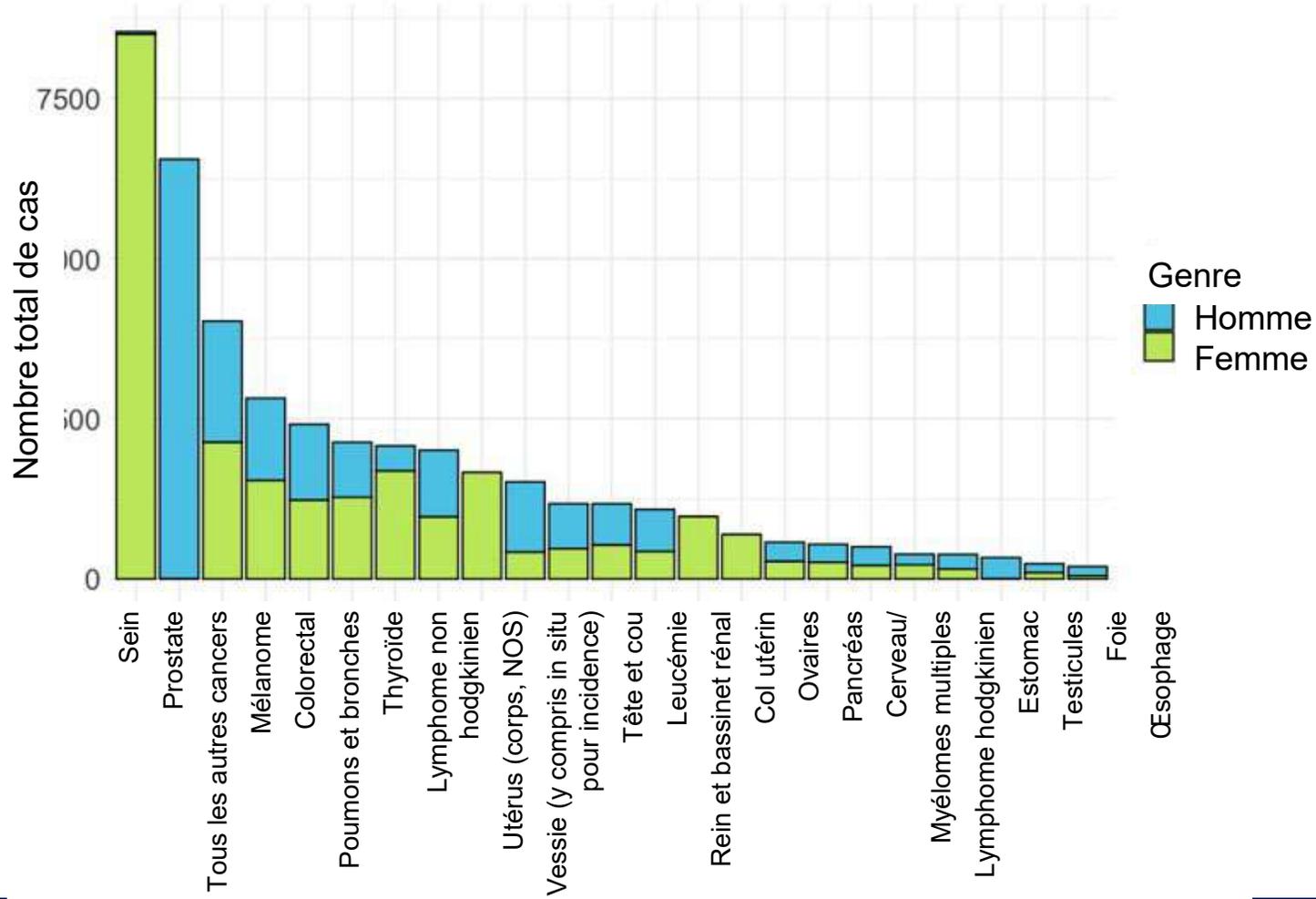
Nous tirons parti des couplages provinciaux pour cartographier les données sur le cancer et les échantillons biologiques de CanPath.

Toutes les données sur le cancer sont recueillies et regroupées conformément aux Lignes directrices canadiennes pour les statistiques sur le cancer.

## Les régions comprenaient :

- La VOIE Atlantique
- Le Projet Alberta for Tomorrow
- L'Étude sur la santé Ontario
- Le Projet BC Generations

# Cartographie des cas de cancer de la cohorte de CanPath selon le sexe



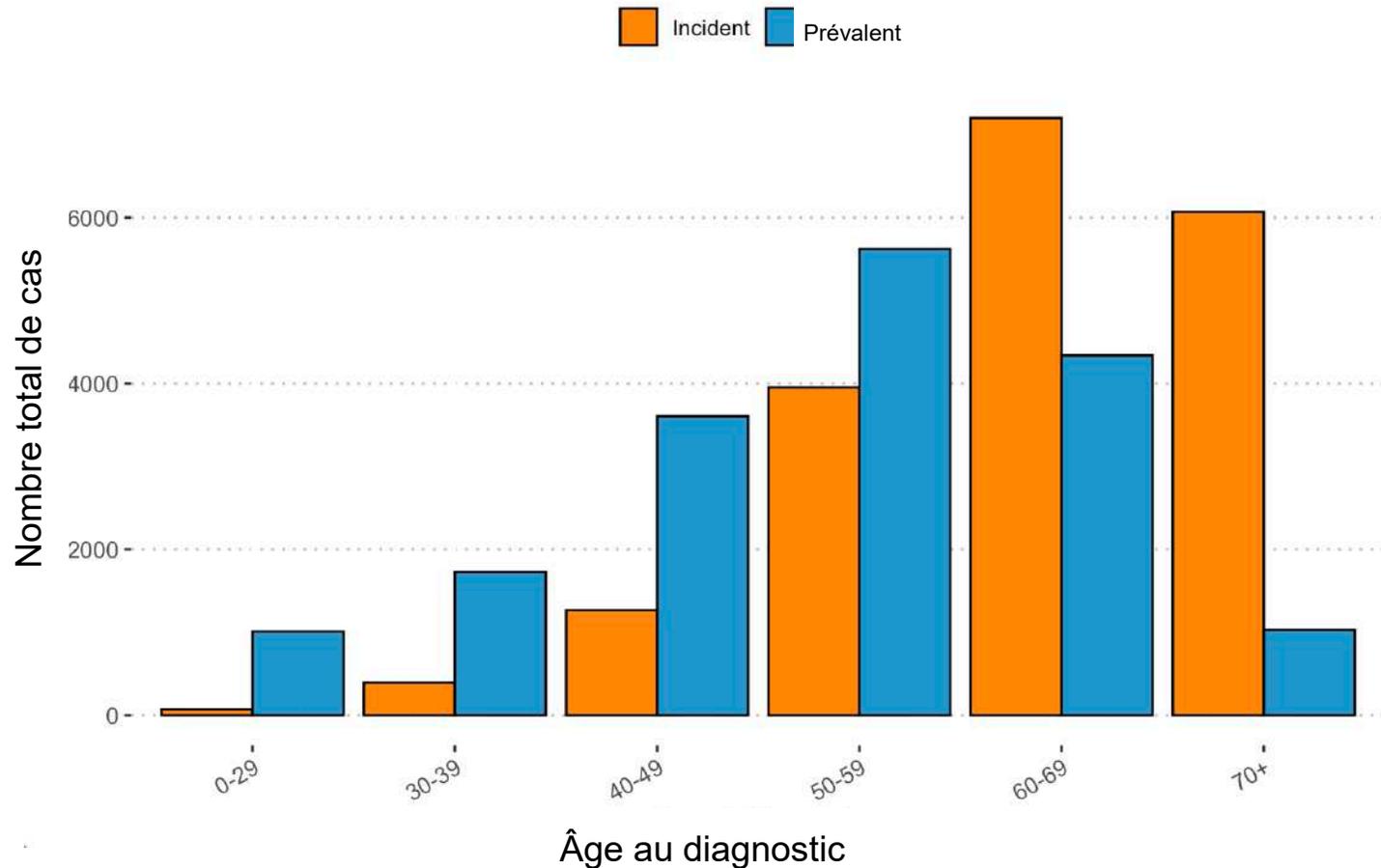
Nous tirons parti des couplages provinciaux pour cartographier les données sur le cancer et les échantillons biologiques de CanPath.

Toutes les données sur le cancer sont recueillies et regroupées conformément aux Lignes directrices canadiennes pour les statistiques sur le cancer.

Les régions comprenaient :

- La VOIE Atlantique
- Le Projet Alberta for Tomorrow
- L'Étude sur la santé Ontario
- Le Projet BC Generations

# Cartographie des cas de cancer dans la cohorte de CanPath selon l'âge au moment du diagnostic



Nous tirons parti des couplages provinciaux pour cartographier les données sur le cancer et les échantillons biologiques de CanPath.

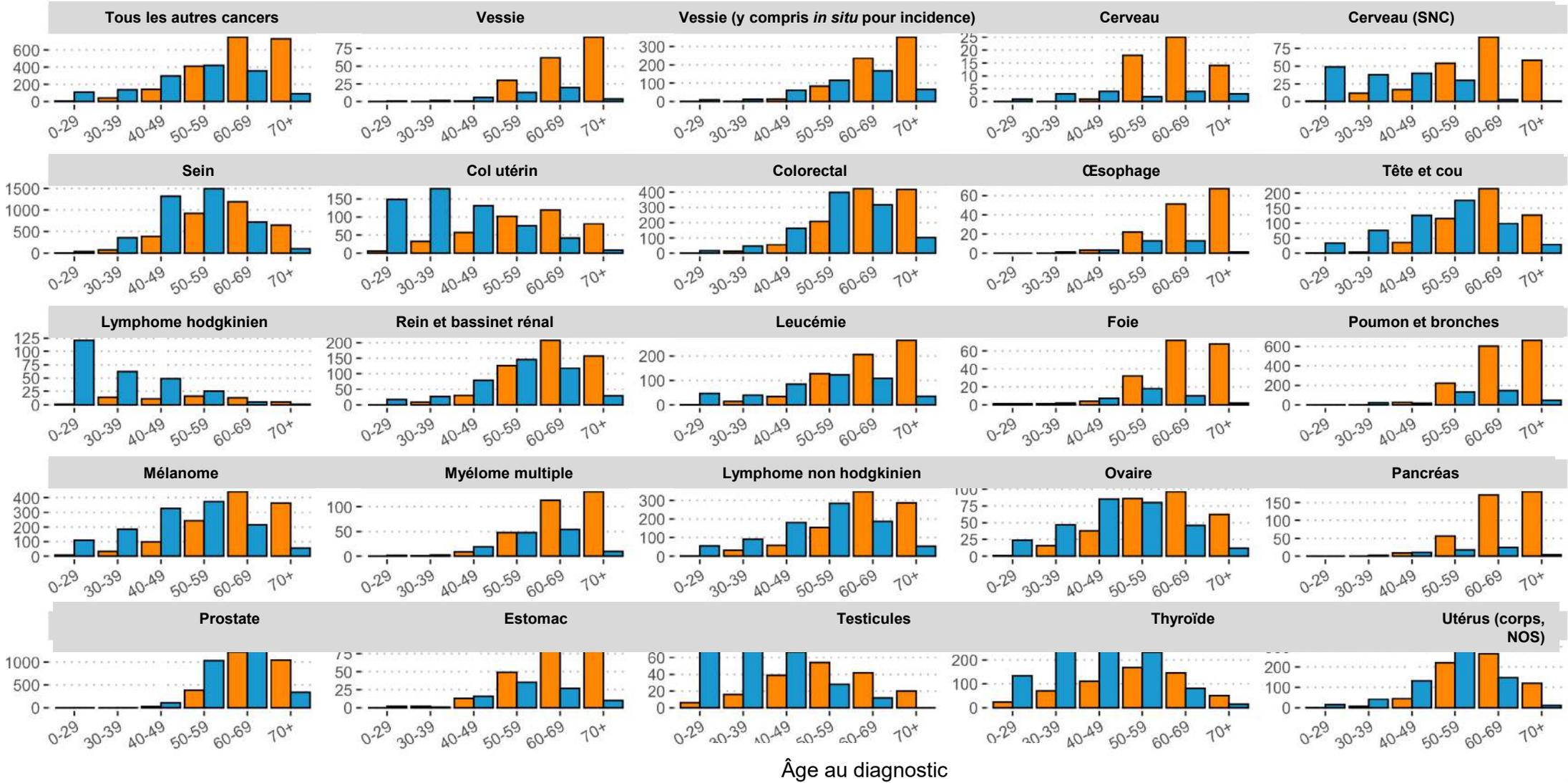
Toutes les données sur le cancer sont recueillies et regroupées conformément aux Lignes directrices canadiennes pour les statistiques sur le cancer.

**Les régions comprenaient :**

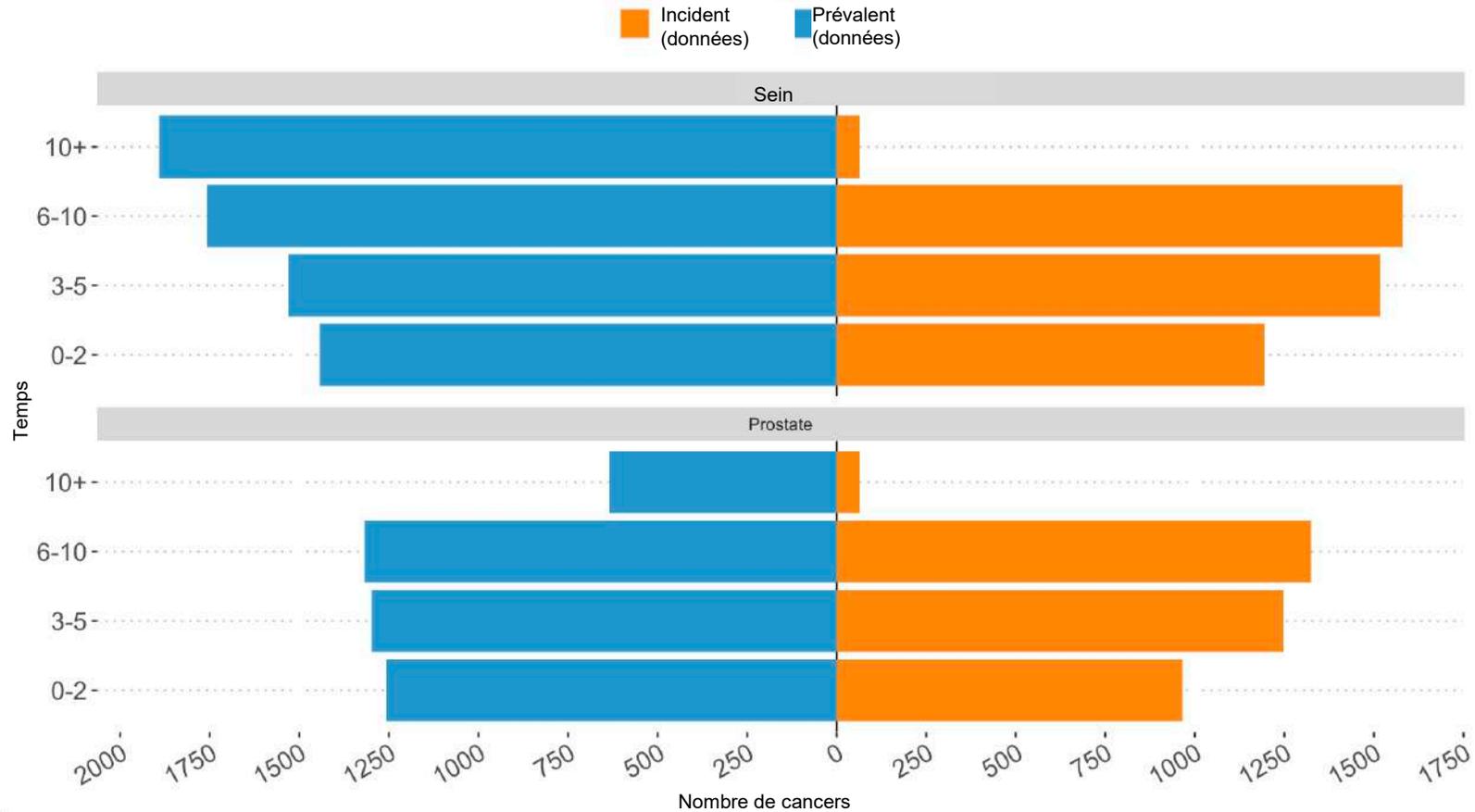
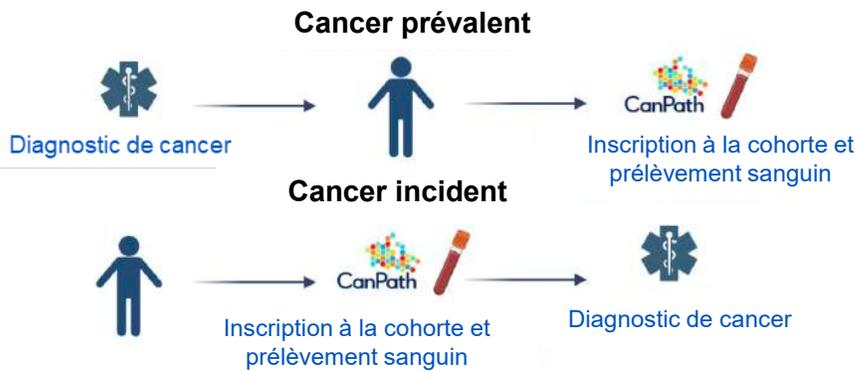
- La VOIE Atlantique
- Le Projet Alberta for Tomorrow
- L'Étude sur la santé Ontario
- Le Projet BC Generations

Incident (donnée) Prévalent (donnée)

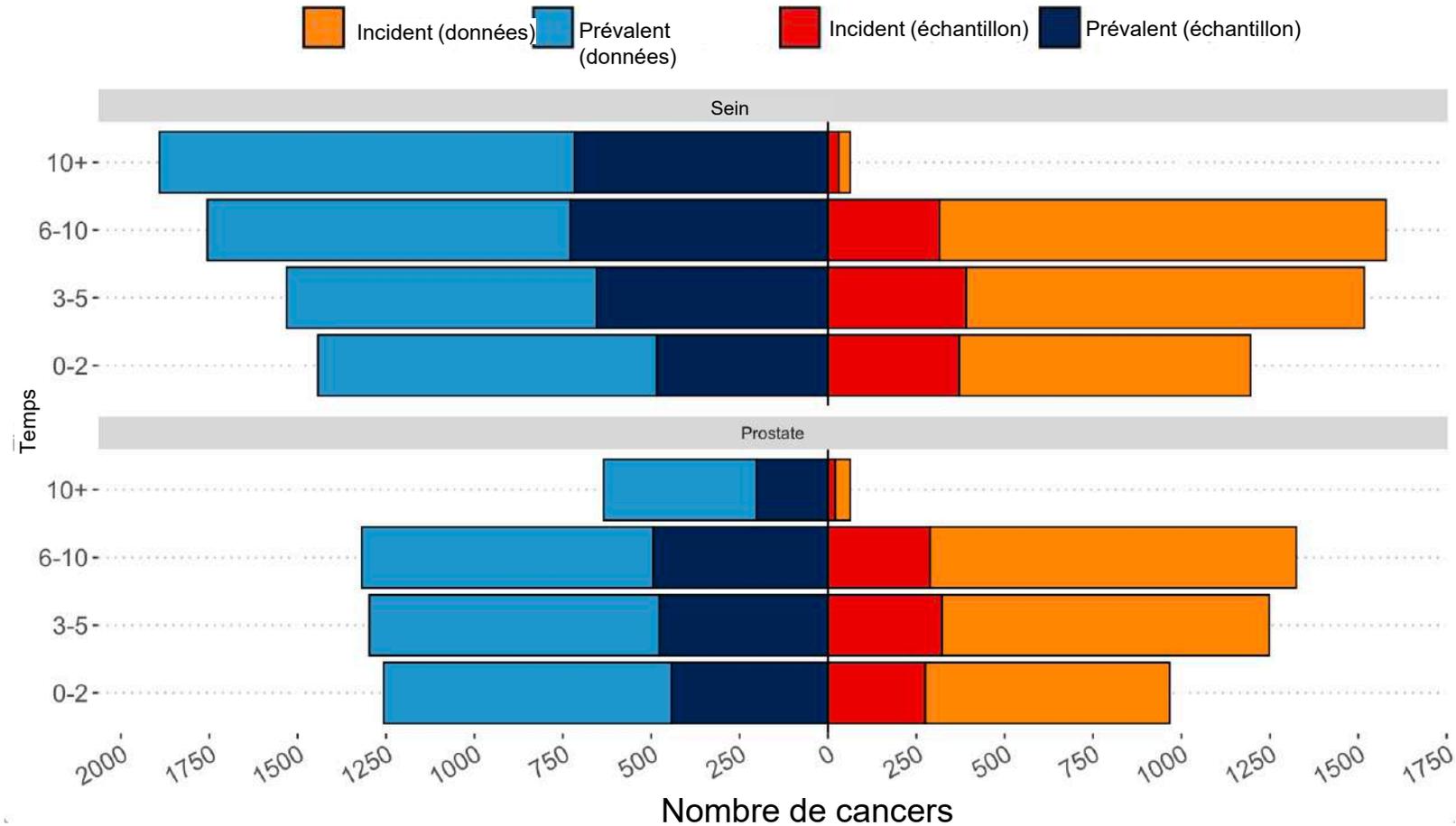
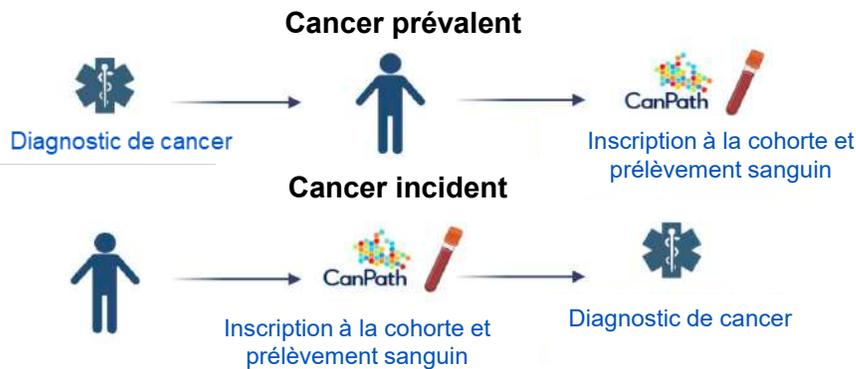
Nombre total de cas



# Les liens nous permettent de cartographier le temps écoulé entre l'inscription des participants à CanPath et l'apparition du cancer

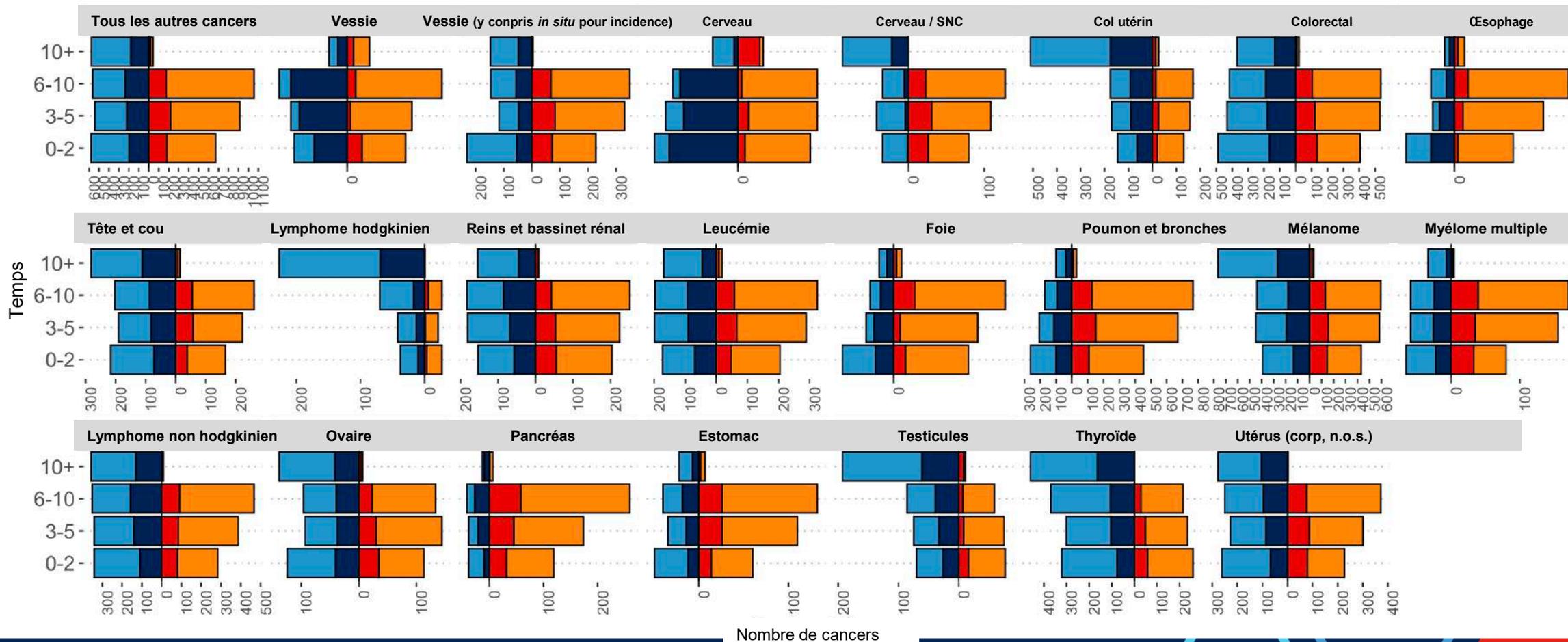


# Les couplages permettent de cartographier le temps écoulé entre l'inscription des participants à CanPath et l'apparition du cancer

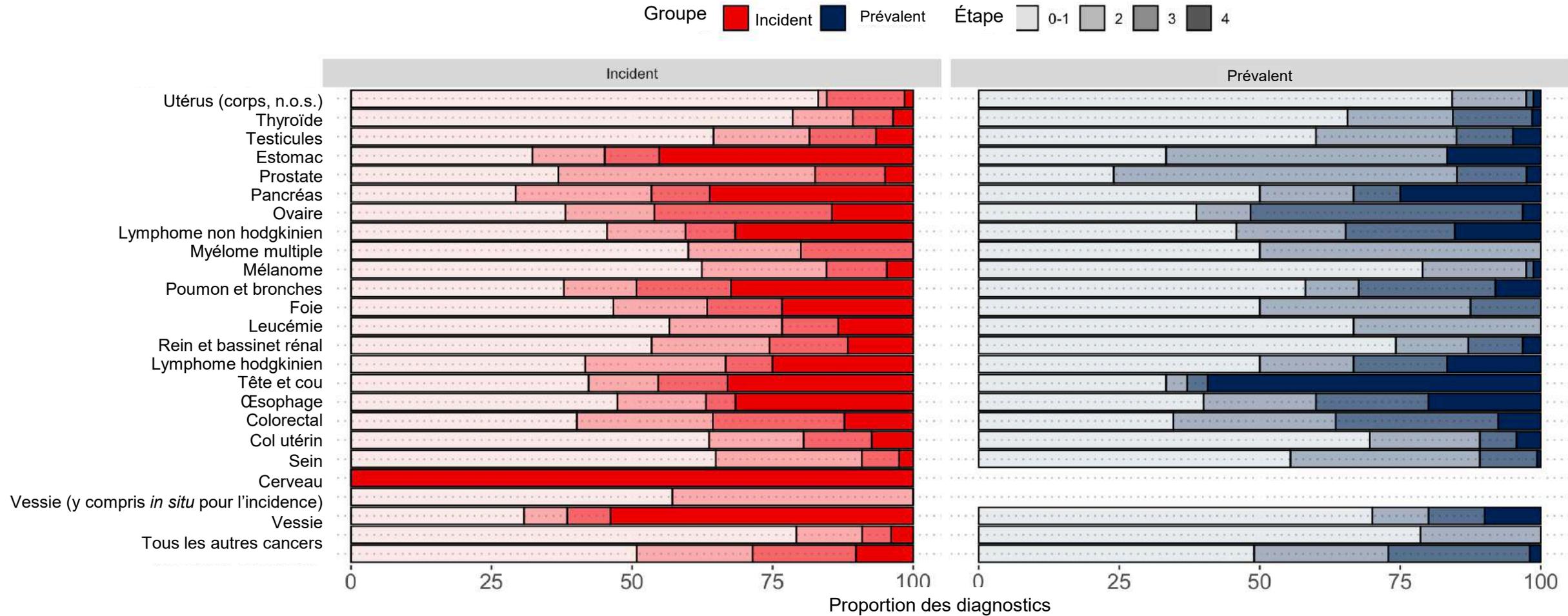


# Les couplages permettent de cartographier le temps écoulé entre l'inscription des participants à CanPath et l'apparition du cancer

■ Incident (données)   
 ■ Prévalent (données)   
 ■ Incident (échantillon)   
 ■ Prévalent (échantillon)



# Nous pouvons stratifier les cas incidents et les cas prévalents par stade au moment du diagnostic pour permettre la détection précoce dans la recherche d'un cancer



# L'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain



Un aperçu du Partenariat canadien pour la santé de demain

Diagnostic de cancer

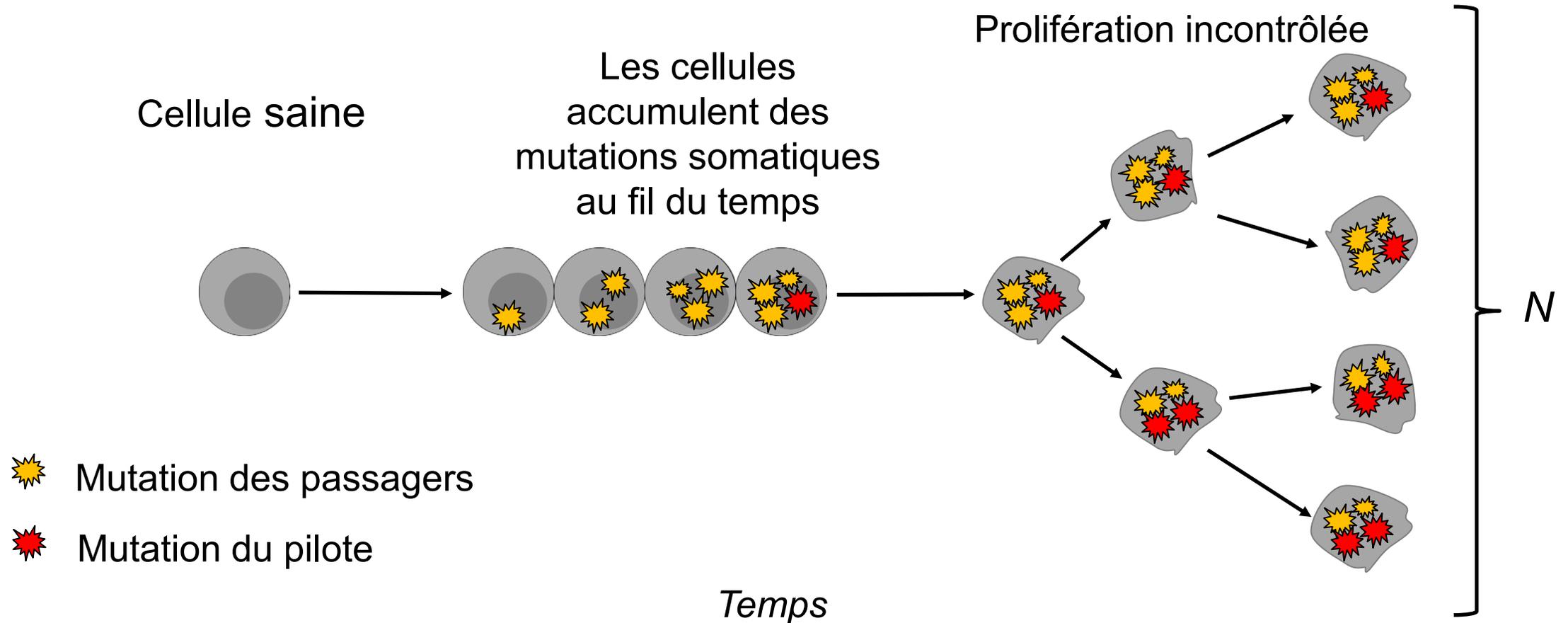


Inscription à la cohorte et prélèvement sanguin

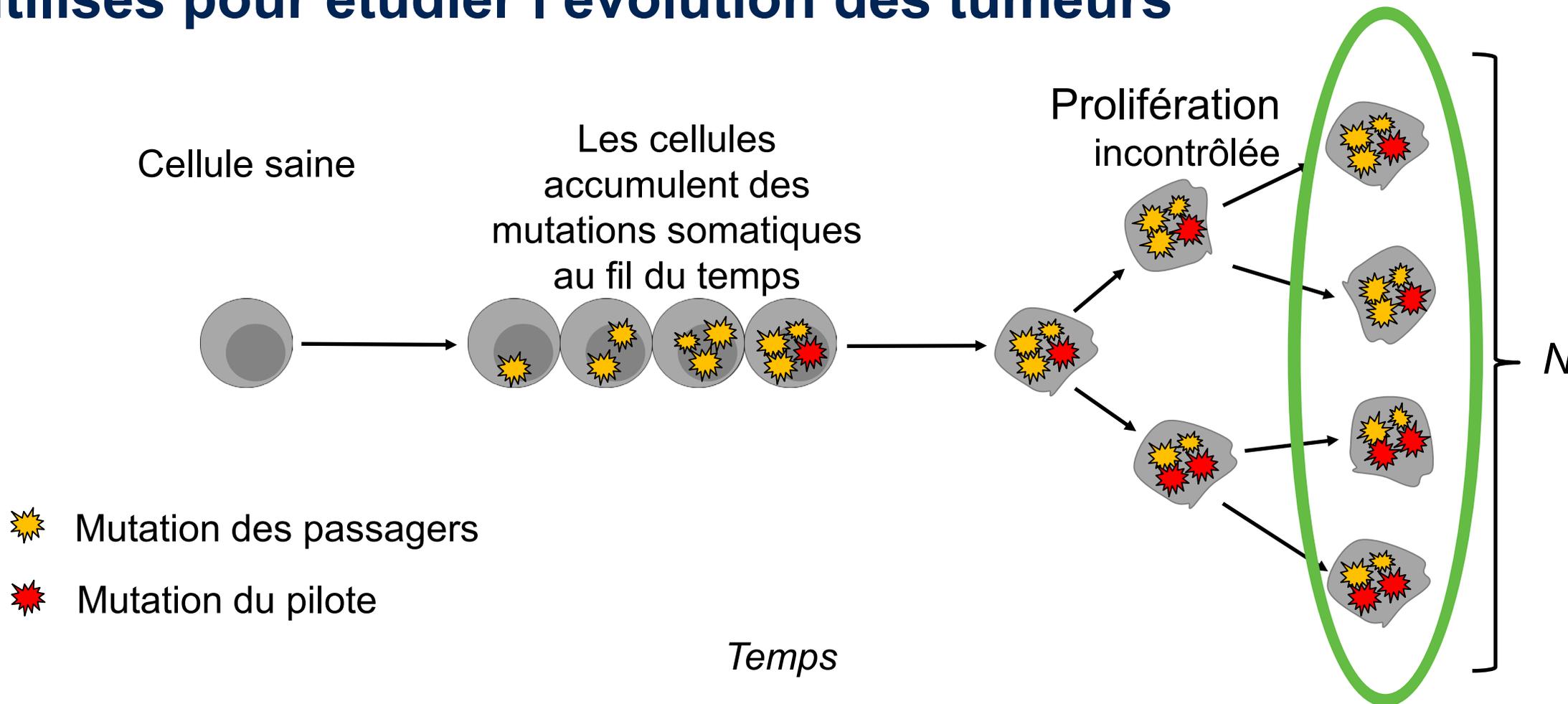


Utiliser CanPath pour identifier les premiers événements de l'évolution du cancer

# Les outils de génétique des populations sont fréquemment utilisés pour étudier l'évolution des tumeurs

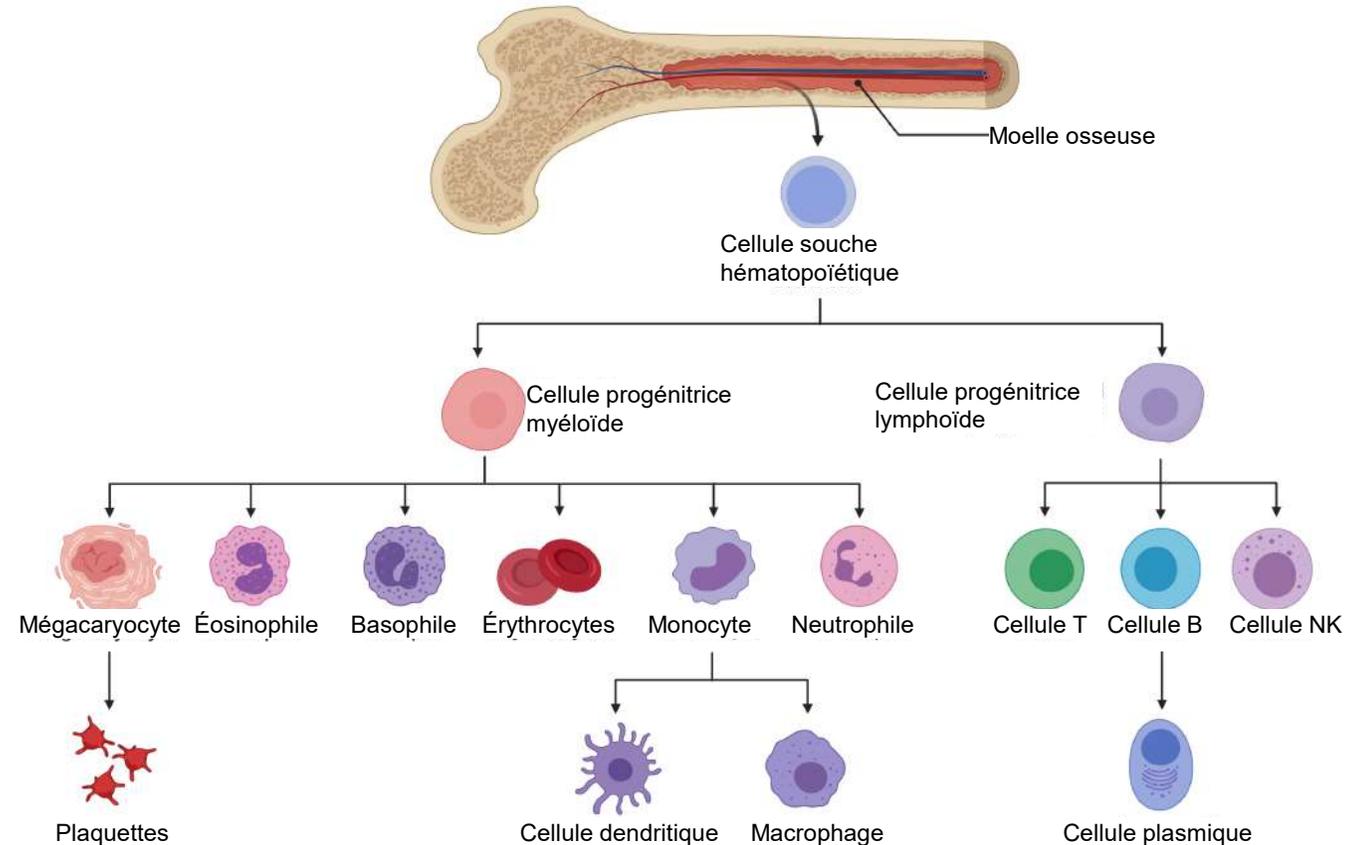


# Les outils de génétique des populations sont fréquemment utilisés pour étudier l'évolution des tumeurs



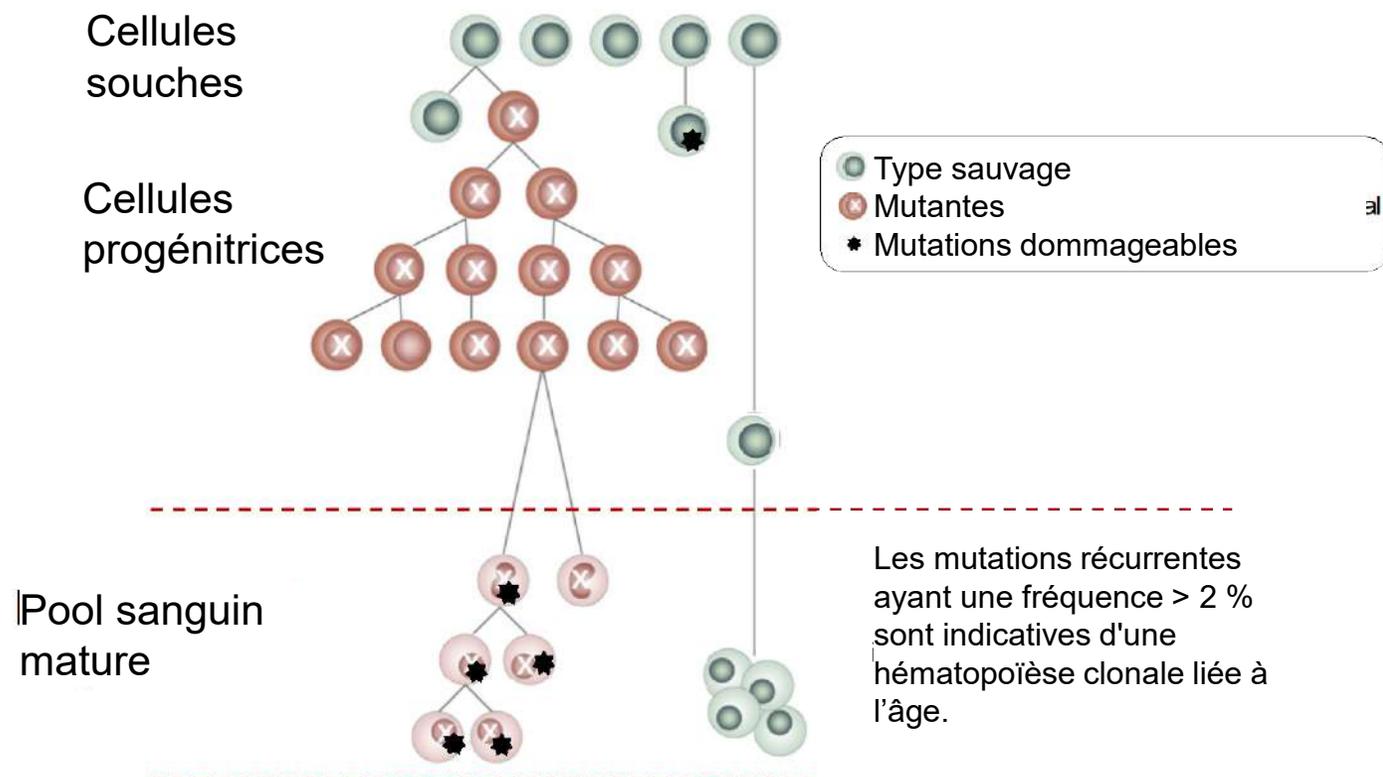
# Les mutations somatiques s'accumulent dans notre sang au fil du temps

- Hiérarchie des cellules sanguines dérivée de **population de cellules souches (HCS)**
- Les populations de HCS sont très étroitement régulées.
- **Hématopoïèse clonale liée à l'âge** : l'expansion préférentielle des cellules sanguines porteuses de mutations somatiques récurrentes.
- L'HCLA est presque inévitable chez les personnes âgées.
- Risque accru de **cancers et de maladies cardiovasculaires**.



## Les mutations somatiques s'accumulent dans notre sang au fil du temps

- Hiérarchie des cellules sanguines dérivée de **population de cellules souches** (HCS).
- Les populations de HCS sont très étroitement régulées.
- **Hématopoïèse clonale liée à l'âge** : l'expansion préférentielle des cellules sanguines porteuses de mutations somatiques récurrentes.
- L'HCLA est presque inévitable chez les personnes âgées.
- Risque accru de **cancers et de maladies cardiovasculaires**.



*Jaiswal et coll. 2014, Genovese et coll. 2014, Xie et coll. (2014)  
Figure adaptée de Shlush. Blood (2018)*

# Les mutations somatiques s'accumulent dans notre sang au fil du temps

- Hiérarchie des cellules sanguines dérivée de **population de cellules souches (HCS)**.
- Les populations de HSC sont très étroitement régulées.
- **Hématopoïèse clonale liée à l'âge** : l'expansion préférentielle des cellules sanguines porteuses de mutations somatiques récurrentes.
- L'HCLA est presque inévitable chez les personnes âgées.
- Risque accru de **cancers et de maladies cardiovasculaires**.

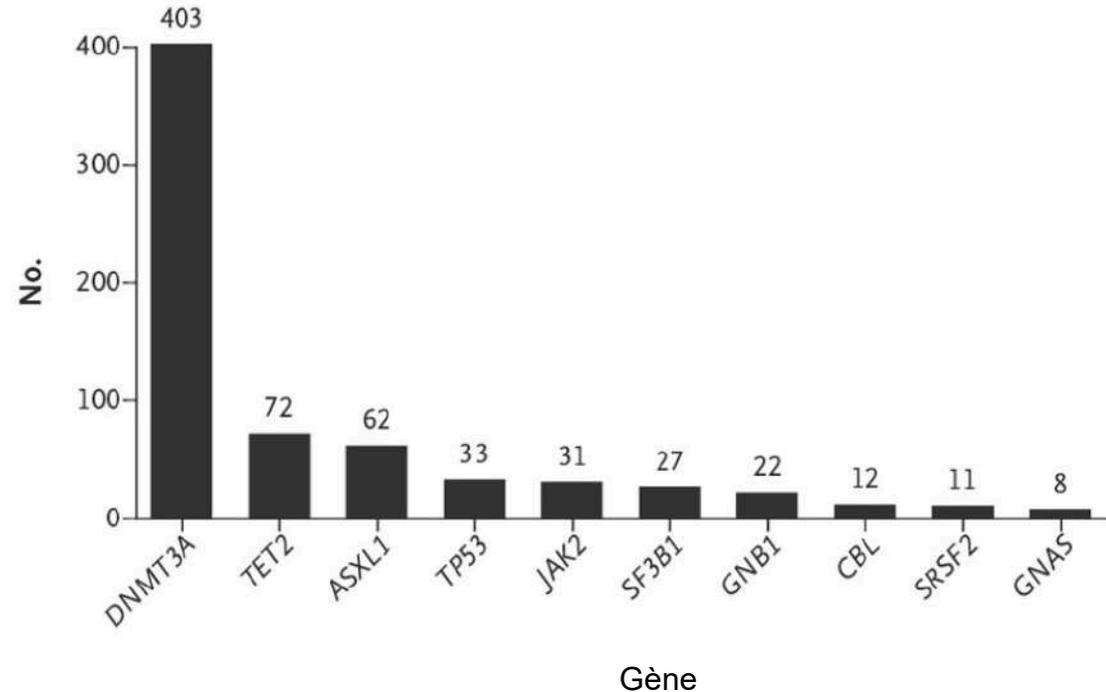
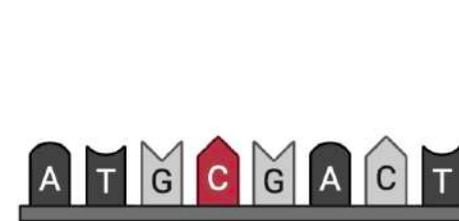
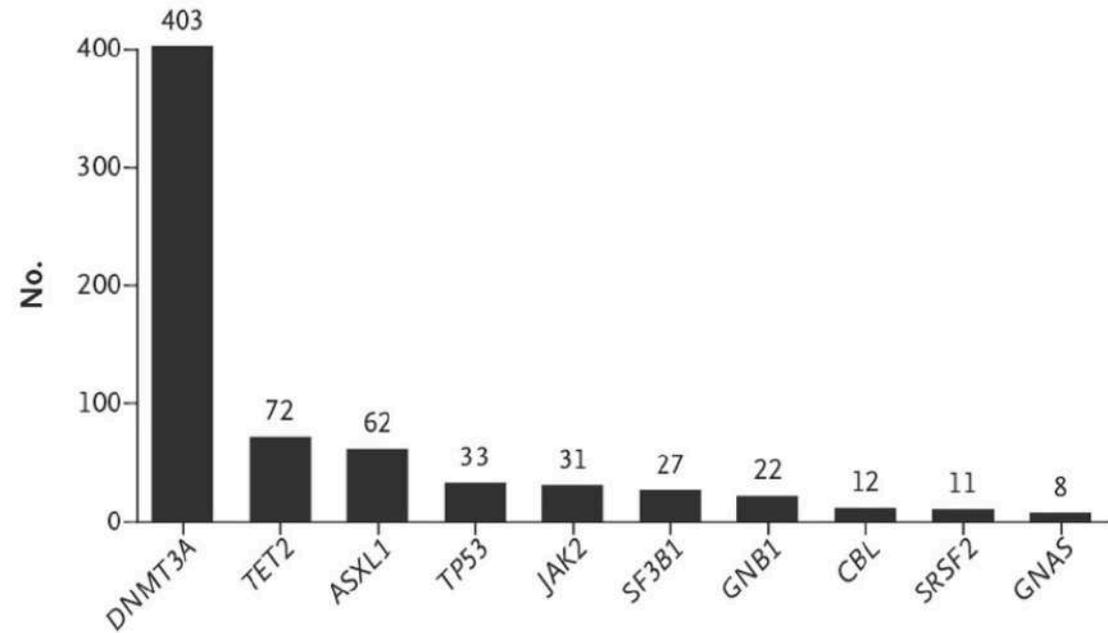


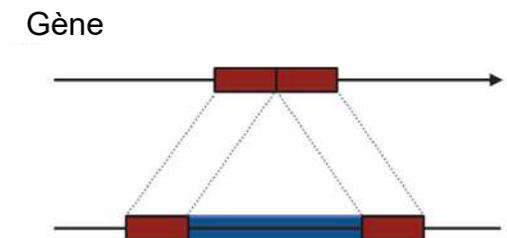
Figure tirée de Jaiswal et coll. NEJM (2014)

# Les mutations somatiques s'accumulent dans notre sang au fil du temps

- Hiérarchie des cellules sanguines dérivée de **population de cellules souches (HCS)**.
- Les populations de HCS sont très étroitement régulées.
- **Hématopoïèse clonale liée à l'âge** : l'expansion préférentielle des cellules sanguines porteuses de mutations somatiques récurrentes.
- L'HCLA est presque inévitable chez les personnes âgées.
- Risque accru de **cancers et de maladies cardiovasculaires**.



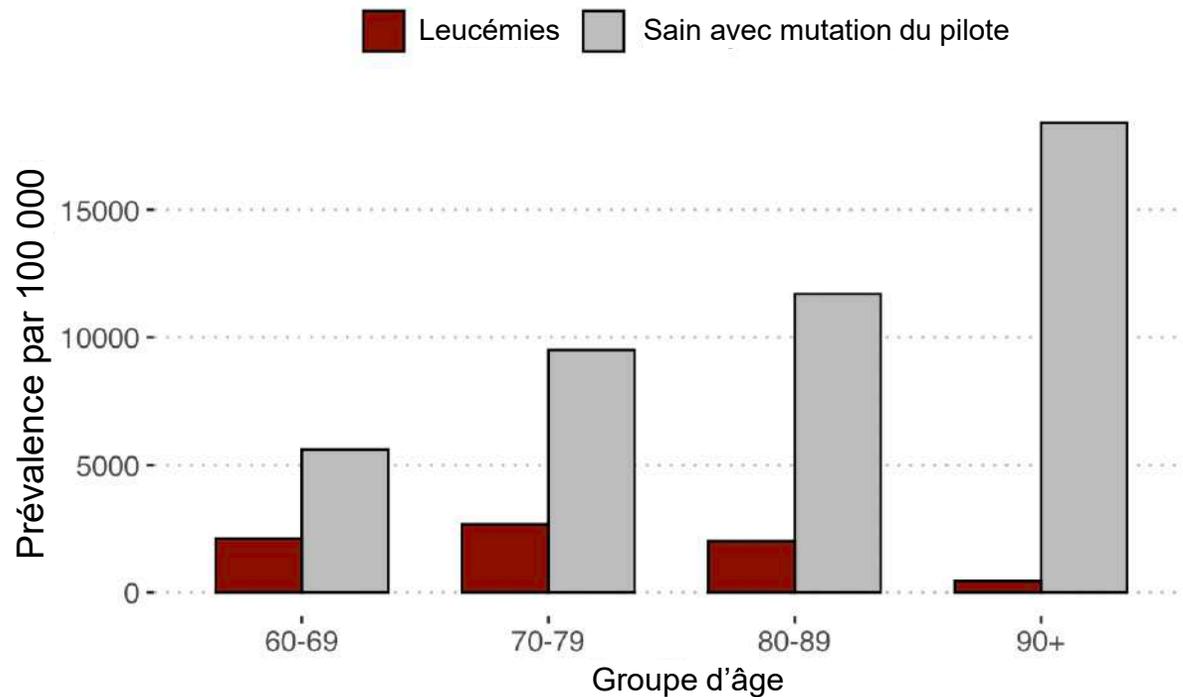
Mutations ponctuelles



Altérations chromosomiques en mosaïque

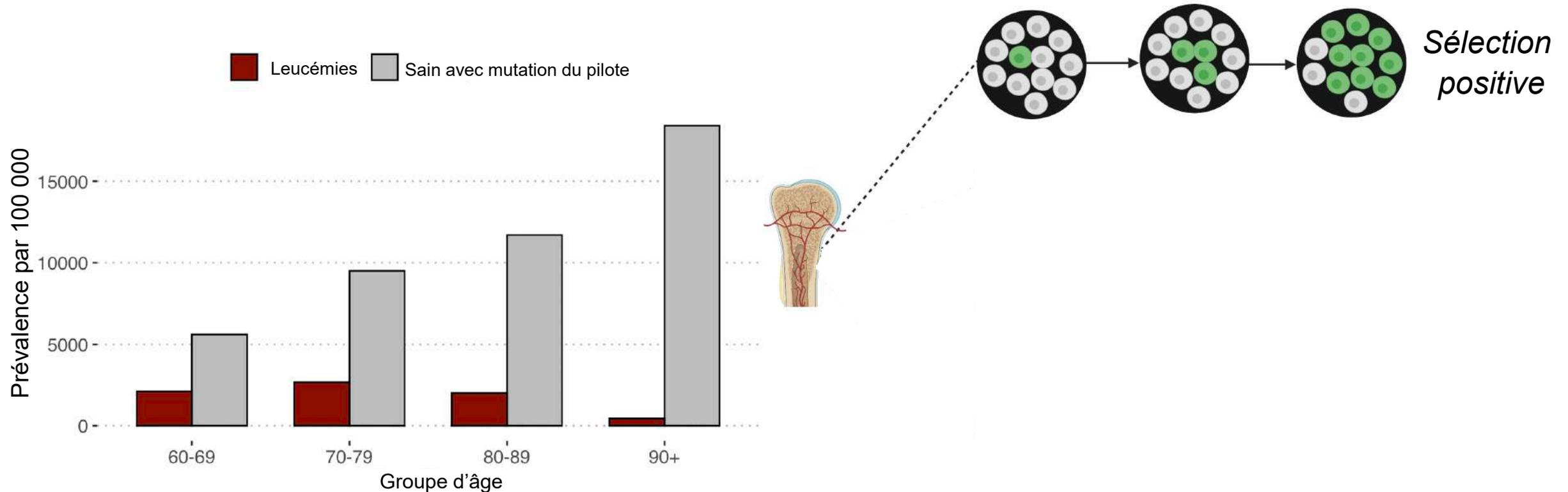
Figure tirée de Jaiswal et coll. NEJM (2014), Jaiswal et coll. 2014, Genovese et coll. 2014, Xie et coll. 2014, Loh et coll. (2018)

# Les mutations dans les gènes pilotes sont courantes chez les individus en bonne santé



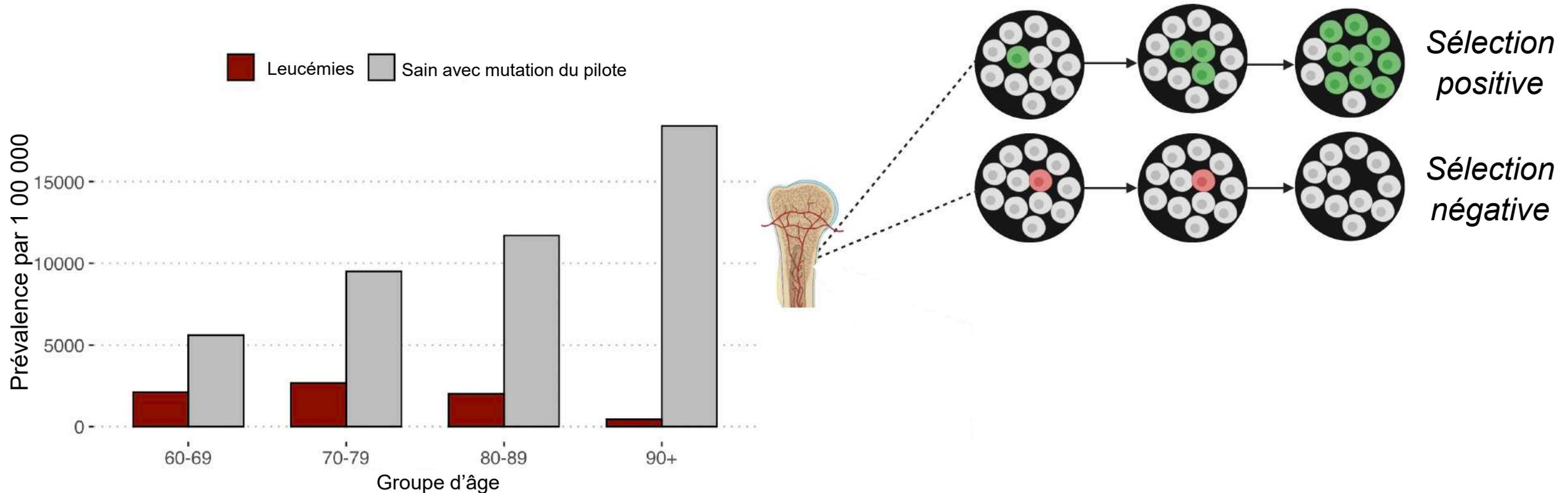
Données de Jaiswal et coll. (2014) *N Engl J Med*

# Les mutations dans les gènes pilotes sont courantes chez les individus en bonne santé



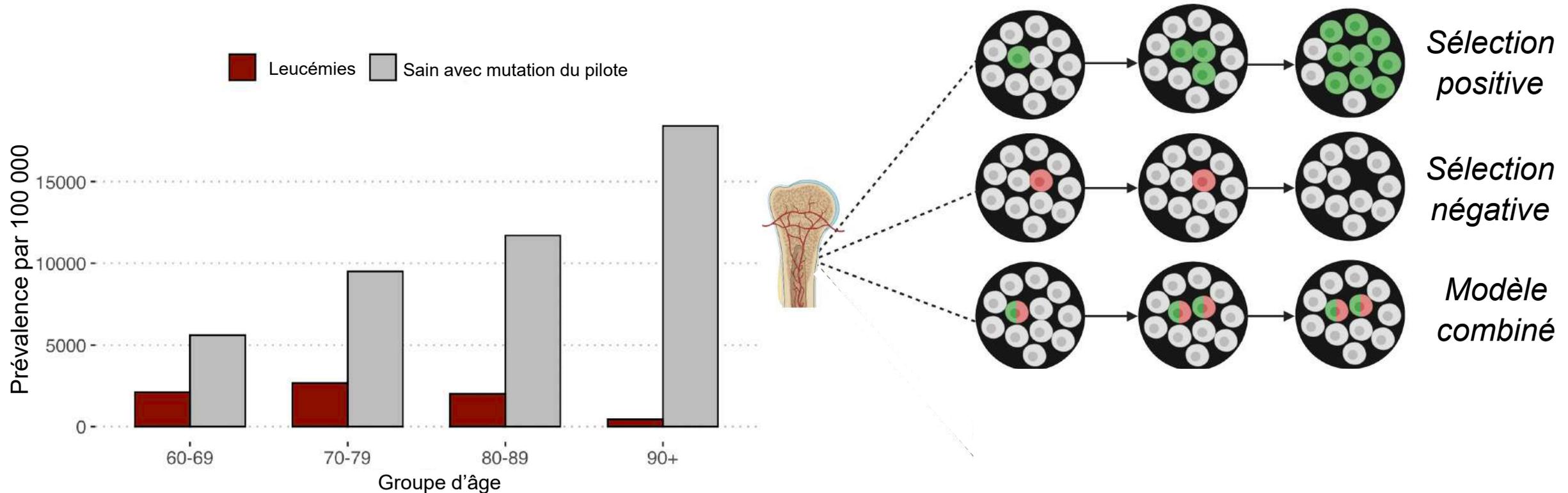
Cairns (1975), Martincorena et coll. (2017)

# Les mutations dans les gènes pilotes sont courantes chez les individus en bonne santé



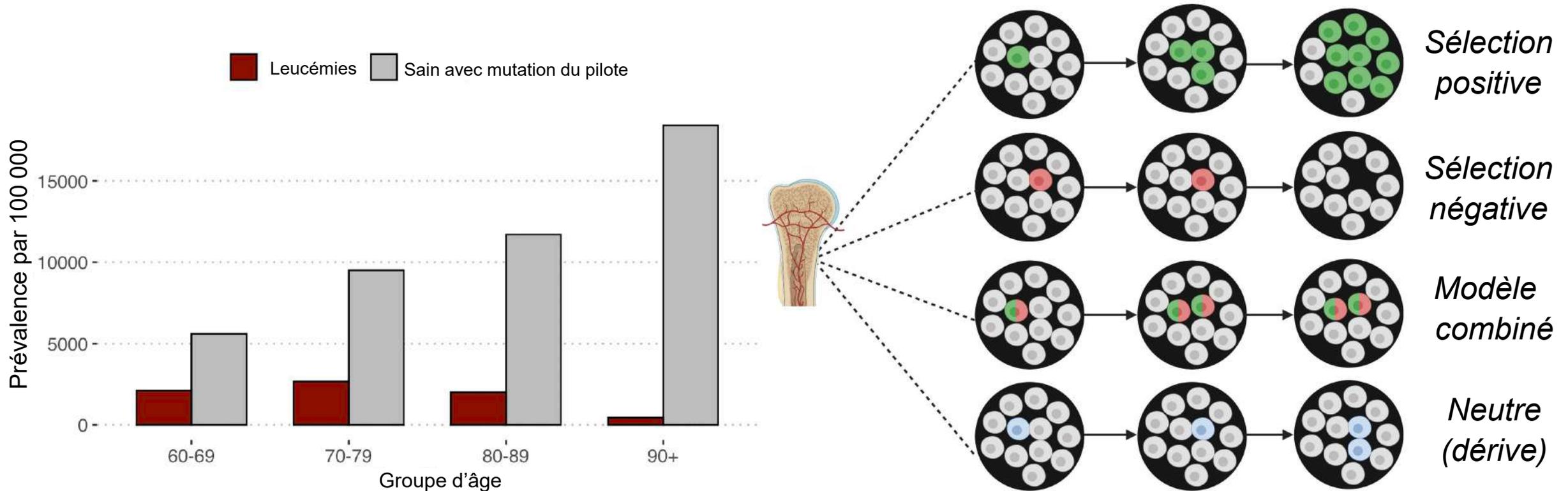
Hernandez et coll. (2011), Hussin et coll. (2015)

# Les mutations dans les gènes pilotes sont courantes chez les individus en bonne santé



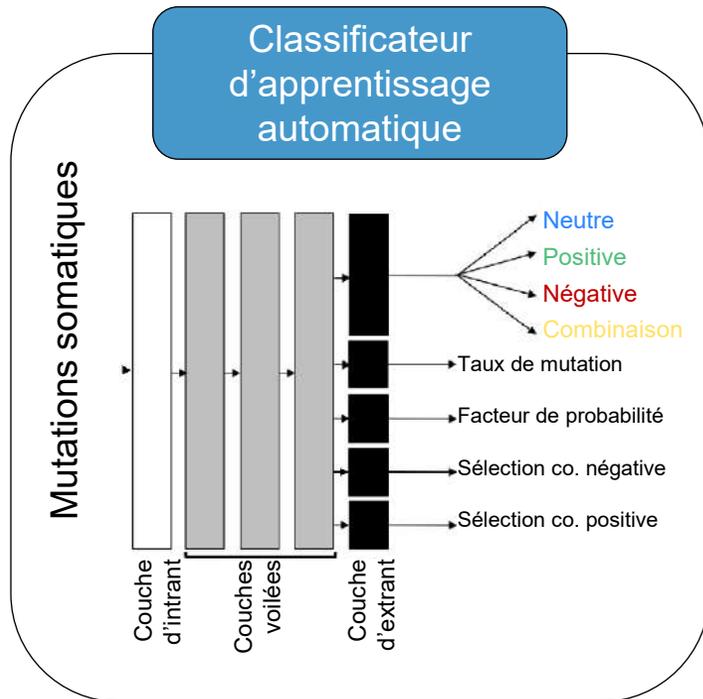
Mc Farland et coll.(2013)

# Les mutations dans les gènes pilotes sont courantes chez les individus en bonne santé



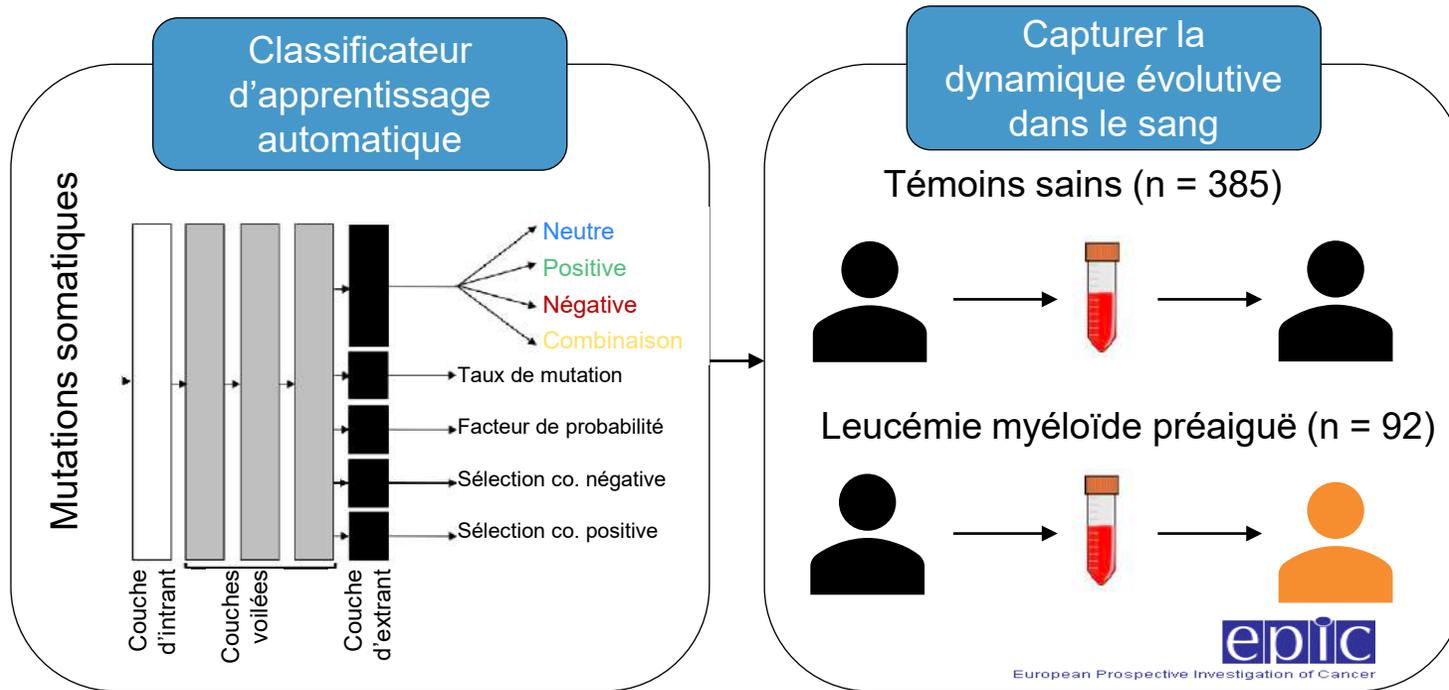
Kimura (1983), Zink et coll. (2017), Lee Six et coll. (2018)

# Interaction des pressions évolutives dans les résultats sanitaires liés à la forme du sang à mesure que nous vieillissons



*Skead, K. et coll. Nature Communications (2021)*

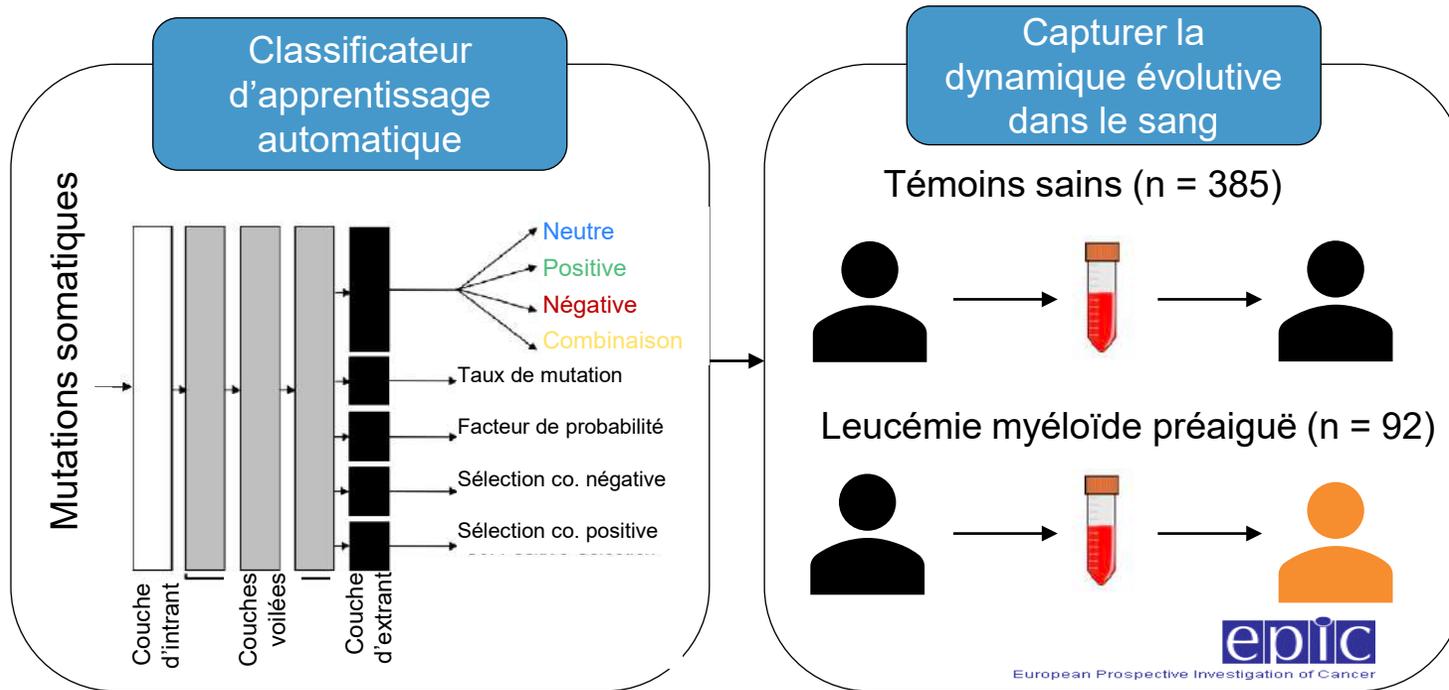
# Interaction des pressions évolutives dans les résultats sanitaires liés à la forme du sang à mesure que nous vieillissons



Abelson S, et coll. Nature 2018

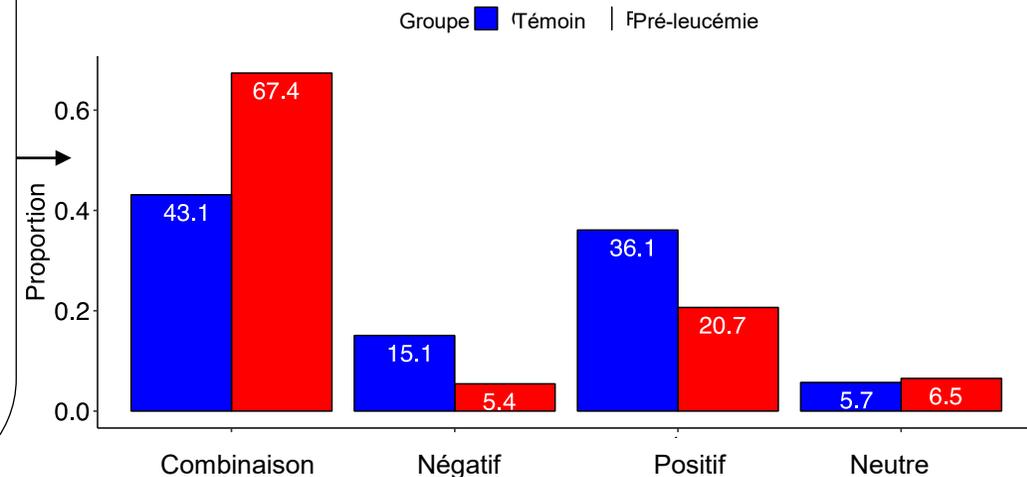
Skead, K. et coll. Nature Communications (2021)

# Interaction des pressions évolutives dans les résultats sanitaires liés à la forme du sang à mesure que nous vieillissons



Abelson S, et coll. Nature 2018

La plupart des individus rejettent les modèles d'évolution uniquement positifs ou neutres

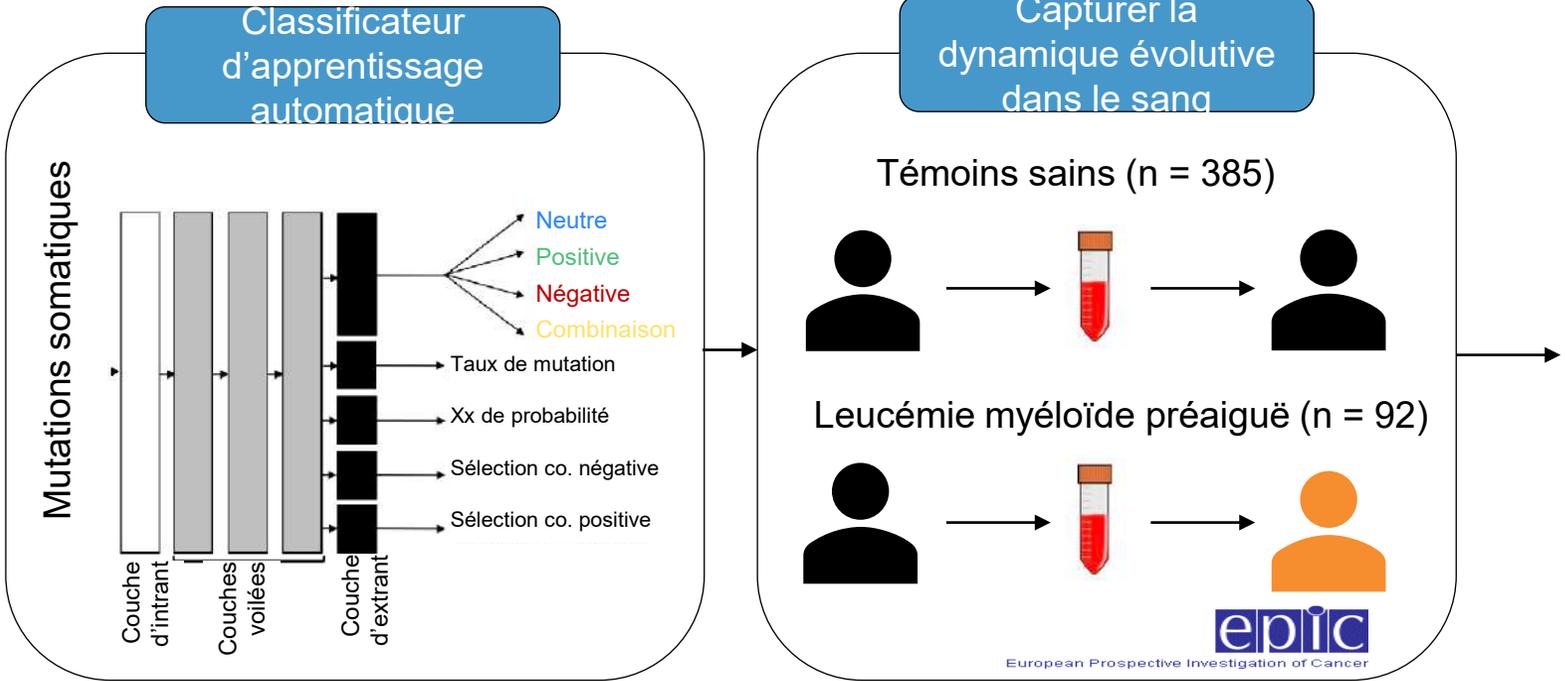


Classe d'évolution

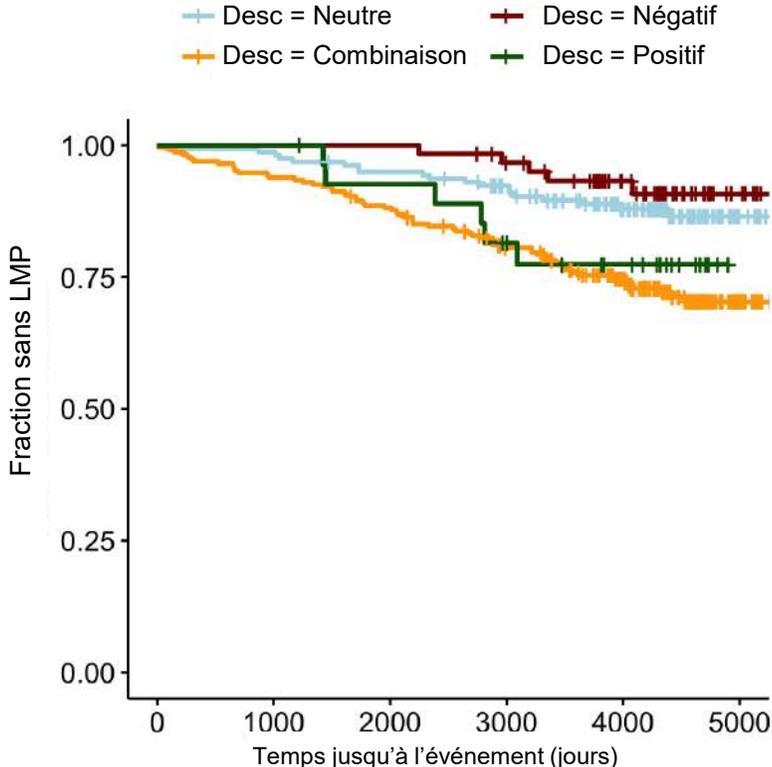
Skead, K. et coll. Nature Communications (2021)

# Interaction des pressions évolutives dans les résultats sanitaires liés à la forme du sang à mesure que nous vieillissons

La sélection négative est associée à une survie sans LMP plus longue



Abelson S, et coll. Nature 2018



Skead, K. et coll. Nature Communications (2021)

# Pourquoi les grandes mutations sont-elles tolérées dans notre sang?

## Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations

[Po-Ru Loh](#) , [Giulio Genovese](#) , [Robert E. Handsaker](#), [Hilary K. Finucane](#), [Yakir A. Reshef](#), [Pier Francesco Palamara](#), [Brenda M. Birmann](#), [Michael E. Talkowski](#), [Samuel F. Bakhoum](#), [Steven A. McCarroll](#)  & [Alkes L. Price](#) 

*Nature* **559**, 350–355 (2018) | [Cite this article](#)

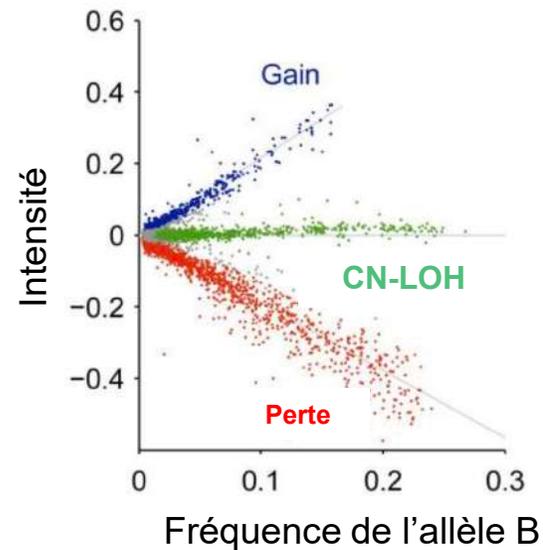
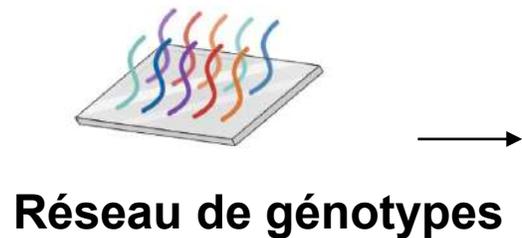


Figure adaptée de Loh, P. et coll. (2018)

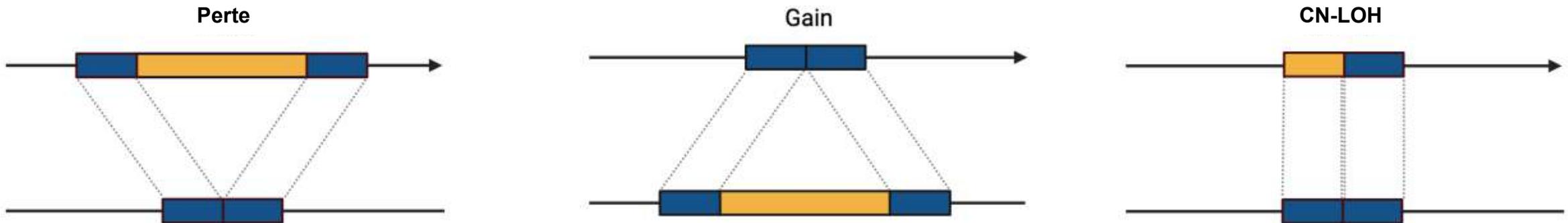
# Pourquoi les grandes mutations sont-elles tolérées dans notre sang?

## Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations

[Po-Ru Loh](#) , [Giulio Genovese](#) , [Robert E. Handsaker](#), [Hilary K. Finucane](#), [Yakir A. Reshef](#), [Pier Francesco Palamara](#), [Brenda M. Birman](#), [Michael E. Talkowski](#), [Samuel F. Bakhoun](#), [Steven A. McCarroll](#)  & [Alkes L. Price](#) 

*Nature* 559, 350–355 (2018) | [Cite this article](#)

- Des altérations chromosomiques en mosaïque (ACm) ont été observées dans environ **5 % de la population**.



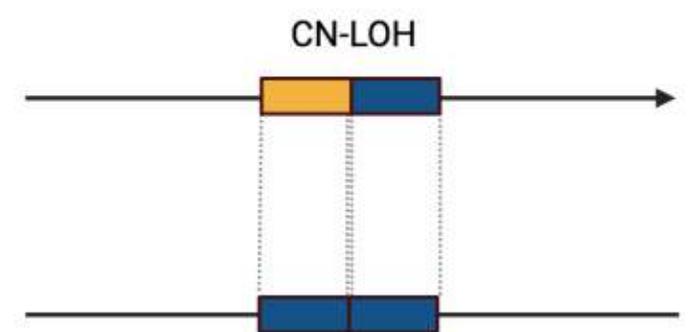
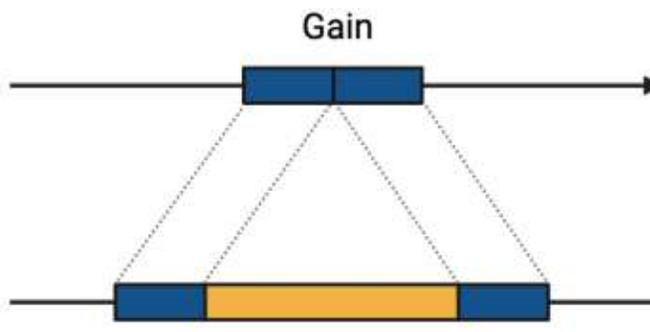
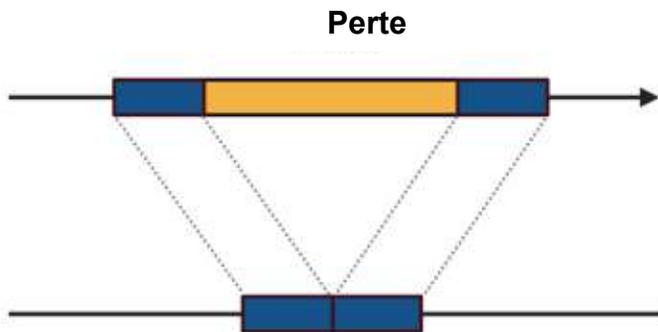
# Pourquoi les grandes mutations sont-elles tolérées dans notre sang?

## Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations

[Po-Ru Loh](#) ✉, [Giulio Genovese](#) ✉, [Robert E. Handsaker](#), [Hilary K. Finucane](#), [Yakir A. Reshef](#), [Pier Francesco Palamara](#), [Brenda M. Birmann](#), [Michael E. Talkowski](#), [Samuel F. Bakhoun](#), [Steven A. McCarroll](#) ✉ & [Alkes L. Price](#) ✉

*Nature* 559, 350–355 (2018) | [Cite this article](#)

- Des altérations chromosomiques en mosaïque (ACm) ont été observées dans environ **5 % de la population**.
- Si la sélection joue un rôle dans le maintien des mutations somatiques dans le sang, pourquoi les grandes ACm sont-elles tolérées?



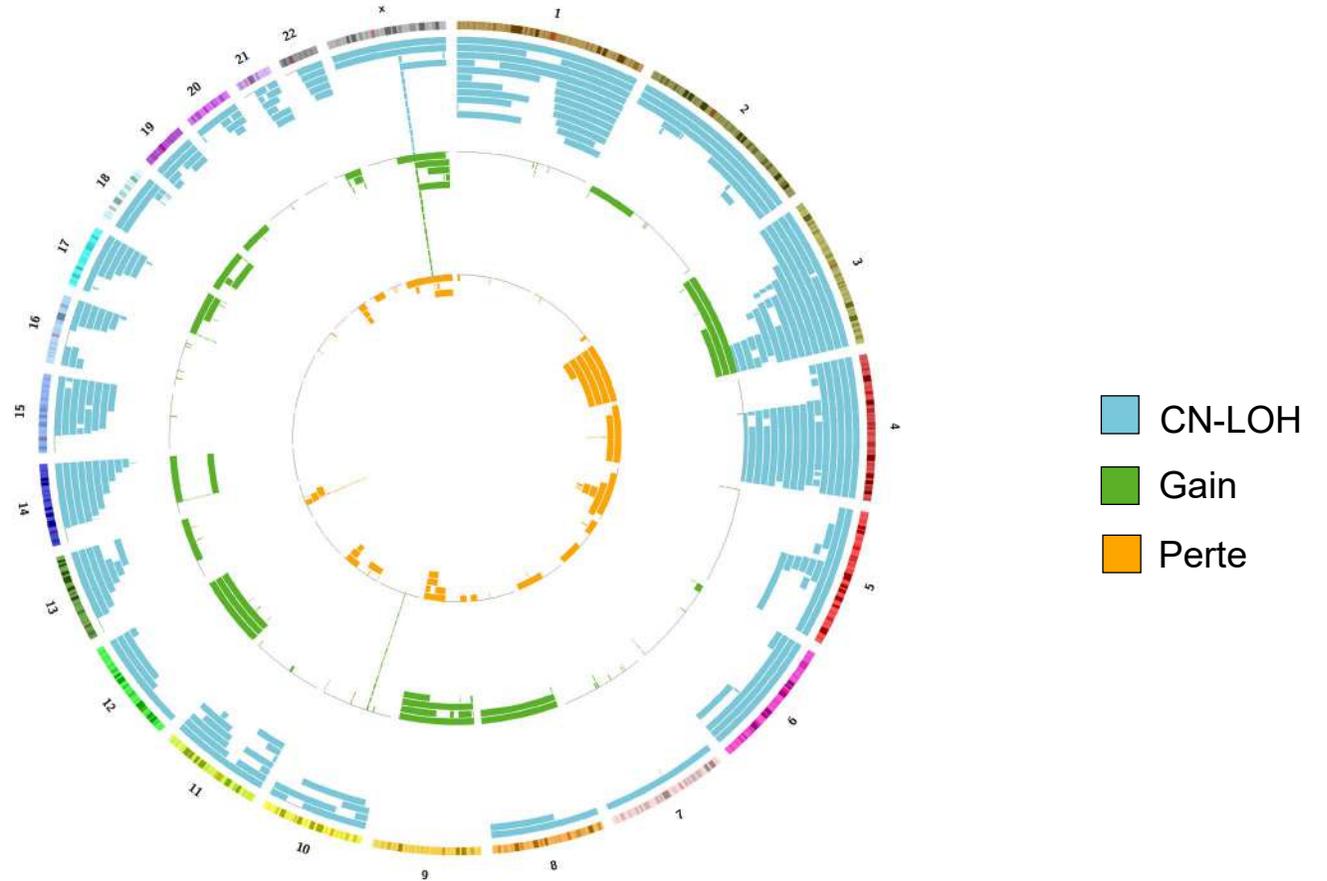
# Saisir la mosaïcité somatique dans la population canadienne

CanPath est une plate-forme de recherche sur la santé des populations conçue pour évaluer l'effet de la génétique, du comportement, des antécédents médicaux et de l'environnement sur les maladies chroniques.



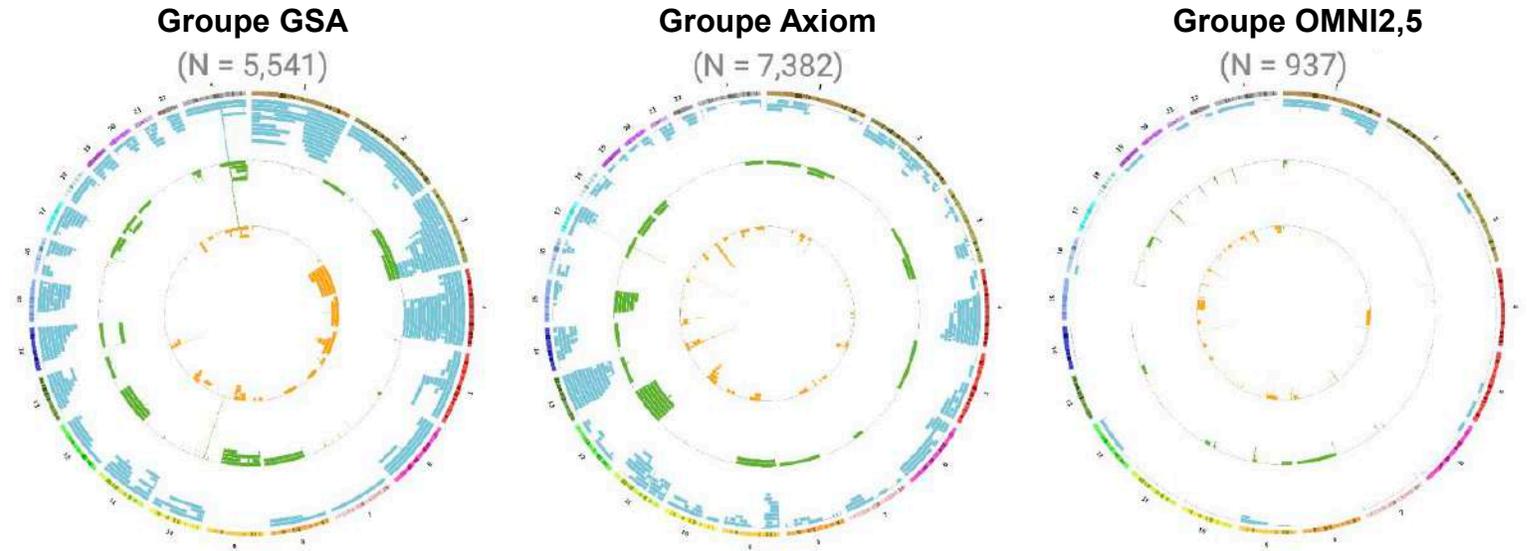
# L'HCLA attribuable aux altérations chromosomiques en mosaïque est trois fois plus fréquente qu'on ne l'estimait auparavant

Les altérations chromosomiques en mosaïque ont été tirées de groupes de données de génotypes de quelque 14 000 individus.



# L'HCLA attribuable aux altérations chromosomiques en mosaïque est trois fois plus fréquente qu'on ne l'estimait auparavant

Les altérations chromosomiques en mosaïque ont été tirées de groupes de données de génotypes de quelque 14 000 individus.

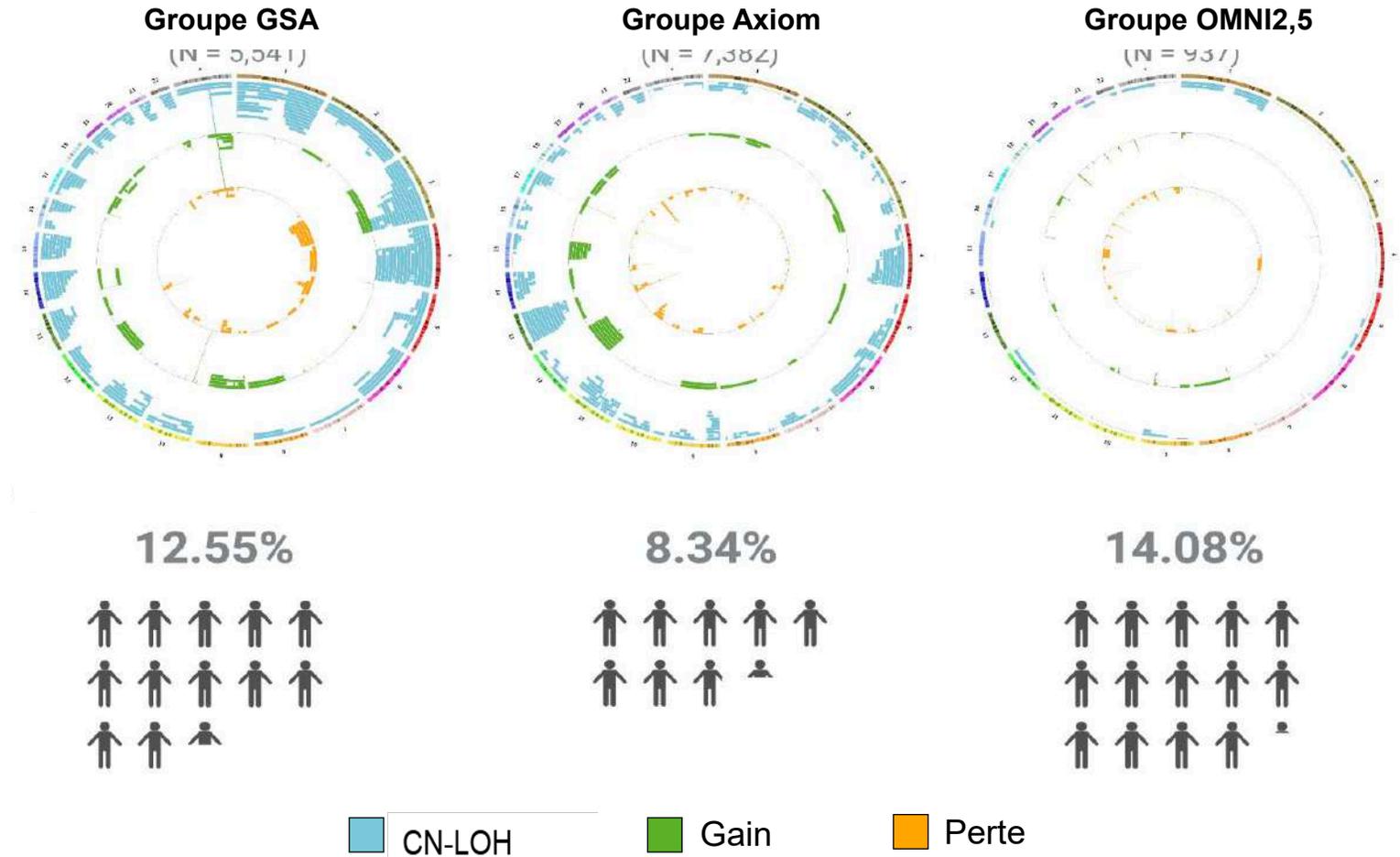


■ CN-LOH    ■ Gain    ■ Perte

# L'HCLA attribuable aux altérations chromosomiques en mosaïque est trois fois plus fréquente qu'on ne l'estimait auparavant

Les altérations chromosomiques en mosaïque ont été tirées de groupes de données de génotypes de quelque 14 000 individus.

Nous obtenons une prévalence plus élevée d'ACm (3x) que signalé précédemment en utilisant des groupes de séquençage plus denses.

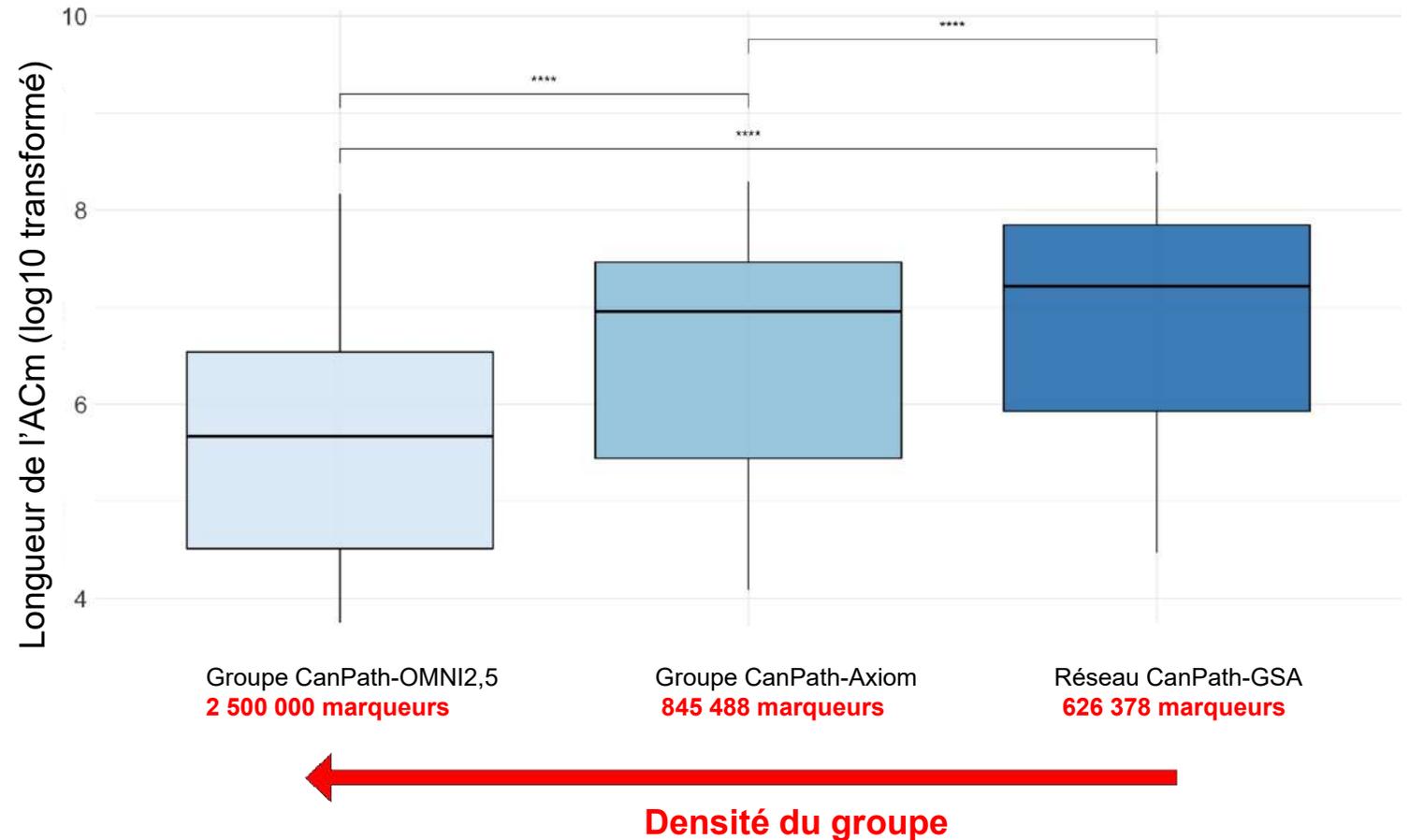


# L'HCLA attribuable aux altérations chromosomiques en mosaïque est trois fois plus fréquente qu'on ne l'estimait auparavant

Les altérations chromosomiques en mosaïque ont été tirées de groupes de données de génotypes de quelque 14 000 individus.

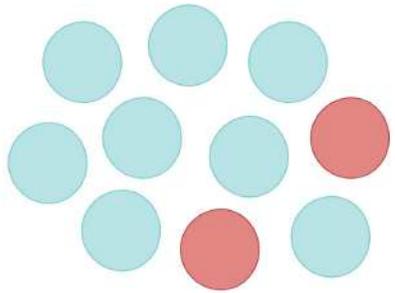
**Nous obtenons une prévalence plus élevée d'ACm (3x)** que signalé précédemment en utilisant des groupes de séquençage plus denses.

**Des matrices à plus grande densité permettent de détecter de plus petites ACm** qui n'avaient pas été observées auparavant.

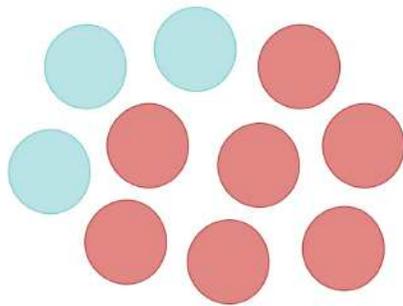


# Déterminer l'impact de la sélection sur la formation de l'accumulation d'ACm dans le sang

*Faible fraction cellulaire*



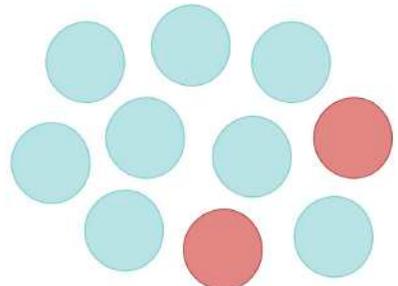
*Fraction cellulaire élevée*



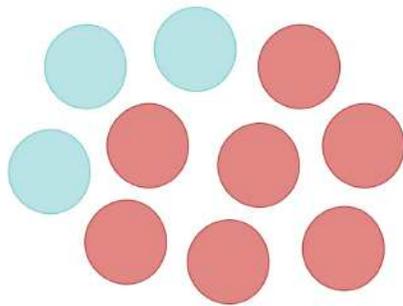
● Cellule avec ACm    ● Cellule sans ACm

# Déterminer l'impact de la sélection sur la formation de l'accumulation d'ACm dans le sang

*Faible fraction cellulaire*

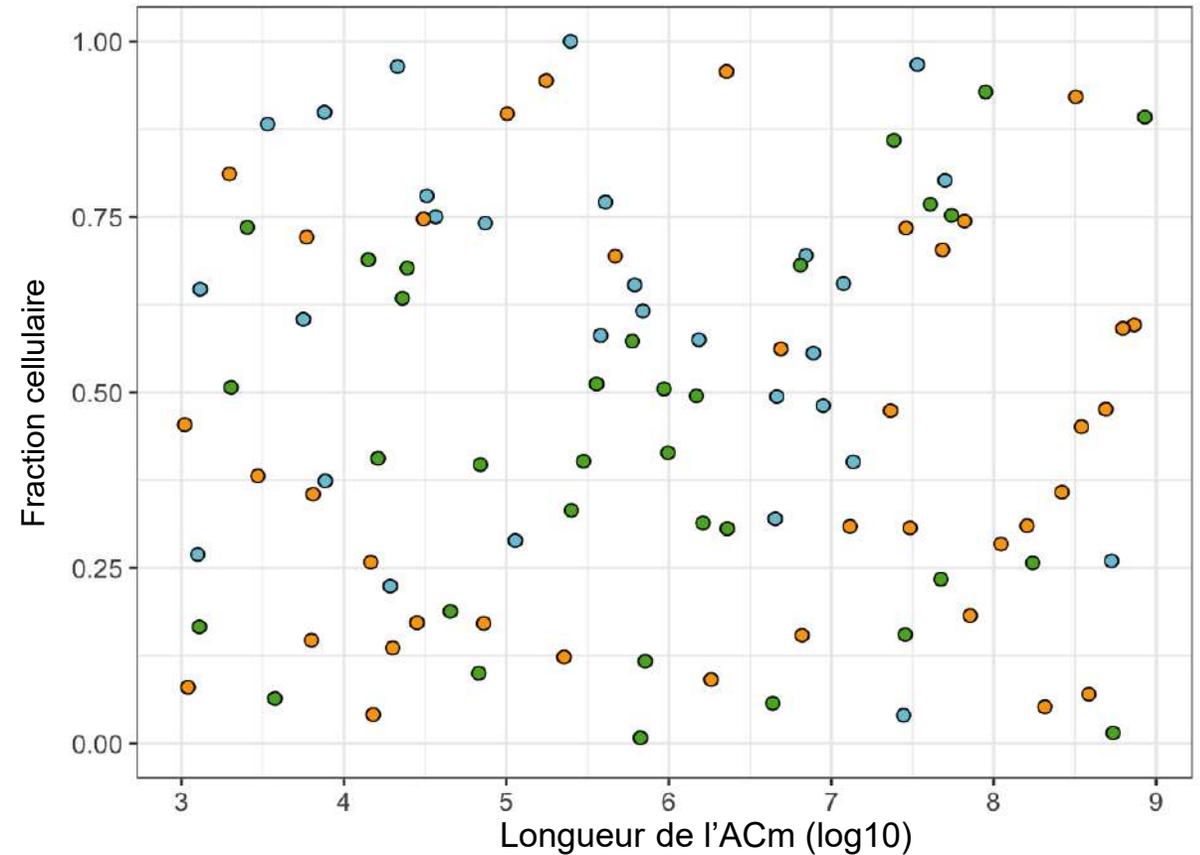


*Fraction cellulaire élevée*



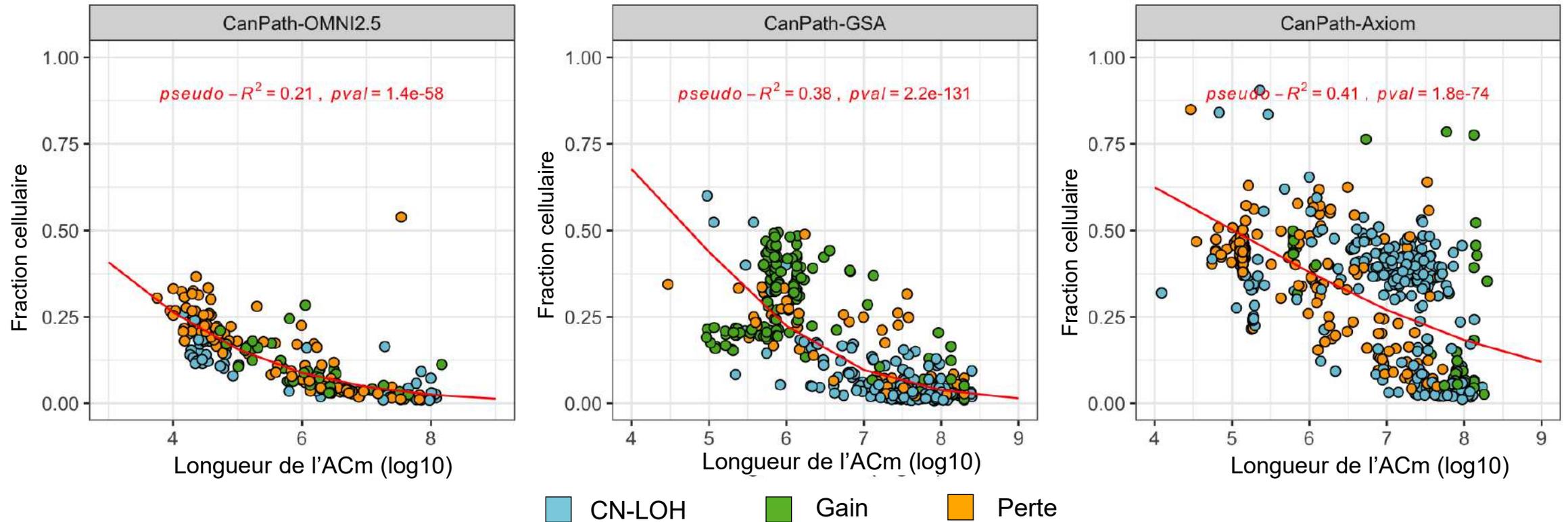
● Cellule avec ACm    ● Cellule sans ACm

Dans un modèle neutre d'évolution, on ne s'attendrait pas à observer un lien entre la fréquence d'une ACm et la taille d'une ACm.



# De grandes altérations chromosomiques en mosaïque sont observées à basse fréquence dans le pool hématopoïétique

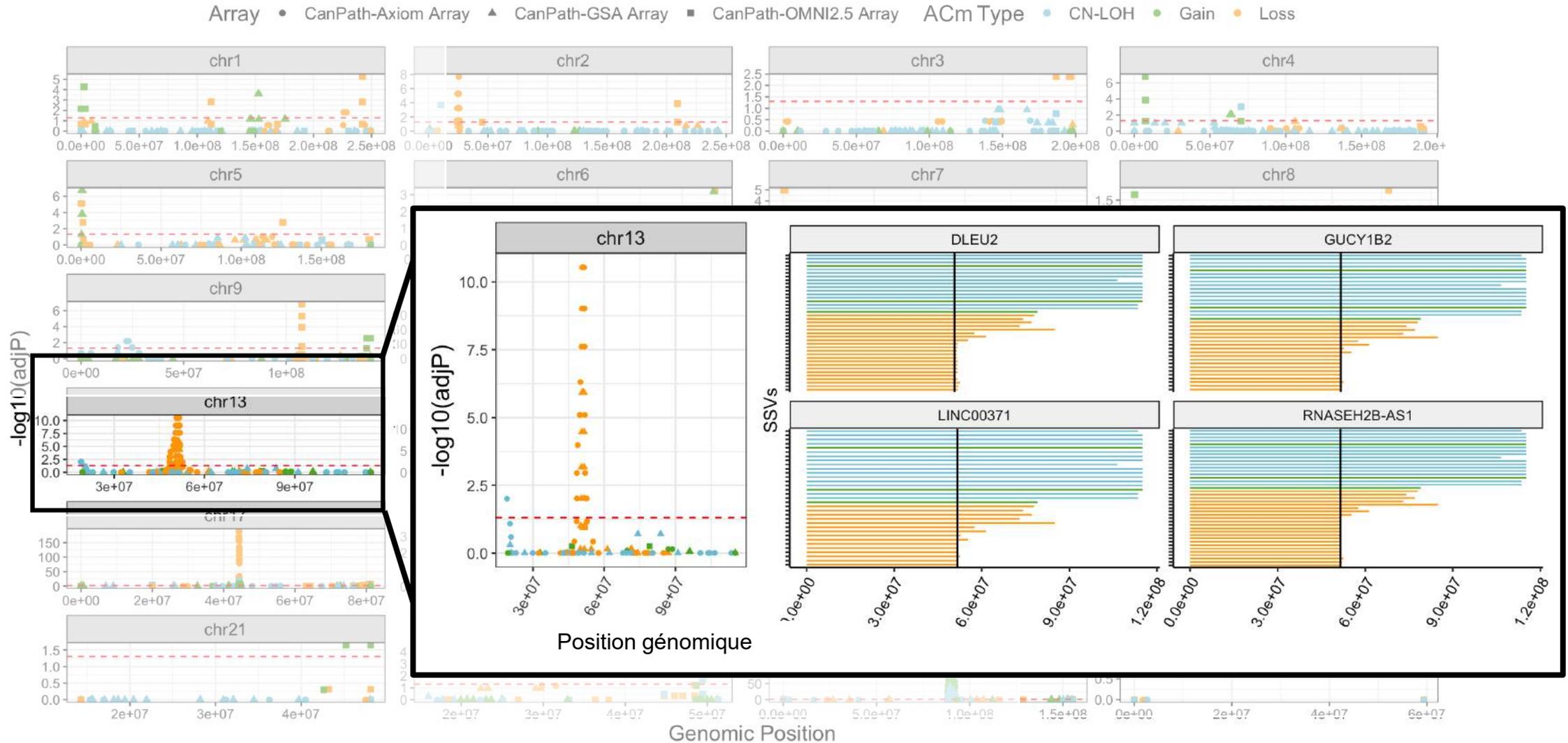
- La taille des ACm a un impact sur la fréquence à laquelle ils se séparent dans notre sang.
- **La sélection négative joue un rôle dans l'élimination des grandes ACm de la population hématopoïétique.**



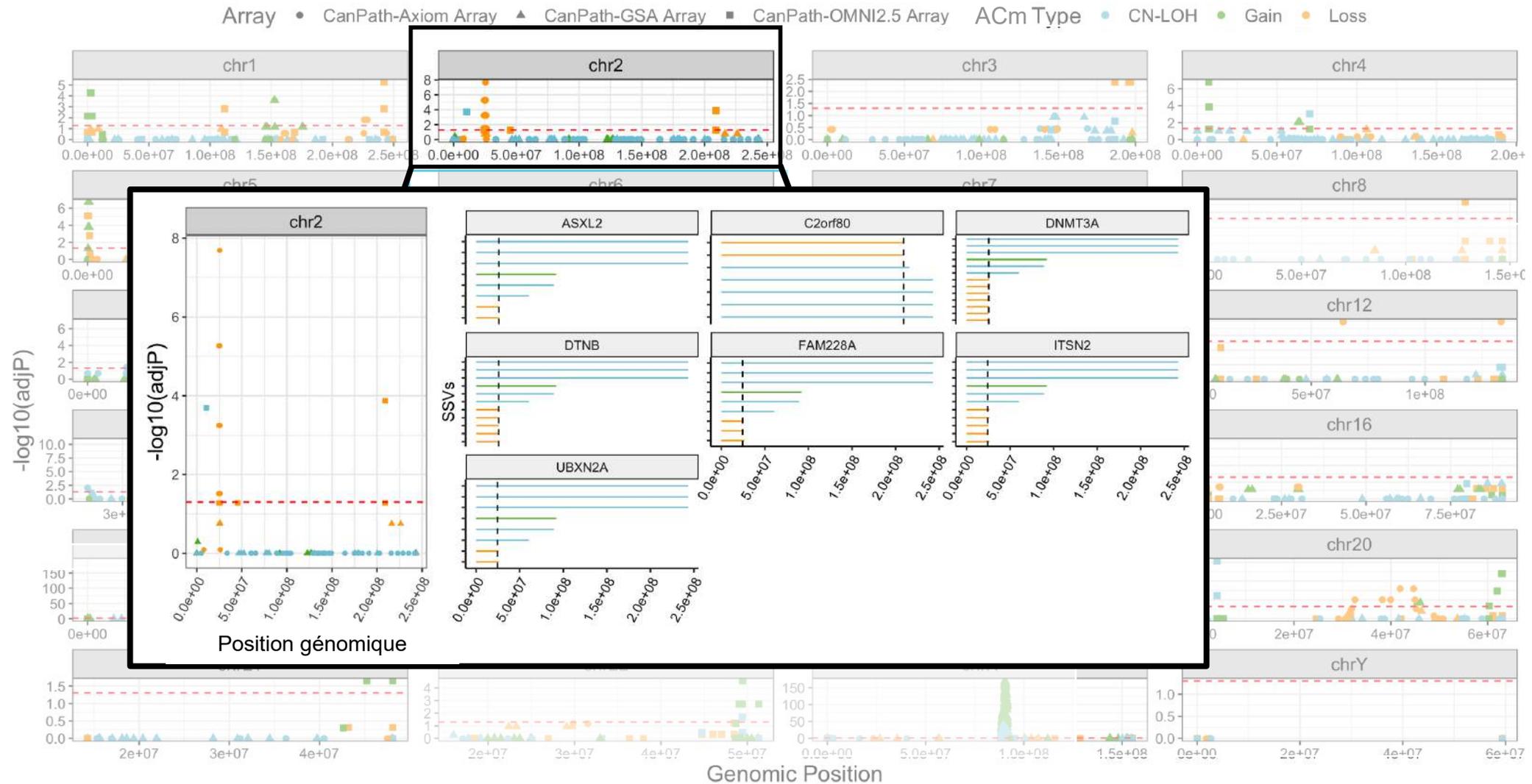
# L'approche des points névralgiques à l'échelle du génome permet de détecter les régions abritant une charge élevée d'altérations chromosomiques en mosaïque



# Les ACm s'accumulent dans les gènes associés à l'HCLA et au cancer

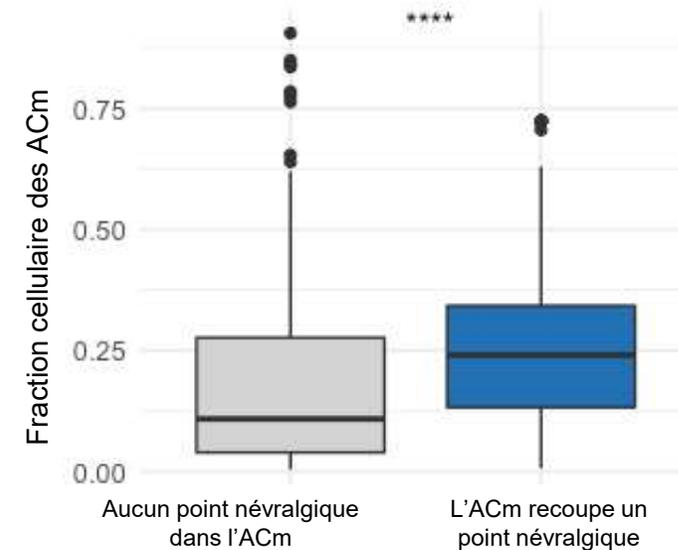


# Les ACm s'accumulent dans les gènes associés à l'HCLA et au cancer



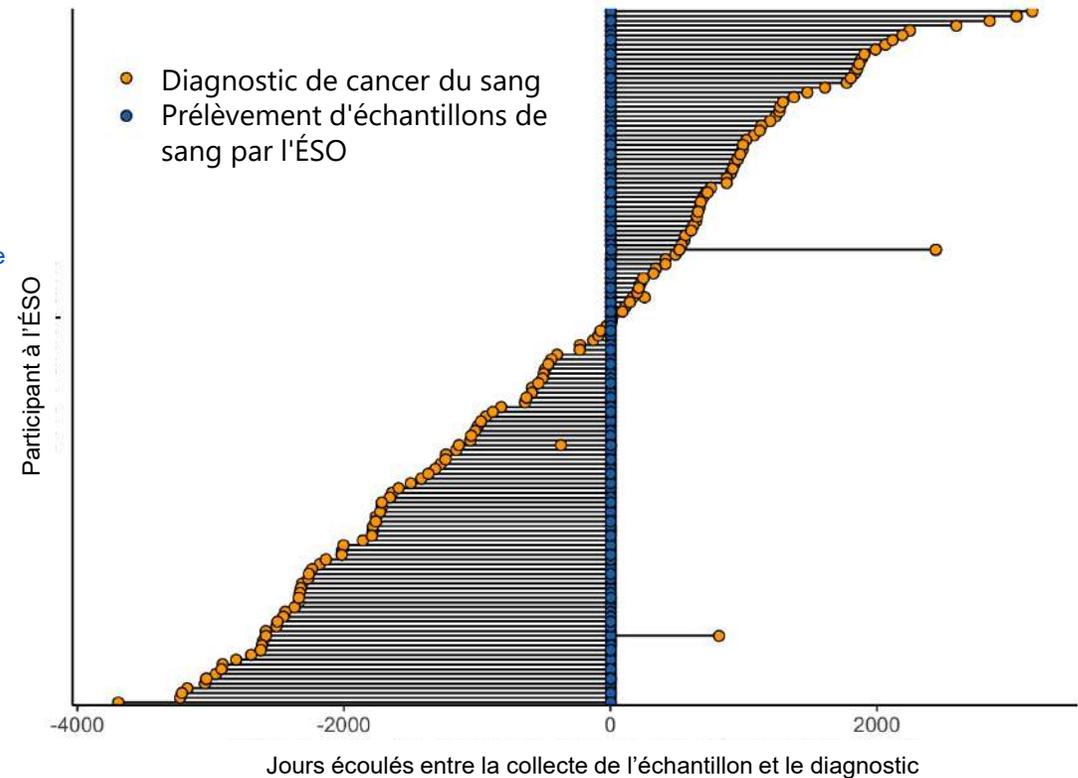
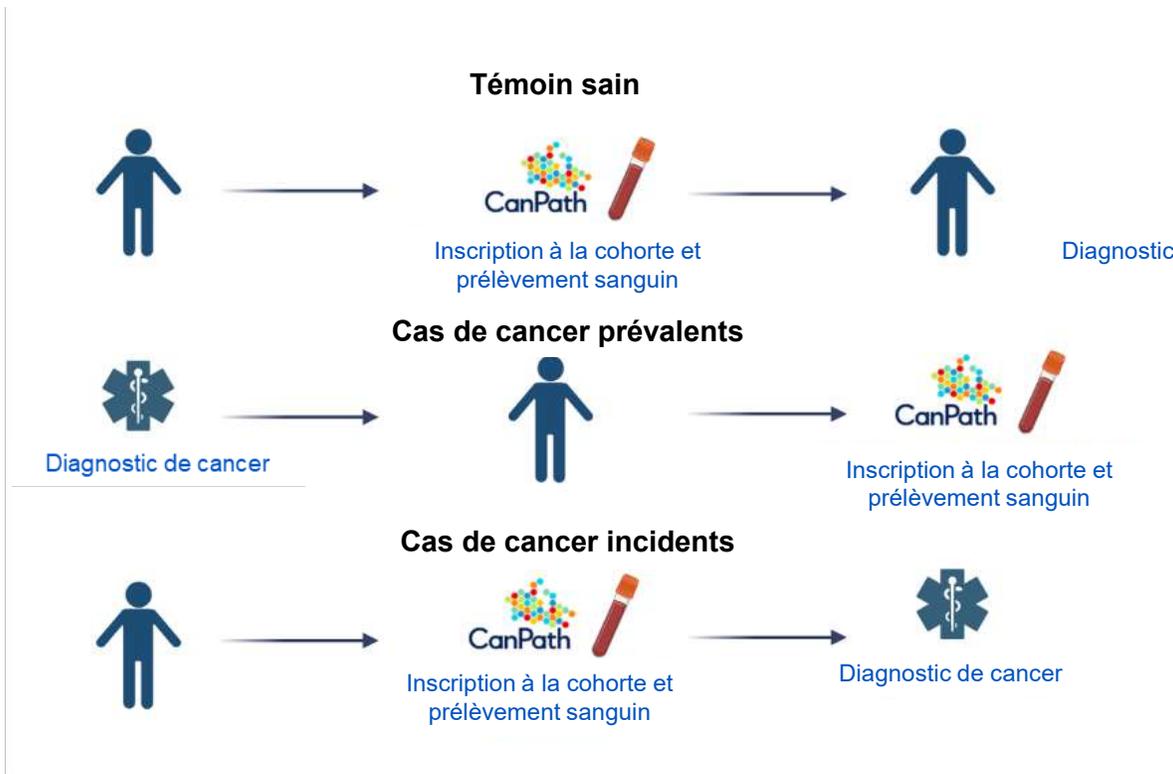
# Les points d'ACm névralgiques suggèrent que la sélection positive façonne la rétention et les fréquences d'ACm dans le génome

- Les ACm s'accumulent dans les gènes associés à l'HCLA et au cancer.
- Les ACm qui recoupent au moins un point névralgique ont une fraction cellulaire significativement plus élevée que les ACm qui ne recoupent pas de point névralgique.
- La sélection positive pourrait retenir des fractions cellulaires à fréquences plus élevées dans certaines régions précises du génome.



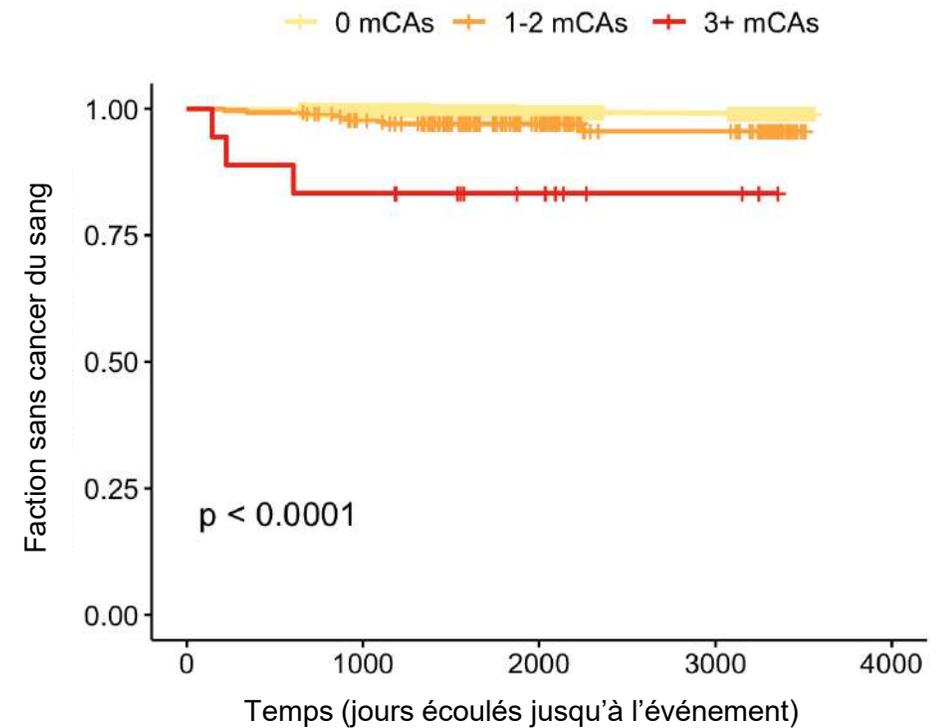
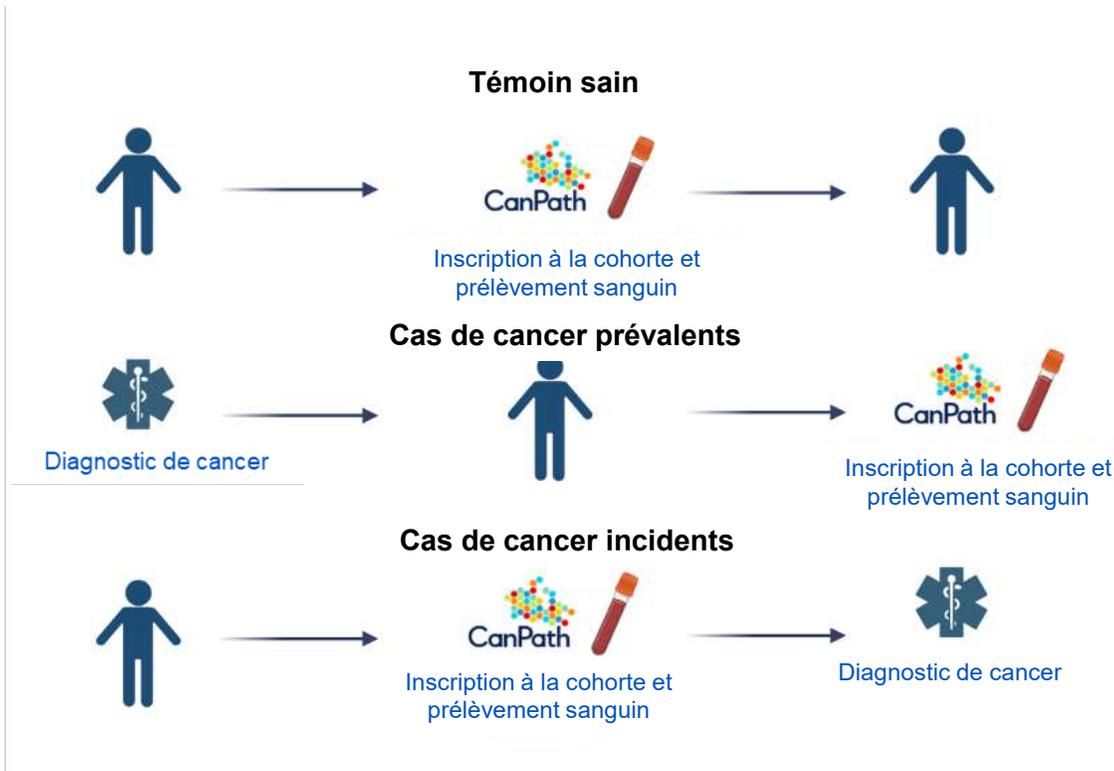
# Les couplages administratifs en santé permettent d'étudier les maladies avant le diagnostic clinique

*Projet pilote de l'ÉSO : Tumeurs malignes du sein, de la prostate, du pancréas et du sang détectées grâce au couplages des dossiers*



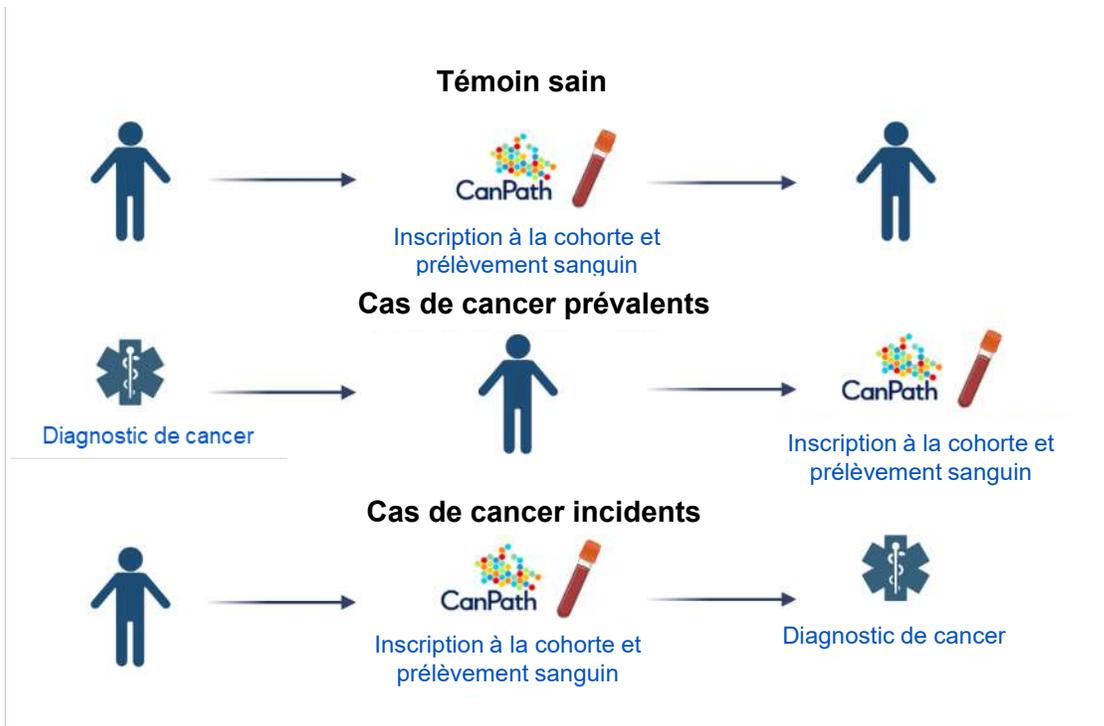
# Les personnes ayant au moins une ACm courent un risque significativement plus élevé d'évoluer vers un cancer du sang

*Projet pilote de l'ÉSO : Tumeurs malignes du sein, de la prostate, du pancréas et du sang détectées grâce au couplages des dossiers*



# Les personnes ayant au moins une ACm courent un risque significativement plus élevé d'évoluer vers un cancer du sang

*Projet pilote de l'ÉSO: Tumeurs malignes du sein, de la prostate, du pancréas et de l'hématologie saisies grâce au couplages de dossiers*



Variable	N	Ratio de risque	p
<b>Nombre d'ACm</b>	7306		F Référence
1-2	272	5.06 (2.47, 10.38)	<0.001
3+	18	26.80 (8.30, 86.56)	<0.001
<b>Âge</b>	7596	1.08 (1.04, 1.12)	<0.001
<b>Sexe</b>			Référence
FEMME	4721		
HOMME	2875	2.63 (1.52, 4.56)	<0.001

# L'Étude canadienne sur le cancer dans le cadre du Partenariat canadien pour la santé de demain



Un aperçu du Partenariat canadien pour la santé de demain



Cartographie des cas de cancer dans CanPath avec couplages



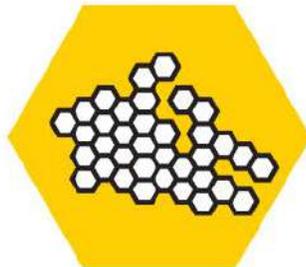
Utiliser CanPath pour identifier les premiers événements de l'évolution du cancer

# Portail CanPath



Le portail du partenariat canadien pour la santé de demain (CanPath) offre aux chercheurs des outils permettant d'identifier les données et échantillons biologiques recueillis par les six cohortes participantes afin de répondre à de nombreuses questions de recherche novatrices. Une demande d'accès aux données peut être initiée directement à partir du portail.

## Cohorte



Pour en savoir plus sur les six cohortes régionales de CanPath.

[En savoir plus](#)

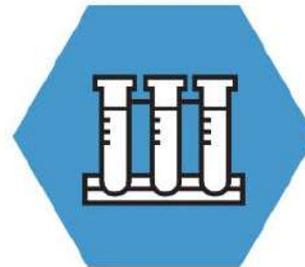
## Données



Pour en savoir plus sur les ensembles de données de CanPath et l'approche d'harmonisation des données.

[En savoir plus](#)

## Échantillons



Pour en savoir plus sur les échantillons biologiques de CanPath et leur disponibilité.

[En savoir plus](#)

## Accès



Pour en savoir plus sur les politiques et les procédures d'accès au CanPath et sur les projets de recherche approuvés.

[En savoir plus](#)

# CanPath - Un partenariat d'instituts de santé de premier plan d'un océan à l'autre



Hébergé par



UNIVERSITY OF TORONTO  
DALLA LANA SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

En partenariat avec :



Bailleurs de fonds national



## Cohortes régionales



## Hébergé par



## Bailleurs de fonds régionaux





**Nous remercions les participants à CanPath de partout au Canada qui donnent généreusement de leur temps, des renseignements et des échantillons biologiques.**

**CanPath est un succès grâce à l'engagement continu de ses participants.**

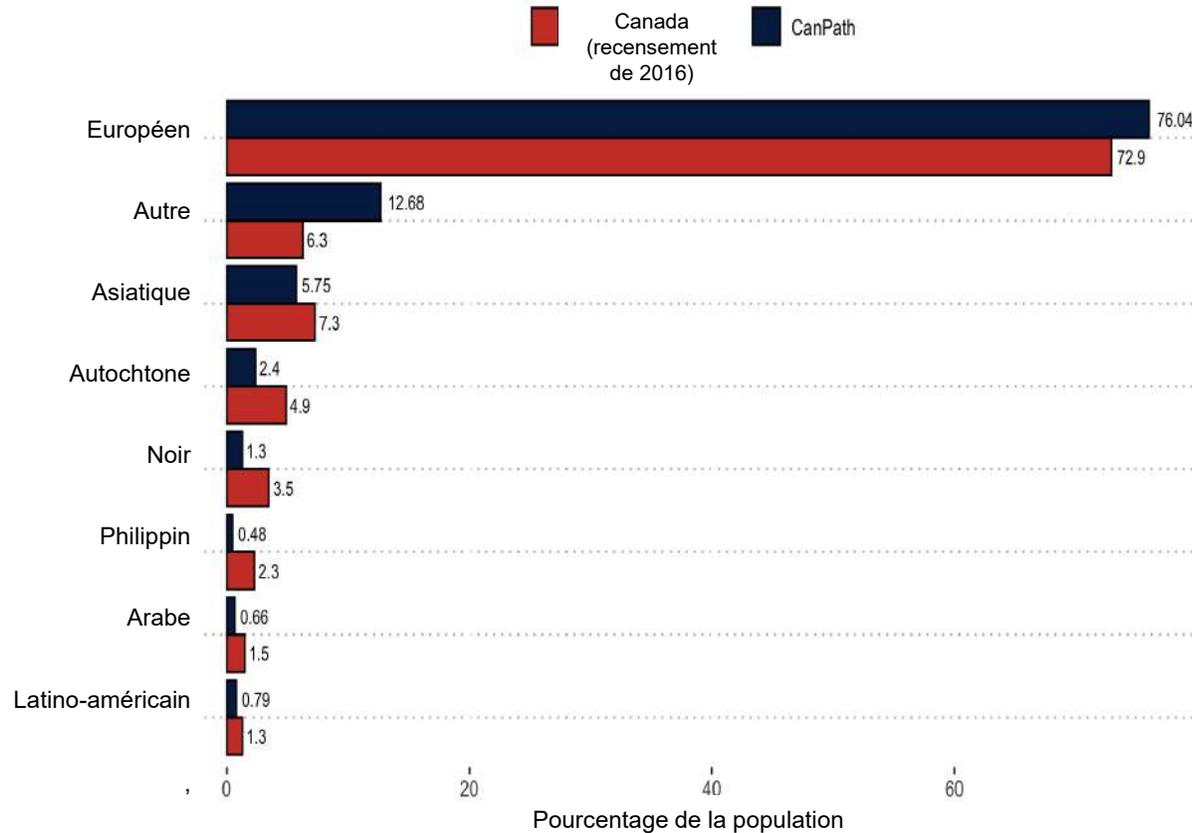
CanPath.ca



**CanPath**

Canadian Partnership  
for Tomorrow's Health

# Répartition démographique de CanPath par rapport à la population canadienne



Le recrutement inclusif et la grande taille de CanPath permettent d'explorer toute la diversité de la population, comme les minorités raciales et ethniques, et d'autres groupes qui sont souvent sous-représentés dans la recherche.

## Populations prioritaires incluses dans l'initiative sur la COVID-19 (n = 20 000)



Régions à forte prévalence



Nouveaux arrivants au Canada



Résidents des établissements de soins de longue durée