



# DISCOURS

Résumé vulgarisé

Forum ICRSMV 2023 : Séance plénière

## LE « MILLION VETERAN PROGRAM » : L'EFFET DE LA GÉNÉTIQUE SUR LA SANTÉ

### APERÇU

« Les vétérans et vétéranes sont altruistes. S'il existe un gène du service, nos vétérans et vétéranes l'ont », a expliqué madame Sumitra Muralidhar, PhD, qui est la directrice du Million Veteran Program du Department of Veterans Affairs (département des Anciens combattants) des États-Unis. La présentation de madame Muralidhar sur le Million Veteran Program faite à l'occasion du Forum de recherche sur la santé des militaires et des vétérans et vétéranes, en octobre 2023, a mis en évidence le travail riche et novateur fait pour :

- établir une cohorte nombreuse de vétérans et vétéranes à des fins de recherche longitudinale en génomique;
- avoir une incidence sur la normalisation de la collecte et de la curation des données;
- mettre en place un environnement informatique scientifique et de traitement des données sécurisé;
- promouvoir des voies d'accès à des soins de santé de précision.

### L'IMPORTANCE DE CETTE DÉMARCHÉ

Le Million Veteran Program (MVP) a pour but d'appliquer les données du génome humain à un million de vétérans et vétéranes en vue de prévenir et de traiter les maladies. Depuis que le premier génome humain a été séquencé en 2003, les progrès technologiques ont été incroyables. La Veterans Health Administration (VHA), qui sert chaque année quelque neuf millions de vétérans et vétéranes, a été chargée d'étudier des technologies émergentes afin d'améliorer les soins qu'elle dispense.

La recherche menée par la VHA améliore depuis longtemps la vie des vétérans et vétéranes et des Américains et Américaines. Parmi les principales découvertes et innovations de la VHA, mentionnons les stimulateurs cardiaques implantables, la première transplantation hépatique, le vaccin contre le zona et la prothétique.

### LES ORIGINES DU MILLION VETERAN PROGRAM

La VHA a établi un comité consultatif regroupant les cliniciens et cliniciennes, les épidémiologistes et les scientifiques les plus brillants. Ensemble, ils ont élaboré une stratégie et recommandé une cohorte de vétérans et vétéranes à des fins de recherche longitudinale en génomique pour comprendre l'effet que la génétique a sur la santé. Ils ont fixé un objectif audacieux et

L'Institut canadien de recherche sur la santé des militaires et des vétérans (ICRSMV) s'emploie à mobiliser les chercheuses et les chercheurs du milieu universitaire et du milieu gouvernemental, à faciliter les nouvelles recherches, à accroître les capacités de recherche et à favoriser l'application des connaissances. L'ICRSMV tient un forum annuel qui réunit des chefs de file pour présenter les nouvelles recherches, échanger des idées, communiquer des observations, apprendre et collaborer, avec pour objectif commun de satisfaire les besoins particuliers des militaires en service actif et des vétérans et vétéranes en matière de santé.

# DISCOURS

ambitieux de un million de vétérans et vétéranes pour garantir un bon éventail de problèmes de santé et permettre une recherche valable. Le programme a été lancé en 2011 avec un fort soutien de vétérans et vétéranes qui étaient intéressés à aider d'autres personnes semblables à eux.

## OBJECTIFS DU PROGRAMME

Le Million Veteran Program a pour but de permettre des soins de santé personnalisés ou de précision par la prévention et le traitement des maladies chez les vétérans et vétéranes en fonction des aspects suivants touchant une personne :

- les signes et les symptômes;
- les résultats des examens de laboratoire;
- l'expérience militaire;
- l'exposition à différents facteurs environnementaux;
- le mode de vie;
- les antécédents familiaux et génétiques.

Les objectifs du programme sont les suivants :

- établir en vue d'une étude longitudinale en génomique approfondie et diversifiée une cohorte comptant au moins un million de vétérans et vétéranes;
- créer une plateforme sécurisée de découverte scientifique afin de générer des découvertes scientifiques;
- déterminer des voies d'accès permettant de transposer les connaissances dans la pratique clinique.

## INSCRIPTION : UN MILLION DE VÉTÉRANS ET VÉTÉRANES

Tout vétéran, aux États-Unis, peut participer au programme. Les vétérans et vétéranes peuvent s'inscrire au programme à l'occasion d'un rendez-vous médical en personne ou en ligne par l'entremise du portail Web. La VHA a atteint et dépassé l'objectif d'un million de participants en 2023.

### Diversification de la cohorte au-delà de un million

L'équipe de recherche s'emploie maintenant à diversifier la cohorte, qui compte :

- 90 % d'hommes et 10 % de femmes;
- 8,3 % d'Hispaniques;
- 18 % de Noirs (la plus importante cohorte, dans le monde, de personnes d'ascendance africaine);
- 25 % de vétérans et vétéranes membres d'une minorité.
- Les participants ont en moyenne 67 ans.

# DISCOURS

## MÉTHODOLOGIE : COLLECTE DE DONNÉES SUR LE GÉNOTYPE

L'équipe de recherche examine les enquêtes et les dossiers médicaux et elle recueille des échantillons de matériel biologique auprès des participants, ce qui permet :

- d'établir un génotype de référence;
- d'avoir 45 millions de marqueurs génétiques pour chaque personne (afin de détecter et de diagnostiquer les problèmes génétiques et les risques de maladies);
- de générer des données secondaires à partir de l'ensemble de données.

Les scientifiques ont vite reconnu que le processus ne détecte aucun marqueur chez certains groupes sous-représentés qui ne sont pas d'ascendance européenne. Ils ont adapté l'ensemble pour améliorer les marqueurs et accroître la probabilité qu'un marqueur génétique soit détecté chez ces groupes.

Étant donné le coût de la technologie, l'équipe de recherche a établi une cohorte aléatoire de 100 000 personnes pour générer des données profondes, ce qui inclut la méthylation, le séquençage du génome entier, la métabolomique (étude des métabolites) et la protéomique (étude des protéines). Elle traite jusqu'à 2 500 échantillons par semaine en isolant une petite quantité d'ADN pour générer des données génétiques. Le plasma est stocké et utilisé pour la métabolomique et la protéomique.

## NETTOYAGE ET CURATION DES DONNÉES CLINIQUES

Les données provenant des dossiers médicaux électroniques et des questionnaires remplis par l'intéressé doivent être organisées et préparées pour avoir une certaine valeur pour les chercheurs et chercheuses et les praticiens et praticiennes. Une équipe d'experts réalise ce travail et elle le catalogue dans une bibliothèque appelée Centralized Interactive Phenomics Resource (CIPHER). Elle a jusqu'à maintenant catalogué plus de 6 000 phénotypes. L'équipe élabore également des outils automatisés, notamment des outils d'intelligence artificielle, d'apprentissage machine et de traitement du langage naturel.

La bibliothèque CIPHER est maintenant un portail ouvert à tous. Elle permet à d'autres organisations du domaine de la santé de voir comment la VHA définit divers problèmes.

## UN ENVIRONNEMENT INFORMATIQUE SÉCURISÉ ET CENTRALISÉ

Pour que les chercheurs et les chercheuses obtiennent les données de sorte qu'elles soient protégées et sécurisées, l'équipe du programme a mis en place un environnement scientifique informatique centralisé. Les chercheurs et les chercheuses y ont accès uniquement au moyen de leurs informations d'identification réseau de la VHA. L'information est anonyme, ce qui signifie que les données sur les identifiants directs des différents participants sont protégées et qu'elles ne sont pas communiquées aux chercheurs et aux chercheuses.

### Données précieuses pour la recherche partout

L'objectif à long terme consiste à mettre les données à la disposition des chercheurs et des chercheuses, où qu'ils soient. La VHA établit actuellement des partenariats avec des entités de l'extérieur. Elle a ainsi fourni à l'Université de Chicago un sous-ensemble de données provenant du programme dépersonnalisées, qui sont organisées et préparées et prêtes à être utilisées dans le cadre de la recherche. Ce sous-ensemble est au stade des tests bêta. Dorénavant, les chercheurs et les chercheuses de l'extérieur de la VHA auront accès à l'ensemble de données. Les statistiques sommaires provenant de chaque analyse du MVP sont entrées dans la base de données des génotypes et des phénotypes ([database of Genotypes and Phenotypes](#), ou dbGaP) des National Institutes of Health. L'ensemble de la communauté de la recherche a accès à ces données.

# DISCOURS

## RENDRE LES DÉCOUVERTES SCIENTIFIQUES POSSIBLES

Cet investissement rend des découvertes scientifiques possibles. La VHA, qui compte plus de 100 projets, 650 chercheurs et chercheuses et 350 publications dans des revues à grande incidence, fait progresser la recherche sur la maladie d'Alzheimer, le cancer, les maladies cardiovasculaires, le trouble de stress post-traumatique, les troubles liés à l'usage d'une substance psychoactive, les traumatismes cérébraux et plus encore.

## PASSER DE LA RECHERCHE À L'ACTION

Un groupe de travail étudie actuellement les moyens par lesquels le programme peut aider à soutenir la prise de décision clinique et les soins. Des études pilotes incluent un projet qui a cherché des marqueurs génétiques permettant à une personne de réagir davantage à certains types de traitements du cancer de la prostate métastatique. Dans le groupe d'environ 2 000 participants au MVP relevés, 53 ont été déclarés positifs concernant un variant pathogène et 30 d'entre eux pouvaient être traités. Ils ont fait l'objet d'un suivi et ont profité de consultations génétiques, d'options de traitement fondées sur des marqueurs génétiques, de soins de meilleure qualité et de tests visant les parents au premier degré.

Grâce à l'information génétique de référence concernant plus de un million de personnes, la plateforme du MVP contribue à des programmes tels que le National Pharmacogenomic Program, qui aide à former les pharmaciens et pharmaciennes et à les sensibiliser aux interactions entre les médicaments et les gènes, et le National Precision Oncology Program. La VHA fait chaque année passer à plus de 12 000 personnes des tests génétiques de détection du cancer afin d'utiliser les données en vue d'orienter la prise de décision clinique.

## MESSAGES CLÉS À L'INTENTION DES DIRIGEANTS ET DES CHERCHEURS

- **Le Million Veteran Program fait progresser la recherche et change des vies.** L'équipe du MVP prévoit accroître les types de projets qu'elle entreprend, mettre les découvertes en pratique et élargir l'accès aux données pour stimuler les progrès scientifiques.
- **Constituer une cohorte vaste et nombreuse comptant un million de participants à des fins de recherche longitudinale en génomique est un objectif audacieux et ambitieux.** Les résultats aideront les scientifiques et les cliniciens et cliniciennes à mieux comprendre l'effet que la génétique a sur la santé et à promouvoir des voies d'accès à des soins de santé de précision.
- **Des traitements fondés sur la détection de marqueurs génétiques sont possibles.** Le programme a démontré que des marqueurs génétiques validés peuvent changer le cours des traitements et améliorer la santé grâce à ses travaux exploratoires sur les options de traitement du cancer de la prostate métastatique et de l'hypercholestérolémie, qui est une forme héréditaire de taux élevé de cholestérol.
- **Les données génétiques de référence peuvent aider à orienter la prise de décision clinique en pharmacogénomique et en oncologie de précision.** La Veterans Health Administration (VHA) s'emploie à créer des programmes nationaux dans chaque domaine.
- **L'état idéal, c'est une recherche clinique et une collaboration continues.** Dans cet état, les cliniciens et cliniciennes alimentent des secteurs d'intervention privilégiés en vue de la recherche à venir et la recherche menée alimente la pratique clinique pour améliorer les soins.



# DISCOURS

## AUTRES LECTURES

Examiner la recherche générée dans le cadre du Million Veteran Program.

- Consulter le [MVP Web Portal Science Corner](#), où vous pouvez en apprendre plus sur les projets en cours et sur la manière dont ils utilisent les données du MVP.

Voir l'impact dans les publications de recherche qui mettent en évidence la force du programme.

- [Genetics of blood lipids among 300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program](#) : Nouveaux traitements potentiels applicables aux maladies cardiovasculaires et au diabète
- [Genome-wide association study identifies four pan-ancestry loci for suicidal ideation in the Million Veteran Program](#) : Nouveaux marqueurs génétiques associés aux pensées suicidaires
- [PRState: Incorporating genetic ancestry in prostate cancer risk scores for men of African ancestry](#) : Maintenant au stade de l'essai clinique en vue du dépistage du cancer de la prostate

Ceci est un résumé vulgarisé de la séance plénière intitulée « The Million Veteran Program: Advancing Precision Healthcare at the U.S. Department of Veterans Affairs », qui a eu lieu au cours du Forum de l'Institut canadien de recherche sur la santé des militaires et des vétérans (ICRSMV) le 18 octobre 2023 à Gatineau, au Québec.

**Conférencière** : Sumitra Muralidhar, PhD, directrice du Million Veteran Program et du VA-DOE Joint Research Program à l'Office of Research and Development (14RD) du U.S. Department of Veterans Affairs

**Voir la vidéo** : The Million Veteran Program: Advancing Precision Healthcare at the U.S. Department of Veterans Affairs