

Université de Sherbrooke

Description des phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir d'un entrepôt de données cliniques : un soutien pour la génomique fonctionnelle.

Par
Vincent Normandeau-Babin
Programmes de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès science (M.Sc.)
en sciences cliniques (profil recherche)

Sherbrooke, Québec, Canada
Juillet 2013

Membres du jury d'évaluation
Andrew Grant, MB, ChB, MRCP, FRCPC, DPhil, FACMI, Biochimie, Faculté de
médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke
Denise St-Cyr Tribble, Inf., Ph. D., Sciences cliniques, Faculté de médecine et des sciences
de la santé, Université de Sherbrooke
Anne-Marie Mes-Masson, Ph. D., Faculté de médecine, Université de Montréal

© Vincent Normandeau-Babin, 2013



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-499-00327-0

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-499-00327-0

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

Description des phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir d'un entrepôt de données cliniques : un soutien pour la génomique fonctionnelle.

Par
Vincent Normandeau-Babin
Programmes de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du grade de maître ès science (M.Sc.) en sciences cliniques (profil recherche), Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Ce projet de maîtrise vise à décrire les phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial afin de soutenir la génomique fonctionnelle. Pour réaliser ce projet de recherche, quatre objectifs ont été réalisés : 1) proposer un modèle conceptuel décrivant les phénotypes cliniques des patientes à partir de données médicales enregistrées dans un *entrepôt de données cliniques*; 2) à partir du modèle conceptuel, créer deux outils informatiques, dont l'un, le *Master Specimen File (MSF)* qui extrait des variables du modèle conceptuel issues des rapports de chirurgie et de pathologie des patientes (p. ex. histologie, stade, grade, etc.) afin de confirmer leurs diagnostics et de décrire leurs tissus de recherche selon des caractéristiques tissulaires, cellulaires et moléculaires. L'autre, le *Clinical Response Database (CRD)*, permet de visualiser d'autres variables (p. ex. traitements, résultats d'imagerie médicale et marqueurs tumoraux) pour déterminer l'ordre des traitements, les réponses aux traitements ainsi que les survies des patientes; 3) utiliser les deux outils informatiques au *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)* pour décrire les phénotypes cliniques de patientes recrutées pour le *Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS)*; et 4) réanalyser les résultats d'une étude publiée en 2009 par le LGFUS en effectuant un nouveau regroupement des patientes selon leurs phénotypes cliniques. L'utilisation des outils informatiques au CHUS a permis de décrire les phénotypes cliniques de 106 patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial. Ces outils ont permis de sélectionner les patientes dont les phénotypes cliniques correspondent à des critères de sélection établis par le LGFUS. Cette sélection a permis d'effectuer la réanalyse des résultats d'une étude génomique et de constater que les patientes ayant des phénotypes cliniques hétérogènes ont des moyennes de ratio d'événements d'épissage alternatif de gènes statistiquement différentes. De plus, cette réanalyse a permis d'obtenir de nouveaux résultats statistiquement significatifs et d'apporter de nouvelles hypothèses concernant le gène CDCA1 dans le cadre du cancer de l'ovaire de type épithélial.

Mots clés : Cancer de l'ovaire, entrepôt de données cliniques, génomique fonctionnelle, modèle conceptuel, outils informatiques, phénotype clinique, prise en charge médicale, recherche translationnelle.

Dédicace

Ce mémoire est dédié à ma tante Lucille et à mon oncle Jean, tous deux éteints d'un cancer.

Épigraphe

« In writing the history of a disease, every philosophical hypothesis [...] should lie in abeyance [...] [T]he clear and natural phenomena of the disease should be noted [...] accurately, and in all their minuteness; in imitation of those painters who represent in their portraits the smallest moles and faintest spots »

-Thomas Sydenham. (1749). *Medical Observations* (3 ed.). London

Table des matières

RÉSUMÉ	II
DÉDICACE	III
ÉPIGRAPHE	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES ANNEXES	IX
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET SYMBOLES	XV
L'INTRODUCTION	16
CHAPITRE 1 : DÉFINITIONS DES CONCEPTS CENTRAUX NÉCESSAIRES À LA COMPRÉHENSION DU PROJET DE RECHERCHE	18
1.1 La génomique fonctionnelle	18
1.1.1 Définition de la génomique fonctionnelle	18
1.1.1.1 Les mécanismes d'expression et de régulation des gènes	19
1.1.1.2 La définition du phénotype	21
1.1.2 La génomique fonctionnelle en oncologie.....	22
1.1.2.1 Définition du cancer.....	23
1.1.3 La génomique fonctionnelle au sein du continuum de la recherche.....	24
1.2 Les infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle	26
1.2.1 Les laboratoires génomiques	26
1.2.2 Les banques d'échantillons biologiques et les réseaux de recherche	27
1.2.3 Les systèmes informatiques en milieu médical	28
1.2.3.1 Le dossier médical électronique	28
1.2.3.2 Le dossier de santé électronique	29
1.2.3.3 L'entrepôt de données cliniques	30
CHAPITRE 2 : LA PROBLÉMATIQUE	32
CHAPITRE 3 : LA RECENSION DES ÉCRITS	35
3.1 La description du phénotype clinique selon une perspective médicale	36
3.1.1 Définition du cancer de l'ovaire	36
3.1.2.1 Les degrés de malignité du cancer de l'ovaire.....	37
3.1.2.1.1 Les tumeurs bénignes.....	37
3.1.2.1.2 Les tumeurs à évolution incertaine	37
3.1.2.2 Les histologies du cancer de l'ovaire.....	38
3.1.2.2.2 Les cancers provenant des tissus conjonctifs.....	39
3.1.2.2.3 Les cancers provenant des tissus épithéliaux.....	39

3.1.3 Les variables permettant de décrire les phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l’ovaire de type épithélial lors de leurs prises en charge médicales	40
3.1.3.1 L’élaboration du diagnostic et les traitements primaires	40
3.1.3.1.1 Les marqueurs tumoraux	41
3.1.3.1.2 Les examens d’imagerie médicale	42
3.1.3.1.3 Le stade clinique	44
3.1.3.1.4 Les traitements primaires.....	46
3.1.3.2 La confirmation du diagnostic	49
3.1.3.2.1 Le stade pathologique	49
3.1.3.2.2 Le grade	51
3.1.3.3 Les traitements adjuvants primaires et secondaires	54
3.1.3.4 Les réponses aux traitements et les traitements de persistance ou de récurrence	58
3.1.3.5 La survie	62
3.2 La description du phénotype clinique selon une perspective génomique.....	63
3.2.1 La génomique fonctionnelle et la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un cancer de l’ovaire de type épithélial	63
3.3.2 Les limites associées aux études génomiques portant sur le cancer de l’ovaire de type épithélial.....	65
3.3.2.1 Les études permettant de comparer les différents types histologiques du cancer de l’ovaire de type épithélial	67
3.3.2.2 Les études permettant de prédire les réponses aux traitements des patientes	69
3.3.2.2 Les études permettant de prédire la survie des patientes	71
3.3 La description du phénotype clinique selon une perspective informatique.....	73
3.3.1 La complexité des données médicales oncologiques enregistrées dans les systèmes informatiques en milieu médical	74
3.3.2 Les outils informatiques permettant de décrire les phénotypes cliniques des patients diagnostiqués pour un cancer	75
3.3.2.1 Les outils informatiques décrivant le cancer et les tissus de recherche des patients	76
3.3.2.2 Les outils informatiques permettant d’analyser et de visualiser la prise en charge médicale des patients.....	77
3.4 Retour sur la recension des écrits	82
CHAPITRE 4 : LA MÉTHODOLOGIE	84
4.1 Le devis de recherche et le rappel du but du présent projet de recherche	84
4.2 Le contexte du projet de recherche	85
4.2.1 Le laboratoire de génomique fonctionnelle de l’Université de Sherbrooke	85
4.2.2 La banque d’échantillons biologiques du Réseau de recherche en cancer	87
4.2.3 Les systèmes informatiques au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	87

4.3 Les aspects méthodologiques associés au contexte du projet de recherche.....	88
4.3.1 La population ciblée.....	88
4.3.2 Le recrutement des patientes.....	88
4.3.3 La taille de l'échantillon.....	88
4.3.4 La collecte des données médicales	89
4.3.5 Les considérations éthiques	89
4.4 Le déroulement et les objectifs du projet de recherche	90
4.2.1 Objectif 1 : Créer un modèle conceptuel permettant de décrire les phénotypes des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial.....	93
4.2.2 Objectif 2 : Développer des outils informatiques pour décrire les phénotypes cliniques de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir des données médicales d'un entrepôt de données cliniques.....	97
4.2.2.1 Le Master Specimen File	98
4.2.2.2 Le Clinical Response Database.....	103
4.2.3 Objectif 3 : Utiliser les outils informatiques développés pour sélectionner des patientes en fonction de leurs phénotypes cliniques au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	109
4.2.3.1 La recherche des variables du modèle conceptuel au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	109
4.2.3.2 L'organisation et la transformation des formats des variables disponibles à l'aide des outils informatiques proposés afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes	109
4.2.3.3 L'établissement des critères de sélection du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	109
4.2.3.4 La sélection des patientes dont les phénotypes cliniques correspondent aux critères de sélection du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	110
4.2.4 Objectif 4 : Procéder à la réanalyse des résultats d'une étude génomique	110
4.2.4.1 L'écart des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes	110
4.2.4.2 Les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes statistiquement significatives.....	111
CHAPITRE 5 : LES RÉSULTATS.....	117
5.1 Les résultats de l'objectif 3	117
5.1.1 La recherche des variables du modèle conceptuel au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	117
5.1.1.1 La recherche des variables pour le groupe témoin	120
5.1.1.2 La recherche des variables pour le groupe de cas.....	121
5.1.2 L'organisation et la transformation des formats des variables disponibles afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes.....	123

5.1.3 L'établissement des critères de sélection du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	127
5.1.4 La sélection des patientes dont les phénotypes cliniques correspondent aux critères de sélection du <i>Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke</i>	129
5.1.4.1 La sélection des patientes du groupe témoin	129
5.1.4.2 La sélection des patientes du groupe de cas	132
5.2 Les résultats de l'objectif 4	138
5.2.1 L'écart des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes ..	140
5.2.2 Les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes statistiquement significatives	148
CHAPITRE 6 : LA DISCUSSION ET LA CONCLUSION	153
6.1 Discussion des résultats de l'objectif 1	153
6.2 Discussion des résultats de l'objectif 2	154
6.2.1 <i>Le Master Specimen File</i>	155
6.2.2 <i>Le Clinical Response Database</i>	157
6.3 Discussion des résultats de l'objectif 3	158
6.4 Discussion des résultats de l'objectif 4	161
6.4.1 L'écart entre les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes	162
6.4.2 Les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes statistiquement significatives	162
6.5 Les forces et les limites	164
6.6 Les retombées et les perspectives	166
6.7 La conclusion	167
REMERCIEMENTS	168
RÉFÉRENCES.....	169

Liste des annexes

Annexe 1 : Permissions de reproduction des figures	II
Annexe 2 : Approbation du protocole de recherche du Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke par le comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	III
Annexe 3 : Approbation du protocole de recherche de la Collaboration en Recherche pour l'Efficacité en Diagnostic par le comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	IV
Annexe 4 : Autorisation de la direction des services professionnels du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour l'accès aux dossiers médicaux des patientes recrutées pour le Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	V
Annexe 5 : Autorisation de la direction des services professionnels du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour l'impression de rapports de pathologie enregistrés dans ARIANE des patientes recrutées pour le Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	VI

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents examens d'imagerie médicale permettant l'établissement du diagnostic d'un cancer de l'ovaire de type épithélial.....	42
Tableau 2 : Les stades cliniques du cancer de l'ovaire de type épithélial de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique d'après l'American Cancer Society (2011c, site consulté le 5 juin 2012) [Traduction libre].....	46
Tableau 3 : Les statuts de chirurgie selon l'American Cancer Society (2011e, site consulté le 12 juin 2012) [Traduction libre].....	48
Tableau 4 : Les stades pathologiques du cancer de l'ovaire de type épithélial d'après le système TNM selon l'American Cancer Society (2011c, site consulté le 12 juin 2012)[Traduction libre].....	50
Tableau 5 : Les grades du cancer de l'ovaire de type épithélial selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique selon Ishioka et ses collaborateurs (2003, p. 448)[Traduction libre].....	52
Tableau 6 : Les scores associés aux critères du système de classification de Silverberg selon Silverberg et ses collaborateurs (2000, p. 14)[Traduction libre]	53
Tableau 7 : Calcul du grade selon le système de classification de Silverberg selon Silverberg et ses collaborateurs (2000, p. 14)[Traduction libre]	53
Tableau 8 : Les réponses aux traitements adjuvants de chimiothérapie selon Eisenhauer et ses collaborateurs (2009, pp. 232-233) et Rustin et ses collaborateurs (2011, p.422) [Traduction libre].....	58
Tableau 9: Le choix de traitement et d'agents thérapeutiques pour la persistance ou la récurrence du cancer de l'ovaire épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, p. OV-E)	61
Tableau 10 : La survie des patientes en fonction du stade pathologique de leur cancer de l'ovaire de type épithélial entre les années 2002 et 2008 selon le Surveillance Epidemiology and End Results (2012, site consulté le 13 juin 2012) [Traduction libre]	62
Tableau 11 : Liste des études génomiques choisies entre 2004 et 2012 portant sur l'analyse des mécanismes des gènes associés au développement du cancer de l'ovaire de type épithélial.....	66
Tableau 12 : Exemples de données médicales structurées et non structurées au sein des systèmes informatiques en milieu médical selon Atreja et ses collaborateurs (2008, p. 2173) [Traduction libre]	75
Tableau 13 : Les étapes employées pour réaliser les objectifs de ce projet de recherche	91
Tableau 14 : Les phases de la prise en charge médicale des patientes, les variables, les valeurs et les références du modèle conceptuel proposé.....	94
Tableau 15 : Les variables et les valeurs de la base de données du Master Specimen File 100	
Tableau 16 : Les variables et les valeurs de la base de données du Clinical Response Database	104

Tableau 17 : La disponibilité, le format et les sources des variables du modèle conceptuel au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour les patientes recrutées pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	118
Tableau 18: Les améliorations concernant la disponibilité et le format des données médicales à la suite de l'organisation et de la transformation des variables disponibles dans le Master Specimen File et le Clinical Response Database	124
Tableau 19 : Les critères de sélection pour les patientes du groupe témoin du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke.....	127
Tableau 20 : Les critères de sélection pour les patientes du groupe de cas du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke.....	128
Tableau 21 : Les patientes du groupe témoin correspondant aux critères de sélection établis pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	131
Tableau 22 : Les patientes du groupe de cas correspondant aux critères de sélection établis pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	135
Tableau 23 : Les réponses aux traitements et les survies des patientes du groupe de cas correspondent aux critères de sélection établis	137
Tableau 24 : Les raisons d'exclusion des patientes du groupe témoin à la suite du nouveau regroupement	139
Tableau 25 : Les raisons d'exclusion des patientes du groupe de cas à la suite du nouveau regroupement	139
Tableau 26 : La différence entre les écarts des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes selon l'ancien et le nouveau regroupement	141
Tableau 27 : Comparaison des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes entre les patientes sélectionnées et exclues à la suite du nouveau regroupement	143
Tableau 28 : Les résultats des gènes, dont les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif sont nouvellement considérées comme statistiquement significatives à la suite du nouveau regroupement.....	149
Tableau 29 : La comparaison des séquences des versions d'ARNm des gènes dont les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes qui sont nouvellement considérées comme statistiquement significatives à la suite du nouveau regroupement.....	150

Liste des figures

Figure 1 : Le principal but de la génomique fonctionnelle selon l'adaptation de Wikipédia l'encyclopédie libre (2011, 2012a; 2012c, site consulté le 23 février 2013)	19
Figure 2 : Les quatre étapes associées aux mécanismes d'expression et de régulation des gènes selon Wikipédia l'encyclopédie libre (2012d, site consulté le 18 avril 2012) [Traduction libre].....	20
Figure 3 : La représentation du phénotype de patients selon Scheuermann et ses collaborateurs (2009, p. 120) [Traduction libre].....	22
Figure 4 : Le processus métastatique du cancer selon Steeg (2003, p. 56) [Traduction libre]	23
Figure 5 : Les étapes associées au continuum de la recherche	25
Figure 6 : Les différentes infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle	26
Figure 7 : Les différents types de tissus collectés au cours de la prise en charge médicale des patients.....	28
Figure 8 : Schématisation de la problématique choisie	34
Figure 9 : L'appareil reproducteur féminin selon la Société canadienne du cancer (2013a, site consulté le 4 mars 2013).....	36
Figure 10 : Les principaux types de tissus à partir desquels le cancer de l'ovaire peut prendre naissance selon la Société canadienne du cancer (2013a, site consulté le 4 mars 2013)	38
Figure 11 : Les régions anatomiques ciblées par l'imagerie médicale pour évaluer la présence d'un cancer ovarien selon l'adaptation de Wikimedia Commons (2013, site consulté le 30 avril 2013).....	45
Figure 12: Les traitements primaires du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-1).....	47
Figure 13 : Les architectures cellulaires du cancer de l'ovaire de type épithélial selon Sato et ses collaborateurs (2003, p. 53)[Traduction libre].....	51
Figure 14: Les traitements adjuvants du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-3).....	54
Figure 15: Les traitements adjuvants secondaires du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-4).....	56
Figure 16: La surveillance et le suivi clinique des patientes à la suite des traitements adjuvants du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-5).....	57
Figure 17: Les traitements pour la persistance ou pour la récurrence du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-6).....	59
Figure 18 : La visualisation de la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un cancer du sein à partir de l'interface graphique de l'outil informatique de Rogers et ses collaborateurs (2006, p. 113)	78

Figure 19 : La représentation de la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un cancer du sein selon l'interface graphique de l'outil informatique de Hu et ses collaborateurs (2011, p. 1015)	79
Figure 20: L'interface graphique de l'Advanced Tissue Management (ATiM) du Réseau canadien de banques de tumeurs (2013a, site consulté le 2 mars 2013) permettant de visualiser la prise en charge médicale des patients	81
Figure 21 : Les infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle en oncologie au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.....	85
Figure 22 : Les événements d'épissage alternatif de gènes	86
Figure 23: Les phases de la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial incluses dans le modèle conceptuel proposé	93
Figure 24 : Le développement du Master Specimen File et le Clinical Response Database à partir du modèle conceptuel proposé.....	98
Figure 25 : L'architecture informatique et du Master Specimen File.....	99
Figure 26 : La confirmation des diagnostics des patientes et la description de leurs tissus de recherche à l'aide de l'interface graphique Master Specimen File.....	101
Figure 27 : La sélection des patientes selon leurs phénotypes cliniques à l'aide de l'interface graphique du Master Specimen File.....	102
Figure 28 : L'architecture informatique du Clinical Response Database.....	103
Figure 29 : Exemple de l'interface graphique du Clinical Response Database pour déterminer l'ordre des traitements, la réponse aux traitements et la survie d'une patiente.....	107
Figure 30: L'identification des versions courtes et longues d'ARNm du gène A2BP1 selon le Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (2010, site consulté le 2 juin 2010)	112
Figure 31: La recherche de la séquence de nucléotides de la version courte d'ARNm du gène A2BP1 à l'aide du logiciel Nucleotide du National Center for Biotechnology Information (2011, site consulté le 2 novembre 2011)	113
Figure 32: La traduction de la séquence de nucléotides de la version courte d'ARNm du gène A2BP1 en séquence d'acides aminés à partir du logiciel EMBOSS Transeq de l'European Bioinformatics Institute (2012a, site consulté le 2 juin 2012) ...	114
Figure 33: L'analyse de la présence de fonction biologique au sein de la séquence d'acides aminés de la version courte d'ARNm du gène A2BP1 à l'aide du logiciel InterProScan de l'European Bioinformatics Institute (2012b, site consulté le 5 juin 2012).....	115
Figure 34: La représentation des fonctions biologiques associées à la séquence d'acides aminés de la version courte d'ARNm du gène A2BP1 à l'aide du logiciel InterProScan de l'European Bioinformatics Institute (2012b, site consulté le 5 juin 2012).....	116
Figure 35 : La sélection des patientes du groupe témoin recrutées pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	129
Figure 36 : La sélection des patientes du groupe de cas recrutées pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke	133
Figure 37 : Le nouveau regroupement des patientes de l'étude de Venables et ses collaborateurs (2009)	138

Figure 38 : L'impact du nouveau regroupement des patientes sur la moyenne des ratios d'événements d'épissage alternatif du gène MKNK1 chez les patientes du groupe témoin	145
Figure 39 : L'impact du nouveau regroupement des patientes sur la moyenne des ratios d'événements d'épissage alternatif du gène MKNK1 chez les patientes du groupe de cas.....	146
Figure 40 : La comparaison des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif du gène MKNK1 obtenues selon l'ancien et le nouveau regroupement des patientes	147
Figure 41: La comparaison du nombre de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes dont les moyennes sont statistiquement significatives selon l'ancien et le nouveau regroupement des patientes	148
Figure 42 : La comparaison des séquences des versions courte et longue d'ARNm du gène CDCA1 afin de déterminer un gain ou une perte de fonction biologique à l'aide du logiciel InterProScan de l'European Bioinformatics Institute (2012b, site consulté le 5 juin 2012).....	152

Liste des abréviations, sigles et symboles

$\Delta\Psi$	Ratio d'événements d'épissage alternatif de gène
ACS	American Cancer Society
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARIANE	Dossier de santé électronique au CHUS
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique mature ou acide ribonucléique messenger
ATiM	Advanced Tissue Management
CA-125	Carbohydre antigen 125
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIRESSS	Centre Informatisé de Recherche Évaluative en Services et Soins de la Santé
COE	Cancer de l'ovaire de type épithélial
CRD	Clinical Response Database
CT-SCAN	Tomodensitométrie
DMÉ	Dossier médical électronique
DSÉ	Dossier de santé électronique
EDC	Entrepôt de données cliniques
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GF	Génomique fonctionnelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LGFUS	Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke
MSF	Master Specimen File
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organisation mondiale de la santé
OQLF	Office québécois de la langue française
RCBT	Réseau canadien de banques de tumeurs
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
RIN	ARN integrity number
RRCancer	Réseau de recherche sur le cancer
SCC	Société canadienne du cancer
TEP	Tomographie par émission de positrons

L'INTRODUCTION

Ce mémoire a pour but de développer une méthodologie permettant de décrire les *phénotypes cliniques* de patientes à partir d'un *entrepôt de données cliniques* et d'évaluer son impact sur l'interprétation de résultats provenant de la *génomique fonctionnelle*. Il comprend six chapitres.

Le premier chapitre présente les concepts centraux nécessaires à la compréhension de ce projet en incluant les concepts de *phénotypes cliniques*, d'*entrepôt de données cliniques* et de *génomique fonctionnelle*. Les initiés aux concepts précédents sont invités à commencer leur lecture au second chapitre qui présente la problématique de ce mémoire, soit la description du phénotype clinique de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial. Le troisième chapitre décrit l'état des connaissances et présente des écrits pertinents associés à cette problématique selon différentes perspectives, incluant une perspective médicale, génomique et informatique.

Le quatrième chapitre présente le type de devis, le but, le contexte et les aspects méthodologiques associés au présent projet de recherche ainsi que le déroulement et la description des quatre objectifs nécessaires à sa réalisation. Le premier objectif est associé à l'élaboration d'un modèle conceptuel. Le second objectif est associé à la création de deux outils informatiques. Ces objectifs précisent les variables (modèle conceptuel) et les instruments de mesure (outils informatiques) du présent projet de recherche. Ces objectifs ont été nécessaires à la réalisation des deux prochains objectifs. Le troisième objectif a consisté à utiliser les outils informatiques qui ont été développés afin d'entreprendre une étude de cas permettant de regrouper des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial. Ce regroupement a été effectué en fonction de leurs phénotypes cliniques à partir d'un entrepôt de données cliniques. À la suite de ce regroupement, le quatrième et dernier objectif a pour but de réanalyser les résultats d'une étude génomique publiée en 2009.

Le cinquième chapitre présente les résultats des objectifs trois et quatre de ce projet de recherche¹.

Finalement, le sixième et dernier chapitre discute des quatre objectifs de ce projet de recherche. De plus, les forces et limites, les retombées ainsi que la conclusion y sont présentées.

¹ Les résultats des objectifs un et deux seront décrits dans le chapitre quatre.

CHAPITRE 1 : DÉFINITIONS DES CONCEPTS CENTRAUX NÉCESSAIRES À LA COMPRÉHENSION DU PROJET DE RECHERCHE

Ce chapitre aborde brièvement les différents concepts nécessaires à la compréhension de ce projet. En premier lieu, la génomique fonctionnelle est présentée ainsi que son lien avec le concept de phénotype. Ensuite, les infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle, incluant l'entrepôt de données cliniques, y sont décrites.

1.1 La génomique fonctionnelle

Cette section présente d'une part la définition de la *génomique fonctionnelle (GF)*. D'autre part, le rôle de celle-ci en oncologie est exposé. Enfin, la liaison entre la GF et le continuum de la recherche est expliquée.

1.1.1 Définition de la génomique fonctionnelle

Dans le cadre de ce mémoire, la définition de la GF retenue est celle énoncée par l'Office québécois de la langue française (OQLF) (2001, site consulté le 4 avril 2012) :

« Étude de la fonction des gènes, de leurs modes de régulation et d'expression et de leurs interactions [...] qui a pour objectif de comprendre la signification individuelle et combinée des gènes, afin de rendre compte des propriétés des cellules et des organismes dans un environnement changeant [...] »

Plusieurs auteurs expliquent que le principal rôle de la GF est de comprendre les mécanismes qui sont associés à l'apparition et au développement d'une maladie (Collins *et al.*, 2003; Kawamoto *et al.*, 2009; Loscalzo *et al.*, 2007; Schulze et McMahon, 2004). Le développement d'une maladie est un processus complexe. D'une part, ce processus est associé à la compréhension des mécanismes d'expression et de régulation des gènes et d'autre part, aux divers phénotypes² (c.-à-d. les conditions médicales) des patients diagnostiqués pour cette maladie (Collins *et al.*, 2003; Schadt *et al.*, 2003; Zerhouni, 2007). La figure 1 illustre cette complexité.

² Une définition plus précise du phénotype est présentée à la section 1.1.1.2.

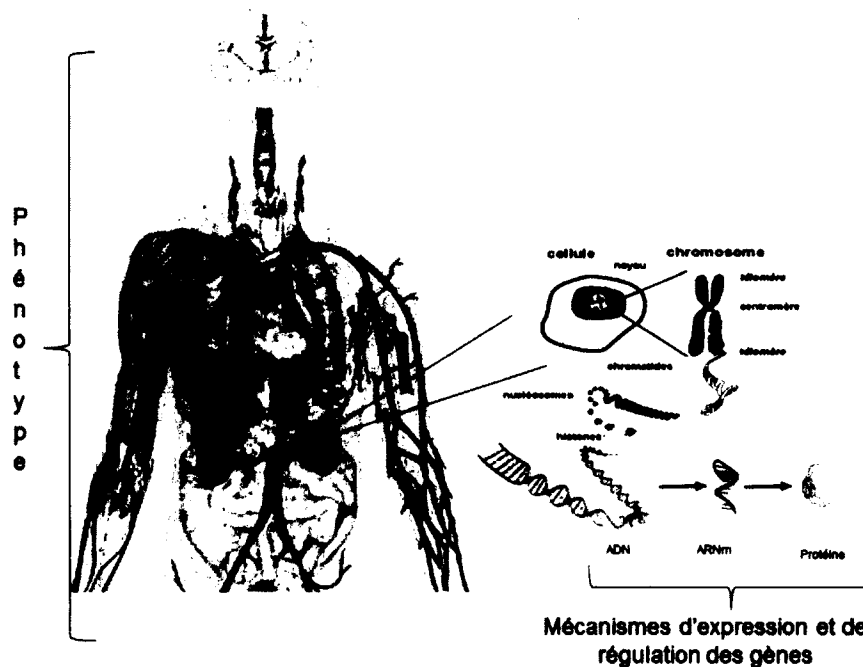


Figure 1 : Le principal but de la génomique fonctionnelle selon l'adaptation de Wikipédia l'encyclopédie libre (2011, 2012a; 2012c, site consulté le 23 février 2013)³

1.1.1.1 Les mécanismes d'expression et de régulation des gènes

Les mécanismes d'expression et de régulation des gènes se résument en quatre étapes : 1) la transcription de l'*acide désoxyribonucléique* (ADN); 2) la maturation; 3) le transport et 4) la traduction de l'*acide ribonucléique* (ARN) (Koolman et Rohm, 2005; Wikipédia l'encyclopédie libre, 2012d). La transcription correspond à la synthèse de l'ARN à partir de l'ADN dans le noyau cellulaire. La maturation est associée à l'exclusion de segments d'ARN nommés introns qui sont situés dans d'autres segments appelés exons. Une fois mature, l'ARN devient l'ARN messager (ARN_m). Ce dernier est transporté hors du noyau cellulaire pour finalement être traduit en acides aminés afin de former une protéine au niveau des ribosomes (c.-à-d. la composante d'une cellule dont la fonction est la synthèse de protéines). Par conséquent, les recherches effectuées par la GF se penchent sur l'une ou plusieurs de ces étapes (voir figure 2).

³ Adaptées avec la permission de Wikipédia l'encyclopédie libre. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

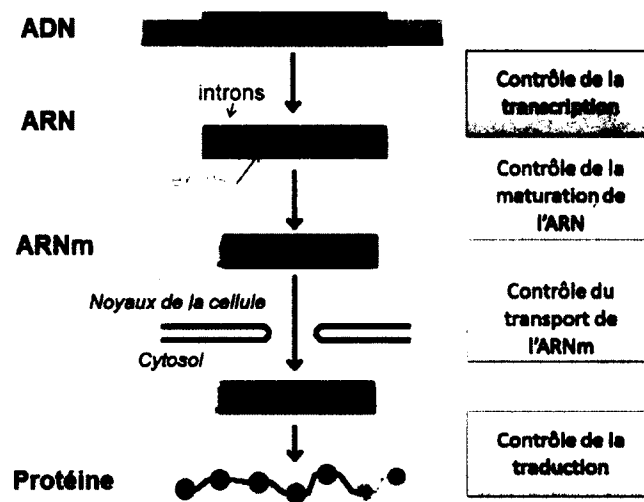


Figure 2 : Les quatre étapes associées aux mécanismes d'expression et de régulation des gènes selon Wikipédia l'encyclopédie libre (2012d, site consulté le 18 avril 2012) [Traduction libre]⁴

Lorsqu'une modification au niveau de la transcription ou de la traduction d'un gène survient, elle peut influencer la fonction de la protéine pour laquelle ce gène est traduit. Par conséquent, la perte de la fonction d'une protéine peut provoquer le déclenchement d'une maladie. À titre d'exemple, l'anémie falciforme est le résultat d'une modification liée au gène responsable de la fabrication de l'hémoglobine. *L'Association d'anémie falciforme du Québec* (2011) rapporte que cette modification déforme les globules rouges augmentant ainsi les risques de bloquer l'apport en sang de certains organes.

Le développement d'une maladie peut également être associé à des interactions complexes entre les mécanismes de gènes⁵ et leur environnement. Plus précisément, certains auteurs rapportent que des patients avec exactement les mêmes modifications de leurs gènes peuvent souffrir soit d'un trouble pouvant mettre leur vie en danger ou d'une condition bénigne sans aucun symptôme (Bell, 2004; Loscalzo *et al.*, 2007). Loscalzo et ses collaborateurs (2007) précisent que ces patients ne vont pas tous présenter cliniquement la

⁴ Reproduit avec la permission de Wikipédia l'encyclopédie libre. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

⁵ Les termes mécanisme de gènes seront employés dans ce document pour faire référence aux mécanismes d'expression et de régulation des gènes.

même maladie, mais plutôt différents *phénotypes*, c'est-à-dire différents états pathologiques associés à cette maladie.

1.1.1.2 La définition du phénotype

Au milieu des années 2000, Schulze et McMahon (2004) décrivaient le phénotype d'un individu comme étant :

« Toutes observations structurelles et fonctionnelles d'un individu modulées par l'interaction entre son environnement et ses gènes » [Traduction libre] (p.132).

L'une des limites de cette définition est qu'elle ne permettait pas de faire la distinction entre l'état normal et l'état pathologique d'un patient. Pour contrer cette faiblesse, des auteurs ont raffiné la définition du phénotype des patients en l'associant à la gravité de leur maladie (Winawer, 2006). La gravité d'une maladie peut être décrite par cinq variables soit : 1) les processus moléculaires et cellulaires impliqués dans la maladie; 2) les dérèglements des fonctions physiologiques; 3) les déficits fonctionnels des organes; 4) les symptômes associés à la maladie; et 5) la qualité de vie du patient (C. Boyd *et al.*, 2007; Finlayson *et al.*, 2004).

Plus récemment, la description du phénotype est dorénavant associée à la notion du temps puisqu'elle se base sur l'évolution de la maladie au cours des différentes phases associées à son développement (Robinson, 2012; Scheuermann *et al.*, 2009). Comme l'illustre la figure 3, la première phase de l'évolution de la maladie est associée à l'apparition de changements génomiques chez un individu en santé. Ces changements provoquent des désordres qui sont généralement non détectés cliniquement. À la suite de la progression de ces désordres, des signes et des symptômes se manifestent nécessitant une prise en charge médicale.

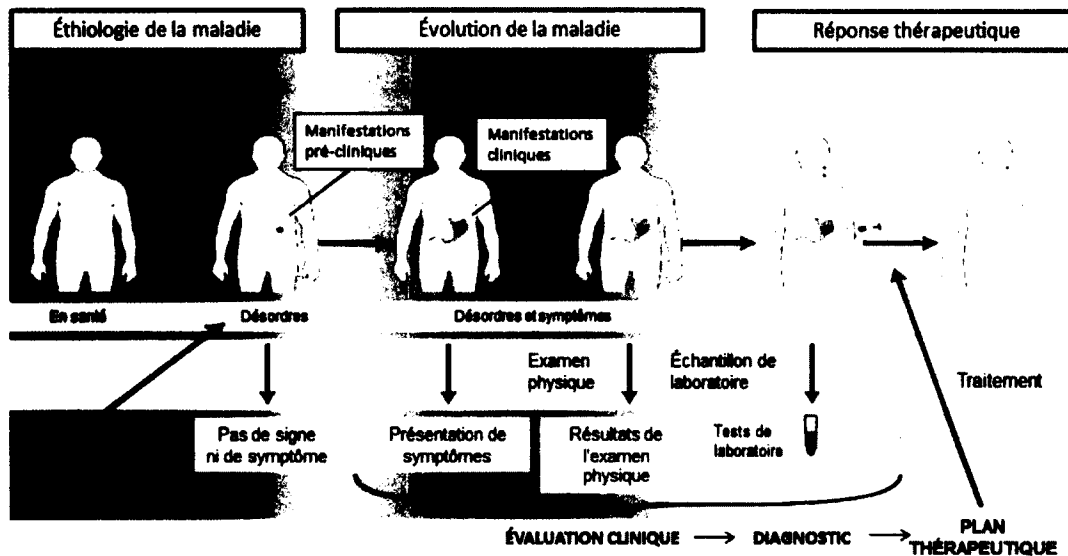


Figure 3 : La représentation du phénotype de patients selon Scheuermann et ses collaborateurs (2009, p. 120) [Traduction libre]⁶

Pour des raisons de précisions, le terme *phénotype clinique* sera employé dans ce document afin de définir le phénotype d'un patient à partir de la gravité et de l'évolution de sa maladie.

La GF est un domaine de recherche actif en oncologie. La prochaine section présente cet aspect.

1.1.2 La génomique fonctionnelle en oncologie

Bien qu'une définition formelle de la GF en oncologie n'existe pas, pour des raisons de concisions la définition retenue dans le cadre de mémoire pour celle-ci est la suivante :

« Étude de la fonction des gènes et de leurs mécanismes de régulation et d'expression des gènes associée aux différents phénotypes cliniques de patients diagnostiqués pour un cancer »⁷

Les paragraphes qui suivent traitent de la définition du cancer et de la complexité entre les mécanismes des gènes et le développement du cancer.

⁶ Reproduit avec la permission de l'American Medical Informatics Association ©2009 à partir de Scheuermann et ses collaborateurs (2009). Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. Summit on Translat Bioinforma, 2009, 116-120. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

⁷ Cette définition a été inspirée de celle précédemment présentée par l'OQLF.

1.1.2.1 Définition du cancer

Dans le cadre de ce mémoire, la définition du cancer retenue est celle du *National Cancer Institute (NCI)*⁸ (2012b, site consulté le 3 juillet 2012):

« Un terme employé pour décrire différentes maladies associées à une multiplication cellulaire non contrôlée provoquant la formation d'une ou plusieurs masses cellulaires pouvant envahir les tissus avoisinants et se répandre à travers le corps humain » [Traduction libre]

La propagation d'un cancer vers d'autres régions du corps humain se nomme processus métastatique (Iiizumi *et al.*, 2008; NCI, 2011a; Steeg, 2003). La figure 4 illustre ce processus.

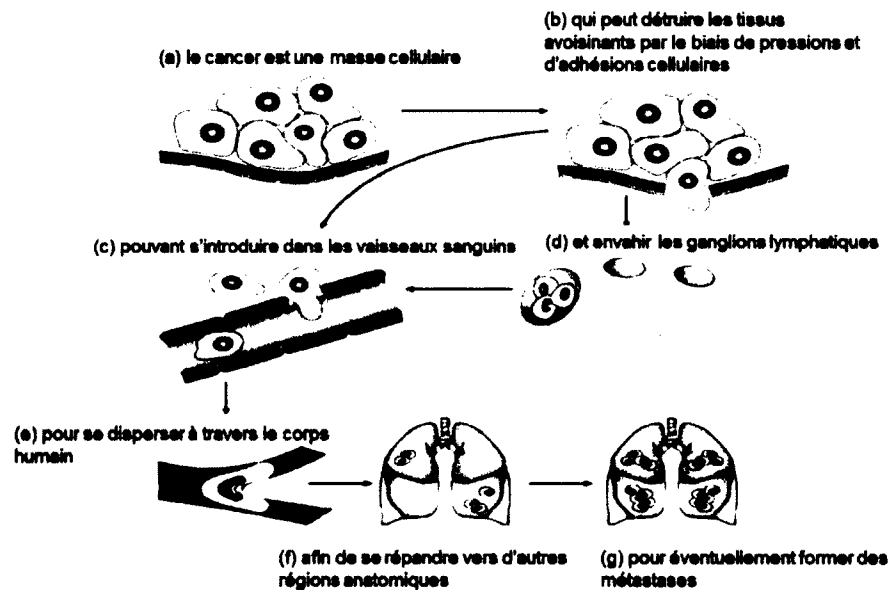


Figure 4 : Le processus métastatique du cancer selon Steeg (2003, p. 56) [Traduction libre]⁹

1.1.2.2 La complexité entre les mécanismes des gènes et le développement du cancer

Il existe plusieurs modifications des mécanismes des gènes reliées au développement d'un cancer. Certaines modifications permettent la substitution d'un nucléotide¹⁰ (c.-à-d. la

⁸ Le *National Cancer Institute (NCI)* est une agence gouvernementale américaine qui guide et soutien la recherche, la formation et la diffusion d'informations à l'égard du diagnostic, de la prévention et du traitement du cancer.

⁹ Reproduit avec la permission de Macmillan Publishers Ltd© 2003 à partir de Steeg (2003). Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nat Rev Cancer*, 3(1), 55-63. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

¹⁰ Les nucléotides forment la base de l'ADN.

mutation de gènes) tandis que d'autres concernent la délétion de gènes (c.-à-d. la perte de séquence d'un gène) ou même un réarrangement génomique (c.-à-d. la jonction de différents gènes pour en créer un nouveau) (Stratton *et al.*, 2009). Ces modifications conduisent généralement à l'activation de gènes, nommés oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs. L'activation des oncogènes stimule la division cellulaire et par le fait même le développement du cancer. L'inactivation de la fonction de gènes suppresseurs favorise également la prolifération cellulaire. Normalement, si une cellule détecte une modification au niveau de son ADN, celle-ci a la capacité de la réparer. Toutefois, si cette dernière n'est pas en mesure de le faire, elle peut déclencher sa propre mort (c.-à-d. l'apoptose). L'inactivation des gènes suppresseurs rend les cellules incapables de réparer leur ADN et de déclencher leur mort (Ludwig et Weinstein, 2005; Stratton *et al.*, 2009). D'autres modifications des mécanismes des gènes sont associées au développement du cancer¹¹.

La GF est étroitement liée au concept du continuum de la recherche. Cette liaison est décrite à la section suivante.

1.1.3 La génomique fonctionnelle au sein du continuum de la recherche

La GF est située au cœur d'un processus nommé *Continuum de la recherche* (Kawamoto *et al.*, 2009; Khoury *et al.*, 2007; Sarkar, 2010; Sung *et al.*, 2003). Ce continuum vise à faire le pont entre la GF et la pratique médicale. Plusieurs auteurs expliquent que les résultats de la GF peuvent être utiles dans la pratique médicale en tant que *modèles prédictifs* (Bell, 2004; Bellazzi et Zupan, 2008; Bouwmeester *et al.*, 2012; Oldenhuis *et al.*, 2008; Riegman *et al.*, 2007; Robinson, 2012). Ces modèles prédictifs pourraient avoir un impact sur : 1) l'établissement de diagnostics; 2) la prédiction des réponses aux traitements des patients et 3) déterminer le pronostic de ces derniers (c.-à-d. prévoir l'évolution de leur maladie).

¹¹ Pour plus de détails, le lecteur est invité à consulter Hanahan et Weinberg (2011).

Par exemple, si un groupe de patients présentent des phénotypes cliniques (p. ex. des patients résistants¹² à un traitement de chimiothérapie) et des modifications de mécanismes de gènes similaires, on peut supposer que d'autres patients ayant la même maladie et les mêmes modifications de mécanismes de gènes puissent être résistants à leur tour à la chimiothérapie (Exarchos *et al.*, 2007). Ainsi, les modèles prédictifs offrent des informations supplémentaires aux professionnels de la santé afin d'orienter et d'optimiser la prise en charge médicale de leur clientèle. Toutefois, avant que ces modèles prédictifs soient utilisés dans la pratique médicale, plusieurs étapes préalables s'avèrent nécessaires (Instituts de recherche en santé du Canada, 2011; Khoury *et al.*, 2007; Sarkar, 2010; Sung *et al.*, 2003). Ces étapes préalables sont : l'innovation, la validation et l'adoption (voir figure 5).

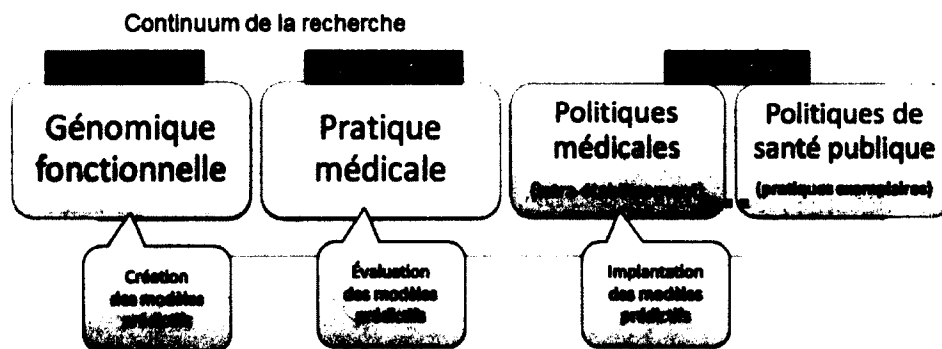


Figure 5 : Les étapes associées au continuum de la recherche

L'innovation, réalisée dans les laboratoires génomiques¹³, consiste à découvrir des relations entre les mécanismes des gènes et les phénotypes cliniques des patients pour créer des modèles prédictifs grâce à l'établissement d'études observationnelles (p. ex. des études cas-témoin). La validation, effectuée par des chercheurs cliniciens d'un centre hospitalier, est associée à l'évaluation des modèles prédictifs par des devis expérimentaux de recherche plus rigoureux (p. ex. des essais cliniques). Cette évaluation permettra à moyen et à long terme, l'adoption intra-établissement des modèles prédictifs au sein de la pratique médicale

¹² Selon Verheul et Pinedo (2007, pp. 199-202), la résistance aux traitements de chimiothérapie est associée à l'inefficacité d'un traitement à diminuer la taille d'un cancer. À l'opposé, la sensibilité est associée à l'efficacité de ce dernier.

¹³ Le concept de laboratoire génomique est décrit dans la prochaine section.

et des divers intervenants de la santé de ce centre hospitalier. Cette étape est reliée éventuellement à l'adoption inter-établissements de ces modèles prédictifs. Enfin, dans une perspective idéale, ces modèles prédictifs pourraient être adoptés dans le cadre des politiques de santé publique afin qu'ils deviennent des pratiques exemplaires dans l'ensemble des établissements de santé pour le bien-être de la population.

Au sein de chaque centre hospitalier, plusieurs infrastructures sont nécessaires à la GF. Ces dernières sont décrites dans la prochaine section.

1.2 Les infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle

Cette section présente différentes infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle (GF), dont les laboratoires génomiques, les banques d'échantillons biologiques, les réseaux de recherche ainsi que les systèmes informatiques en milieu médical. Ces infrastructures sont exposées à la figure 6. Les prochains paragraphes présentent chacune d'entre elles.

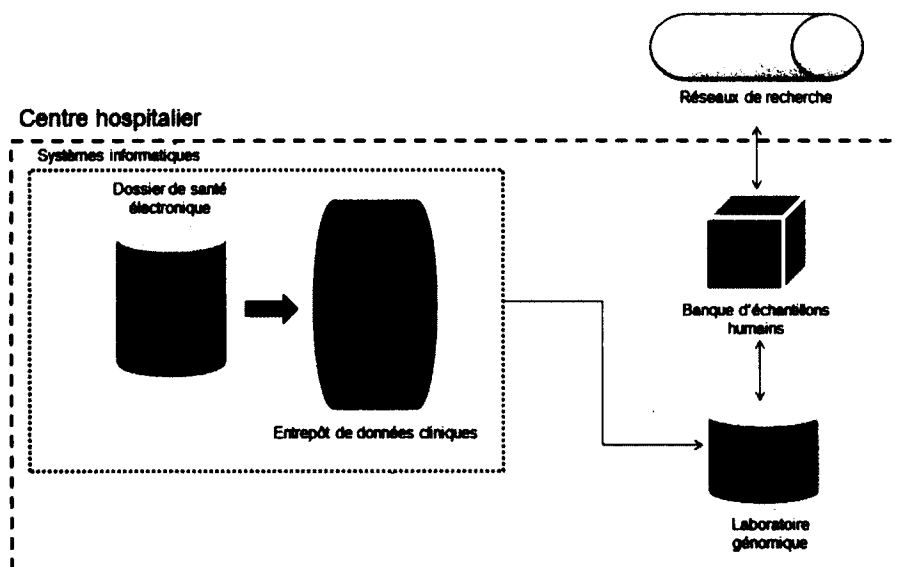


Figure 6 : Les différentes infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle

1.2.1 Les laboratoires génomiques

L'analyse des mécanismes de gènes par la GF s'effectue au sein de *laboratoires génomiques* (également nommé *plateforme génomique*). Ces laboratoires permettent

l'analyse d'échantillons biologiques (p. ex. des échantillons de tissus ou des prélèvements sanguins) à l'aide de différentes techniques telles que les puces à ADN¹⁴ (*microarray* en anglais) (Konstantinopoulos *et al.*, 2008; Morozova et Marra, 2008; Puzstai, 2006). Ainsi, les laboratoires génomiques sont en mesure de comparer les modifications des mécanismes de gènes entre des groupes de patients présentant des phénotypes cliniques distincts. Préalablement à l'analyse des modifications des mécanismes de gènes, les échantillons biologiques sont collectés et conservés au sein de banques.

1.2.2 Les banques d'échantillons biologiques et les réseaux de recherche

Selon Hewitt (2011, p. 112), les banques d'échantillons biologiques sont :

« Une collection organisée de matériaux biologiques humains associés à des données et entreposés pour des fins de recherche » [Traduction libre]

Ces banques collectent divers types d'échantillons pour extraire de l'ADN, de l'ARN ou des protéines (Hewitt, 2011; Riegman *et al.*, 2008). Pour des fins de recherche en oncologie, des tissus cancéreux et normaux (c.-à-d. sans présence de cancer) sont collectés afin de comprendre les mécanismes génomiques associés au développement de cette maladie (Watson *et al.*, 2010). Les tissus collectés sont généralement recueillis au cours de la prise en charge médicale de patients lors de chirurgies (Asslaber et Zatloukal, 2007; Watson *et al.*, 2010). Comme l'illustre la figure 7 (à la page suivante), deux types de tissus sont collectés. Le premier type se nomme *tissu de recherche* et le second porte le nom d'*image miroir*¹⁵ (ou lame histologique de pathologie). Ces échantillons sont récupérés afin que chacun d'entre eux représente les caractéristiques tissulaires des cancers des patients. Ces caractéristiques sont souvent décrites selon les différents pourcentages de types cellulaires retrouvées (Betsou *et al.*, 2009; Bevilacqua *et al.*, 2010; Grizzle *et al.*, 2008; Mueller *et al.*, 2004).

¹⁴ Selon l'OQLF (2005b, site consulté le 17 juillet 2012), les puces à ADN permettent de déterminer le niveau d'expression de gènes à partir de la quantité d'ARNm retrouvé dans une cellule, un tissu ou un organe.

¹⁵ Les images miroirs sont conservées dans les départements de pathologie des établissements de santé pour procéder à l'étude des tissus malades des patientes et pour établir leurs diagnostics.

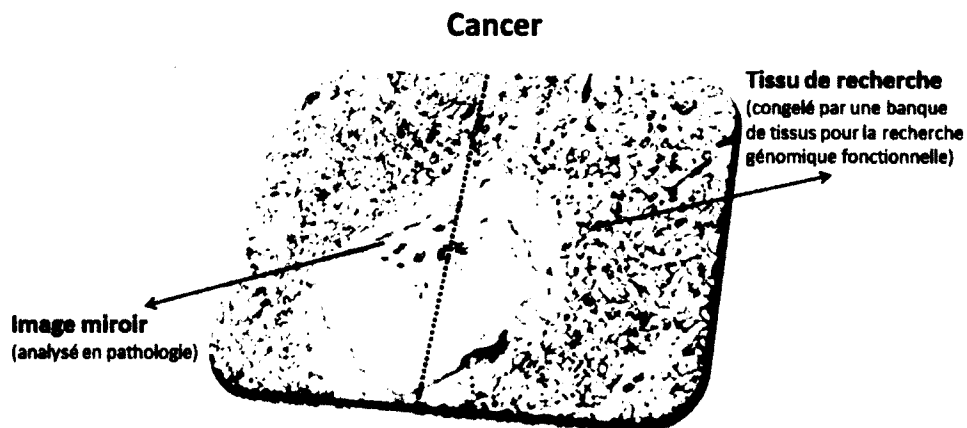


Figure 7 : Les différents types de tissus collectés au cours de la prise en charge médicale des patients

Les laboratoires génomiques et les banques d'échantillons biologiques sont souvent retrouvés au sein de centres hospitaliers afin de faciliter le recrutement de patient et la collecte de leurs échantillons biologiques. De plus, celles-ci sont associées à des réseaux de recherche provinciaux et nationaux afin d'établir des liens entre différents centres hospitaliers pour promouvoir la GF sur le cancer. Au sein de chaque centre hospitalier, des systèmes informatiques permettent de décrire les phénotypes cliniques de patientes. Ceux-ci sont plus amplement décrits dans la prochaine section.

1.2.3 Les systèmes informatiques en milieu médical

Depuis plusieurs années, afin de faciliter le partage et la communication des données médicales, les établissements de santé utilisent des systèmes informatiques (Botsis *et al.*, 2010). Ces systèmes portent différents noms tels que *dossier médical électronique (DMÉ)*, *dossier de santé électronique (DSÉ)* et *entrepôt de données cliniques (EDC)*. Ces différents systèmes informatiques sont décrits dans les paragraphes suivants.

1.2.3.1 Le dossier médical électronique

Selon le National Cancer Institute (2012e, site consulté le 11 juin 2012), un dossier médical électronique (DMÉ) (*c.-à-d. Electronic medical record (EMR)* en anglais) est :

« Une collection des données médicales d'un patient enregistrées sous forme électronique qui peut être consultée à l'aide d'un ordinateur pour être partagée par les différents intervenants du domaine de la santé » [Traduction libre]

Plusieurs auteurs ont précisé qu'un DMÉ a pour objectif d'améliorer la qualité des données reliées à la prise en charge médicale des patients afin de faciliter la communication entre les professionnels de la santé dans le but d'optimiser la continuité des soins et la prise de décisions médicales au sein d'un centre de soins et de services de santé (Ambinder, 2005; Daniel *et al.*, 2009). Selon Daniel et ses collaborateurs (2009), plusieurs données médicales sont enregistrées dans un DMÉ. Ces données comprennent les résultats d'examens pathologiques, les comptes rendus d'actes diagnostiques, les comptes rendus d'actes thérapeutiques, les traitements prescrits et les examens d'imagerie médicale.

1.2.3.2 Le dossier de santé électronique

Le *Health Information and Management System* (2012, site consulté le 13 juin 2012) définit un *dossier de santé électronique (DSÉ)* (*Electronic health record* en anglais) comme étant :

« Un système qui permet l'enregistrement électronique et longitudinal de données générées par une ou plusieurs rencontres et ce, pour n'importe quel contexte de la prestation de soins de santé incluant des données démographiques des patients, des notes d'évolution, la prescription de médicaments, les signes vitaux, les antécédents médicaux, la vaccination, les données de laboratoire et des rapports de radiologie » [Traduction libre]

Contrairement au DMÉ, un DSÉ est conçu pour collecter et échanger des données générées par des professionnels de la santé provenant de plusieurs centres de services médicaux tels que des hôpitaux et des centres de santé locaux (Ambinder, 2005; Atreja *et al.*, 2008; Daniel *et al.*, 2009; Yamada, 2008).

L'utilisation secondaire de données médicales est un terme généralement utilisé pour faire référence à l'utilisation des données médicales pour des fins de recherche (American Medical Informatics Association, 2011; Safran *et al.*, 2007). Le DSÉ est un système informatique de type transactionnel, c'est-à-dire que les données qui y sont enregistrées sont indexées par le numéro de dossier du patient et par un numéro de visite (Niland et Rouse, 2010). Ce type d'enregistrement est conçu pour les professionnels de la santé pour

saisir ou rechercher efficacement des données lors de l'administration de services de soins. Par contre, ce type d'enregistrement est contre-indiqué pour la recherche, car il n'est pas conçu pour afficher une vue d'ensemble de la prise en charge médicale des patients. Dans les écrits, l'utilisation des données médicales pour la recherche est souvent associée à l'analyse d'un *entrepôt de données cliniques*.

1.2.3.3 L'entrepôt de données cliniques

Selon Niland & Rouse (2010, p. 26), un *entrepôt de données cliniques (EDC) (Clinical Data Warehouse* en anglais) est :

« [...] un système informatique qui permet de copier, d'intégrer et d'organiser les données de plusieurs sources incluant un DSÉ [...] pour répondre aux besoins de plusieurs types de recherche »
[Traduction libre]

Des auteurs ont spécifié que le processus de transfert des données du DSÉ vers un EDC se nomme *Extract Transform and Load*. Comme son nom l'indique, ce processus permet d'extraire, de transformer et d'enregistrer les données médicales. Ce processus est généralement automatisé et permet un transfert journalier ou hebdomadaire des données médicales (Niland et Rouse, 2010). Des auteurs ont précisé qu'un des avantages de l'EDC pour la recherche est qu'il permet de représenter et de modéliser, selon un ordre chronologique, la prise en charge médicale des patients (Lyman *et al.*, 2008).

En résumé, la GF en oncologie a pour but de comprendre et d'associer les modifications des mécanismes des gènes aux divers phénotypes cliniques des patients diagnostiqués pour un cancer. Ces associations permettront l'établissement de modèles prédictifs afin d'offrir des informations supplémentaires aux professionnels de la santé pour améliorer la prise en charge médicale de leurs patients. Pour développer ces modèles prédictifs, la description des phénotypes cliniques des patients atteints d'un cancer recrutés par la GF est nécessaire. Parmi les infrastructures nécessaires à la GF, les systèmes informatiques en milieu médical, incluant l'entrepôt de données cliniques, sont des sources de données pouvant décrire les phénotypes cliniques de ces patients.

Les concepts centraux nécessaires à la compréhension du présent projet de recherche étant définis, la problématique est présentée au chapitre suivant.

CHAPITRE 2 : LA PROBLÉMATIQUE

Dans le monde, chaque année, il est estimé que 204 000 nouveaux cas de cancer de l’ovaire sont diagnostiqués et que 125 000 décès y sont attribués (Sankaranarayanan et Ferlay, 2006). Au Canada, pour l’année 2012, 2 600 nouveaux cas de cancer de l’ovaire ont été diagnostiqués et 1 750 patientes en sont décédées. Au Québec, pour la même année, l’incidence du cancer de l’ovaire a été estimée à 650 nouveaux cas, tandis que la mortalité associée à cette maladie a été évaluée à 380 décès (Société canadienne du cancer (SCC), 2012a)¹⁶.

Le cancer de l’ovaire regroupe différentes tumeurs (c.-à-d. des masses cellulaires) ovariennes qui peuvent présenter divers degrés de malignité et différentes histologies¹⁷ (American Cancer Society (ACS), 2011j; Burke et Patchefsky, 2003; NCI, 2012a; Salani et Bristow, 2009)¹⁸. La majorité des cancers de l’ovaire ont une histologie de type épithéliale (Brooks *et al.*, 2006; Salani et Bristow, 2009). Le cancer de l’ovaire de type épithélial (COE) se développe durant une longue période de temps sans qu’aucun signe ou symptôme spécifique se manifeste (Cancer de l’ovaire Canada, n.d.; NCI, 2011c). Par conséquent, lorsque les premiers symptômes surviennent, cela signifie souvent que la maladie est déjà à un état avancé (Organisation mondiale de la santé (OMS), 2008d)¹⁹. Près de 75 % des patientes diagnostiquées pour COE présentent une tumeur dans un état avancé et nécessitent des traitements. Le choix de ces traitements est déterminé par plusieurs paramètres cliniques et pathologiques²⁰. Or, des patientes avec les mêmes caractéristiques cliniques et pathologiques peuvent présenter différentes réponses à ces traitements (Levêque *et al.*, 2005; Oikonomopoulou *et al.*, 2008; Raspollini et Taddei, 2007).

¹⁶ La *Société canadienne du cancer (SCC)* est un organisme bénévole national, à caractère communautaire, dont la mission est l’éradication du cancer et l’amélioration de la qualité de vie des personnes touchées par le cancer.

¹⁷ Les concepts de degré de malignité et d’histologie seront décrits dans la recension des écrits.

¹⁸ L’*American Cancer Society (ACS)* est un organisme national américain voué à l’élimination cancer.

¹⁹ L’*Organisation mondiale de la santé (OMS)* est chargée de diriger l’action sanitaire mondiale, de définir les programmes de recherche en santé, de fixer des normes et des critères, de présenter des options politiques fondées sur des données probantes, de fournir un soutien technique aux pays pour suivre les tendances en matière de santé publique.

²⁰ Ces paramètres seront décrits dans le chapitre portant sur la recension des écrits.

Le COE se développe à la suite de modifications au niveau des mécanismes des gènes (Hogg et Friedlander, 2004; Karst et Drapkin, 2010; Kurman *et al.*, 2008). Ces modifications peuvent, d'une part, provoquer une faible instabilité génomique qui se caractérise par une évolution lente du cancer de l'ovaire. D'autre part, elles peuvent également provoquer une forte instabilité génomique associée à une évolution plus rapide du cancer (Hogg et Friedlander, 2004; Karst et Drapkin, 2010; Kurman *et al.*, 2008). Par conséquent, il existe un besoin d'identifier des groupes de patientes qui pourraient bénéficier de nouvelles thérapies qui exploiteraient les modifications des mécanismes de gènes associées aux différents COE (Fehrmann *et al.*, 2007; Karst et Drapkin, 2010). Pour se faire, des études en génomique fonctionnelle ont analysé les modifications des mécanismes de gènes chez différents groupes de patientes présentant divers phénotypes cliniques. Cependant, des limites sont associées à ces études, dont le fait que la description des phénotypes cliniques des patientes varie d'une étude à l'autre. Une conférence de l'*Office of Biorepositories and Biospecimen Research* (Compton, 2011) intitulée « *Those Biomarkers Come from Biospecimens: Garbage In, Garbage Out* » expose clairement que, lors de l'élaboration d'études génomiques, si la description des phénotypes cliniques des patients est inadéquate, alors celle-ci génère des résultats qui sont difficilement reproductibles et qui peuvent être mal interprétés.

Certains auteurs proposent l'utilisation des systèmes informatiques en milieu médical pour améliorer la description des phénotypes cliniques des patientes pour la GF (Niland et Rouse, 2010; Prokosch et Ganslandt, 2009). Cependant, les données médicales oncologiques enregistrées dans ces systèmes informatiques sont nombreuses et complexes. Pour contourner ces limites, des auteurs proposent le développement d'outils informatiques pour faciliter l'analyse des données médicales des patientes (Hackl *et al.*, 2010; Martin-Sanchez *et al.*, 2004; Riegman *et al.*, 2007; Sarkar, 2010).

Compte tenu des propos précédents, il a été convenu de représenter la problématique du présent projet de recherche. Comme l'illustre la figure 8, la problématique choisie est la création d'outils informatiques permettant la description du phénotype clinique de patientes diagnostiquées pour un COE à partir de systèmes informatiques en milieu médical afin

d'évaluer leur impact sur l'interprétation de résultats génomiques.

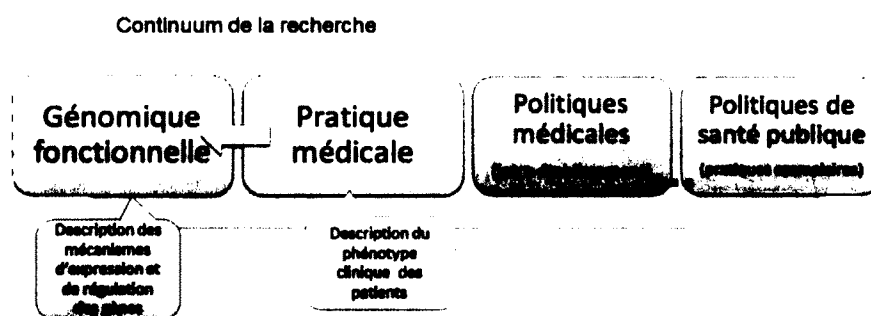


Figure 8 : Schématisation de la problématique choisie

Le chapitre suivant présente la recension des écrits.

CHAPITRE 3 : LA RECENSION DES ÉCRITS

Ce chapitre aborde la problématique de ce projet, soit la description des phénotypes cliniques de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire, selon différentes perspectives incluant une perspective médicale, une perspective génomique et une perspective informatique.

La perspective médicale décrit 1) la définition du cancer de l'ovaire; 2) les différents types de cancers de l'ovaire; et 3) les variables permettant de décrire les phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial (COE) lors de leurs prises en charge médicales.

La perspective génomique est associée à 1) l'importance de la génomique fonctionnelle pour améliorer la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un COE; et 2) les limites associées aux études génomiques portant sur le COE incluant la variation de la description des phénotypes cliniques des patientes.

Enfin, la perspective informatique contient 1) la complexité des données oncologiques dans les systèmes informatiques en milieu médical; et 2) la création d'outils informatique permettant de décrire les phénotypes cliniques de patients à partir des systèmes informatiques en milieu médical.

3.1 La description du phénotype clinique selon une perspective médicale

Cette section présente la définition du cancer de l'ovaire retenue dans le cadre de ce mémoire, les différents types de cancer de l'ovaire et les variables permettant de décrire les phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial lors de leurs prises en charge médicales.

3.1.1 Définition du cancer de l'ovaire

La définition du cancer de l'ovaire retenue est celle de la *Société canadienne du cancer (SCC)* (2010, site consulté le 13 juin 2012):

« Cancer se formant dans les cellules de l'un ou des deux ovaires. Les ovaires sont deux petits organes ovales situés au fond du bassin, de chaque côté de l'utérus, près de l'extrémité des trompes de Fallope. Les ovaires font partie de l'appareil reproducteur féminin »

Comme l'illustre la figure 9, l'appareil reproducteur féminin est situé au niveau de la région pelvienne et contient plusieurs organes, dont les ovaires.

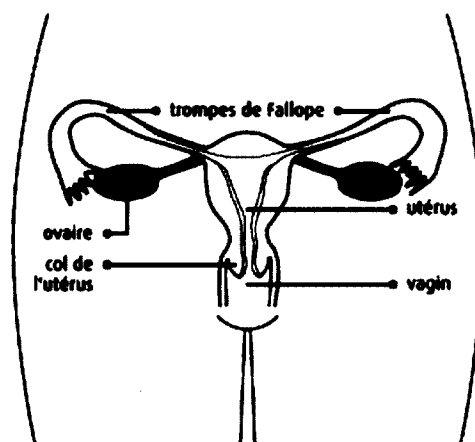


Figure 9 : L'appareil reproducteur féminin selon la Société canadienne du cancer (2013a, site consulté le 4 mars 2013)²¹

²¹ Reproduit avec permission de la Société canadienne du cancer. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

3.1.2 Les différents types de cancer de l'ovaire

Les différents types de cancer de l'ovaire peuvent être regroupés selon deux aspects : leurs degrés de malignité et leurs histologies. Les paragraphes qui suivent traitent de ces deux éléments.

3.1.2.1 Les degrés de malignité du cancer de l'ovaire

Les cancers qui prennent naissance au niveau de l'ovaire peuvent avoir différents degrés de malignité, c'est-à-dire différents comportements biologiques. Les cancers de l'ovaire sont regroupés en trois classes distinctes : 1) les tumeurs bénignes; 2) les tumeurs à évolution incertaine (ou tumeurs *borderline*); et 3) les tumeurs malignes (ACS, 2011j; Fleming *et al.*, 2009; NCI, 2012o; Tornos et Soslow, 2011).

3.1.2.1.1 Les tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes de l'ovaire ne sont pas invasives, c'est-à-dire qu'on les retrouve encapsulées au niveau des ovaires. Ces dernières ont une progression lente. Selon Bristow et ses collaborateurs (2009), les tumeurs bénignes portent différents noms tels que *kyste*, *tératome* ou *cystadenoma*.

3.1.2.1.2 Les tumeurs à évolution incertaine

Les tumeurs de l'ovaire à évolution incertaine (aussi nommée *tumeurs borderline*) sont souvent confinées aux ovaires, mais elles ont la capacité de devenir invasives. Elles ont donc la capacité de créer des implants (c.-à-d. de petites masses cellulaires) au niveau des organes avoisinants les ovaires tels que le péritoine ou l'utérus (Fleming *et al.*, 2009). Toutefois, ces implants n'envahissent pas le stroma²² de ces organes.

²² Selon l'OQLF (1998, site consulté le 17 juillet 2012), le stroma est un mélange de tissus conjonctifs vascularisés permettant de maintenir les différents types tissulaires d'un organe.

3.1.2.1.3 Les tumeurs malignes et métastatiques

Les tumeurs malignes ovariennes sont agressives et progressent rapidement partant des ovaires vers d'autres organes tels que le péritoine et les poumons (Fleming *et al.*, 2009; Réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine, 2011). L'une des caractéristiques des tumeurs malignes, contrairement aux tumeurs à évolution incertaine, est leur capacité d'envahir et de détruire le stroma des organes avoisinants (R.; Ozols *et al.*, 2005).

D'autres types de tumeurs peuvent être retrouvés au niveau des ovaires (Tornos et Soslow, 2011). Par exemple, il est possible qu'une patiente qui a un cancer de l'endomètre présente des métastases au niveau de ses ovaires. Dans ce contexte, ces tumeurs ovariennes portent l'appellation de tumeurs secondaires ou de métastases.

3.1.2.2 Les histologies du cancer de l'ovaire

Les cancers de l'ovaire peuvent se développer à partir de différents types de tissus incluant les tissus d'origine germinale, les tissus conjonctifs et les tissus épithéliaux (ACS, 2011j; Burke et Patchefsky, 2003; NCI, 2012a; Salani et Bristow, 2009) (figure 10).

Coupe transversale d'un ovaire

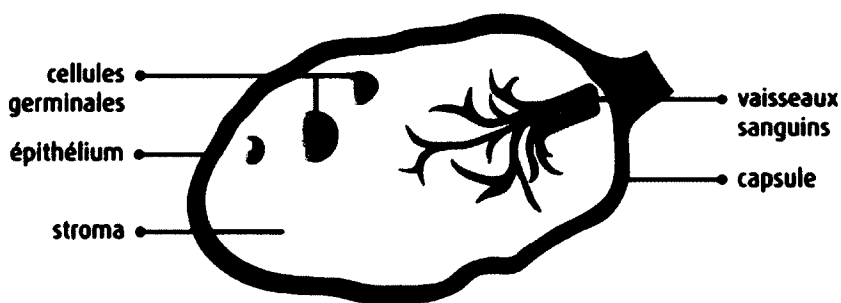


Figure 10 : Les principaux types de tissus à partir desquels le cancer de l'ovaire peut prendre naissance selon la Société canadienne du cancer (2013a, site consulté le 4 mars 2013)²³

²³ Reproduit avec permission de la Société canadienne du cancer. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

3.1.2.2.1 Les cancers provenant des cellules germinales

Entre 10 et 15 % des cancers de l'ovaire sont d'origine germinale (Brooks *et al.*, 2006; OMS, 2008b; Salani et Bristow, 2009). Ces derniers se forment à partir de cellules précurseurs d'ovules et touchent généralement de jeunes femmes (Brooks *et al.*, 2006; Salani et Bristow, 2009; SCC, 2010). Ces cancers sont généralement retrouvés sous forme bénigne (Réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine, 2011).

3.1.2.2.2 Les cancers provenant des tissus conjonctifs

Les cancers provenant des tissus conjonctifs (c.-à-d. stroma) regroupent les tumeurs de la granulosa, les tumeurs de Sertoli-Leydig, les gynandroblastomes et les tumeurs à cellules stéroïdiennes (Ray-Coquard, 2002). Ces derniers sont retrouvés sous forme bénigne, mais sont rarement diagnostiqués. Les patientes diagnostiquées pour ces cancers sont associées à des pronostics favorables (Brooks *et al.*, 2006; OMS, 2008b; Salani et Bristow, 2009).

3.1.2.2.3 Les cancers provenant des tissus épithéliaux

Près de 80 % des cancers de l'ovaire proviennent des tissus épithéliaux (c.-à-d. épithélium) qui sont retrouvés à la surface externe de cet organe (Fleming *et al.*, 2009). Ces cancers sont principalement retrouvés sous forme maligne (Brooks *et al.*, 2006; OMS, 2008b; Salani et Bristow, 2009; SCC, 2007). Ces derniers sont divisés selon différents sous-groupes histologiques comprenant : 1) les cancers de type séreux; 2) les cancers de type mucineux; 3) les cancers à cellules claires; et 4) les cancers de type endométrioïde (Bast *et al.*, 2009; NCI, 2012a; Salani et Bristow, 2009; Tomos et Soslow, 2011). Il existe d'autres cancers d'origine épithéliale qui sont rarement diagnostiqués tels que les tumeurs de Brenner, les tumeurs épithéliales mixtes (c.-à-d. des tumeurs composées de plusieurs sous-groupes histologiques) et les carcinomes indifférenciés pour lesquels l'origine ne peut être déterminée (Kaku *et al.*, 2003; V. Wang *et al.*, 2005).

Puisque la plupart des cancers de l'ovaire présentent une origine épithéliale, la prochaine section porte sur les variables, permettant de décrire les phénotypes cliniques de patientes

diagnostiquées pour ce type histologique, qui sont recueillies lors de leurs prises en charge médicales.

3.1.3 Les variables permettant de décrire les phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial lors de leurs prises en charge médicales

Lors de la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial (COE), plusieurs données médicales recueillies permettent de décrire leurs phénotypes cliniques. Ces données médicales sont décrites dans les prochaines sections selon différentes phases de la prise en charge médicale des patientes incluant : 1) l'élaboration du diagnostic et les traitements primaires; 2) la confirmation du diagnostic; 3) les traitements adjuvants primaires et secondaires ; 4) les réponses aux traitements et les traitements de persistance et de récurrence; ainsi que 5) la survie.

3.1.3.1 L'élaboration du diagnostic et les traitements primaires

La prise en charge médicale des patientes débute généralement lorsque celles-ci présentent de vagues symptômes tels que des ballonnements, de l'inconfort et des douleurs au niveau de l'abdomen (Dizon *et al.*, 2004a). La prise en charge médicale des patientes peut également commencer lorsqu'une masse pelvienne (c.-à-d. au niveau de l'appareil reproducteur féminin) potentiellement d'origine ovarienne est détectée. Plusieurs tests médicaux sont alors entrepris afin d'effectuer un bilan clinique pour préciser les diagnostics des patientes (Dizon *et al.*, 2004a; Karst et Drapkin, 2010; OMS, 2008d). Parmi ces tests médicaux, on retrouve un examen physique pelvien et abdominal afin d'évaluer la taille et la position des ovaires et de l'utérus (NCI, 2011b). Cet examen permet de vérifier la présence de masse au niveau de l'abdomen et de déterminer la présence d'inflammation chez les différents organes de la région pelvienne. Le bilan des patientes contient aussi une évaluation de leurs antécédents familiaux concernant, entre autres, la présence d'antécédents de cancer de l'ovaire, du sein, de l'utérus ou du côlon (National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), 2013)²⁴. De plus, une évaluation gastro-

²⁴ Le National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) regroupe des centres de cancérologie consacrés

intestinale est généralement effectuée, car les symptômes associés au COE sont les mêmes que pour le cancer colorectal (Karst et Drapkin, 2010). Des analyses biochimiques et hématologiques sont également comprises dans le bilan clinique. Ces analyses incluent une formule sanguine complète pour déterminer la quantité et la qualité des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes ainsi que des analyses biochimiques sanguines pour détecter des anomalies reliées au fonctionnement de certains organes (p. ex. le foie et les reins) (NCCN, 2013; SCC, 2013b). D'autres tests médicaux dont les examens d'imagerie médicale et le marqueur tumoral²⁵ antigène carbohydrate 125 (CA-125) complètent le bilan clinique (Levêque *et al.*, 2005; NCI, 2012c; R.; Ozols *et al.*, 2005). Les prochaines sections décrivent le rôle du marqueur tumoral CA-125 et des examens d'imagerie médicale.

3.1.3.1.1 Les marqueurs tumoraux

Le principal marqueur tumoral utilisé pour la détection du COE est le CA-125 (Le *et al.*, 2009; Markman, 2007; S. Menon, 2004; NCI, 2012c; OMS, 2008d). Le CA-125 est une protéine retrouvée dans le sang dont la concentration est reliée à la présence du cancer de l'ovaire (S. Menon, 2004). Un résultat supérieur à 35 U/ml²⁶ est anormal et est associé à la présence d'un COE (Markman, 2007). Cependant, des limites de spécificité²⁷ et de sensibilité²⁸ sont associées au CA-125. Même si ce marqueur est exprimé chez près de 80 % des COE (U. Menon, 2007), le CA-125 n'est pas spécifique à ce dernier. Des concentrations sanguines élevées du CA-125 peuvent être reliées à d'autres conditions pathologiques comme le cancer du pancréas, de la vessie et des poumons (S. Menon, 2004; Moss *et al.*, 2005; Rich, 2010). Étant donné que le CA-125 a une faible spécificité, ce dernier est combiné aux examens d'imagerie médicale lors de l'établissement du diagnostic des patientes (S. Menon, 2004; Moss *et al.*, 2005; NCI, 2012c; Rich, 2010).

aux soins aux patients, à la recherche et l'éducation pour développer des directives cliniques dans le but d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins contre le cancer.

²⁵ Selon Husseinzadeh (2011) un marqueur tumoral est une substance biochimique trouvée dans le sang, dans les fluides corporels ou des tissus et qui est associé avec la présence et la croissance d'une tumeur.

²⁶ Unité par millilitre.

²⁷ Selon Paolaggi et Coste (2001, p. 54), la sensibilité est définie par la proportion de femmes malades ayant un test positif, c'est-à-dire une valeur anormale de CA-125.

²⁸ Selon Paolaggi et Coste (2001, p. 54), la spécificité correspond à la proportion de femmes non malades ayant un test négatif, c'est-à-dire une valeur normale de CA-125.

3.1.3.1.2 Les examens d'imagerie médicale

La détection de masses pelvienne potentiellement d'origine ovarienne se fait par l'intermédiaire de divers examens d'imagerie médicale incluant : 1) l'imagerie par ultrasons; 2) l'imagerie par résonance magnétique; 3) la tomодensitométrie; et 4) la tomographie par émission de positrons (Dodge *et al.*, 2011; Le *et al.*, 2009; NCCN, 2013; OMS, 2008a; Prefontaine et Walker-Dilks, 2009). Ces examens d'imagerie médicale sont sommairement décrits au tableau 1.

Tableau 1 : Les différents examens d'imagerie médicale permettant l'établissement du diagnostic d'un cancer de l'ovaire de type épithélial

Nom de l'examen	Rôle lors de la prise en charge médicale
Imagerie par ultrasons	Confirmer la présence de masses ovariennes anormales
Imagerie par résonance magnétique	Déterminer si une masse ovarienne présente un degré de malignité bénin ou malin
Tomодensitométrie	Évaluer la propagation d'un cancer ovarien et la présence de métastases
Tomographie par émission de positrons ²⁹	Déterminer la récurrence d'un cancer de l'ovaire

Les prochains paragraphes expliquent plus amplement le rôle de chaque examen d'imagerie médicale au niveau de l'établissement du diagnostic du COE.

3.1.3.1.2.1 L'imagerie par ultrasons

Les patientes dont la présence de masses ovariennes anormales est suspectée subissent généralement une imagerie par ultrasons ou plus précisément une échographie transvaginale (ACS, 2011b; Balleyguier et Pomel, 2006; Dodge *et al.*, 2011; OMS, 2008d). Cet examen permet de déterminer la taille des ovaires et la présence de masses tumorales à l'aide d'un transducteur tubulaire émettant des ultrasons qui est introduit au niveau vaginal (ACS, 2011b; Bergman, 2003b; NCI, 2012c).

²⁹ Pour déterminer la récurrence d'un cancer de l'ovaire, les résultats d'une tomographie par émission de positrons sont généralement combinés avec ceux d'une tomодensitométrie.

3.1.3.1.2.2 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est employée principalement pour la détection de masses pelviennes à partir d'un produit de contraste permettant de caractériser la présence de liquides et d'obtenir une meilleure image des contrastes entre les différents organes de la région pelvienne. L'IRM permet ainsi de déterminer la taille et la propagation d'une masse tumorale ovarienne (Balleyguier et Pomel, 2006; Wolfman *et al.*, 2009). Contrairement aux résultats obtenus par échographie, l'utilisation d'un produit de contraste lors d'une IRM permet la détection de certains vaisseaux sanguins pour déterminer si une masse ovarienne présente un degré de malignité bénin ou malin (ACS, 2011b; Bergman, 2003b; Dodge *et al.*, 2011).

3.1.3.1.2.3 La tomodesitométrie

La tomodesitométrie (c.-à-d. CT-Scan ou Tomo axiale) permet d'évaluer la présence de masses au sein de la cavité abdominale (Balleyguier et Pomel, 2006). L'un des avantages de la tomodesitométrie repose sur l'utilisation de rayons x pour obtenir une représentation tridimensionnelle selon des coupes transversales de la structure des organes internes des patientes (ACS, 2011b; Bergman, 2003b; NCI, 2012m). Cette représentation tridimensionnelle permet de déterminer la présence d'ascite³⁰, d'implants sous la forme de nodules ainsi que de métastases au niveau de l'intestin, des ganglions lymphatiques péritonéaux et des poumons (ACS, 2011b; Balleyguier et Pomel, 2006; Wolfman *et al.*, 2009).

3.1.3.1.2.4 La tomographie par émission de positrons

La tomographie par émission de positrons (TEP) permet l'analyse de la moitié du corps humain débutant du thorax se dirigeant vers l'abdomen pour atteindre la région pelvienne dans le but d'identifier et de décrire la présence de cancers (Avril, 2007). La détection du COE par la TEP repose sur ces caractéristiques physiologiques et biochimiques telles que

³⁰ Selon le Larousse Médical (2006a, site consulté le 2013-05-25), l'ascite est la présence de liquide au niveau de l'abdomen et de la cavité péritonéale causée par le cancer de l'ovaire.

son taux métabolique de glucose et la présence d'hypoxie³¹ (Avril, 2007; Hain, 2006). À partir de ces caractéristiques, le TEP permet de détecter la présence de métastases qui sont difficilement distinguées à l'aide du CT-Scan tel que des métastases retrouvées au niveau de la paroi intestinale (ACS, 2011b; Avril, 2007; del Carmen *et al.*, 2006)³². Le TEP est principalement utilisé lors de l'évaluation de la réponse aux traitements des patientes pour déterminer la récurrence de leur COE (c.-à-d. le retour de la présence du cancer) (Prefontaine et Walker-Dilks, 2009).

3.1.3.1.2.5 Les autres examens d'imagerie médicale

D'autres examens d'imageries médicales peuvent être employés pour compléter le bilan clinique des patientes. Par exemple, la radiographie classique à l'aide de rayons X peut être employée pour détecter la présence de métastases ou d'épanchement pleural³³ métastatique au niveau des poumons.

La combinaison des résultats des examens d'imagerie médicale permet de décrire la propagation du COE, c'est-à-dire le stade clinique du COE. Ce dernier est décrit à la prochaine section.

3.1.3.1.3 Le stade clinique

Le stade clinique du COE permet de décrire si ce dernier s'est propagé vers d'autres organes pelviens (p. ex. l'utérus, l'endomètre et le vagin) ou vers l'abdomen et le thorax pour atteindre l'intestin, le foie et les poumons (figure 11 de la page suivante) (Brooks *et al.*, 2006; Dodge *et al.*, 2011; Hain, 2006; Mayo clinic, 2010; U. Menon, 2007; NCI, 2012m).

³¹ Selon le Larousse Médical (2006c, site consulté le 2013-05-25), l'hypoxie est la diminution de l'apport d'oxygène aux cellules.

³² Généralement, les résultats du TEP sont combinés à ceux d'un CT-Scan pour détecter la présence de métastases.

³³ Selon le Larousse Médical (2006d, site consulté le 2013-05-08), un épanchement pleural désigne la présence de liquide entre les deux feuillets de la plèvre, soit la membrane entourant les poumons.

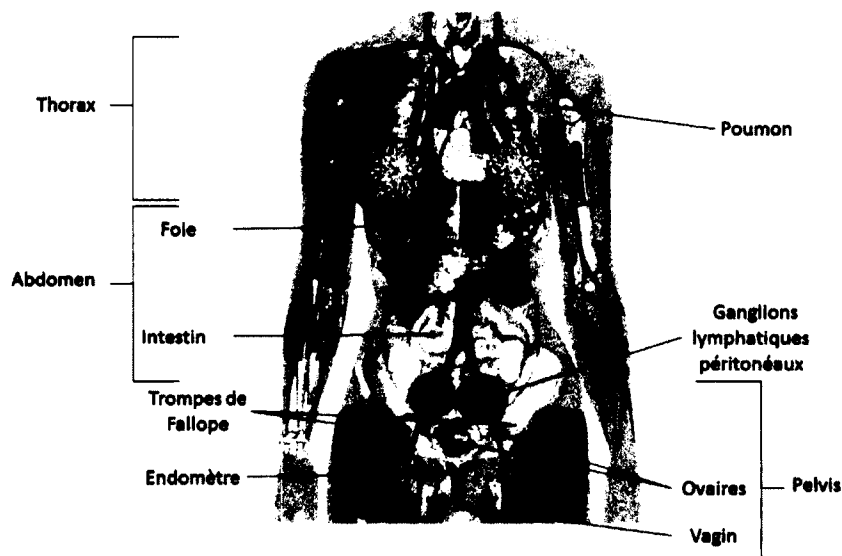


Figure 11 : Les régions anatomiques ciblées par l'imagerie médicale pour évaluer la présence d'un cancer ovarien selon l'adaptation de Wikimedia Commons (2013, site consulté le 30 avril 2013)³⁴

Lors du bilan clinique, le stade clinique du COE est décrit par le système de classification de la *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO)^{35,36}. Ce système repose sur des catégories et des sous catégories (ACS, 2011c; Kavanagh *et al.*, 2006; NCI, 2012). Les catégories, en chiffres romains (I, II, III et IV), représentent l'emplacement sommaire du COE, tandis que les sous catégories (A, B, C) définissent plus précisément sa propagation (Bergman, 2003a). Le tableau 2 présente les différents stades cliniques selon le système de classification de la FIGO (ACS, 2011c).

³⁴ Adaptée avec la permission de Wikimedia Commons. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

³⁵ La *Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique* (FIGO) est une organisation mondiale dont l'objectif est d'établir des normes pour la pratique médicale en obstétrique et gynécologie.

³⁶ Cette classification est également employée pour décrire le stade pathologique du cancer de l'ovaire de type épithélial. Le stade pathologique sera plus amplement décrit à la section 3.1.3.2.

Tableau 2 : Les stades cliniques du cancer de l'ovaire de type épithélial de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique d'après l'American Cancer Society (2011c, site consulté le 5 juin 2012) [Traduction libre]

Stade	Description de la propagation
I	Le cancer est limité aux ovaires.
IA	Le cancer est limité à un seul ovaire. Il n'y a pas de cancer à la surface de l'ovaire ni de cellules malignes sous forme d'ascite.
IB	Le cancer est présent dans les deux ovaires. Il n'y a pas de cancer à la surface de l'ovaire ni de cellules malignes sous forme d'ascite.
IC	Le cancer est présent dans un ou deux ovaires. Il y a présence de cancer à la surface des ovaires ou il y a présence de cellules malignes sous forme d'ascite.
II	Le cancer est présent dans un ou deux ovaires et est aussi présent au niveau pelvien, mais pas au niveau du péritoine.
IIA	Le cancer est présent sous forme d'implants au niveau de l'utérus ou des trompes de Fallope. Il n'y a pas de cellules malignes sous forme d'ascite.
IIB	Le cancer est présent sous forme d'implants au niveau d'organes pelviens (vessie, côlon sigmoïde ou rectum). Il n'y a pas de cellules malignes sous forme d'ascite.
IIC	Le cancer est présent sous forme d'implants au niveau pelviens. Il y a présence de cellules malignes sous forme d'ascite.
III	Le cancer est présent dans un ou deux ovaires et est présent sous forme de métastases au niveau de l'abdomen (au-delà de la région pelvienne) ou il y a présence de cellules cancéreuses au niveau des ganglions lymphatiques.
IIIA	Le cancer est présent dans un ou deux ovaires et il y a présence de métastases microscopiques (non visibles à l'œil) au niveau de l'abdomen. Il n'y a pas de présence de cellules cancéreuses au niveau des ganglions lymphatiques.
IIIB	Le cancer est présent dans un ou deux ovaires et il y a présence de métastases macroscopiques (de moins de deux centimètres) au niveau de l'abdomen. Il n'y a pas de présence de cellules cancéreuses au niveau des ganglions lymphatiques.
IIIC	Le cancer est présent dans un ou deux ovaires et soit qu'il y a présence de métastases macroscopiques (de plus de deux centimètres) au niveau de l'abdomen ou qu'il y a présence de cellules cancéreuses au niveau des ganglions lymphatiques.
IV	Le cancer est présent sous forme de métastases à distance.

Un stade I est généralement associé à une maladie précoce, c'est-à-dire que le COE est confiné au niveau des ovaires. Le stade II représente une propagation locale du COE associée à des sites d'implantation chez les organes pelviens voisins des ovaires. Le stade III représente à une implantation plus importante du COE chez les organes situés dans la région pelvienne et dans la cavité abdominale. Enfin, le stade IV est relié à la présence de métastases retrouvées au niveau du système lymphatique et à d'autres régions anatomiques distantes telles que les poumons (ACS, 2011c; Kavanagh *et al.*, 2006; NCI, 2012).

3.1.3.1.4 Les traitements primaires

Le bilan clinique des patientes ne permet pas de poser un diagnostic définitif (ACS, 2011d; NCI, 2012n; Prefontaine et Walker-Dilks, 2009). Cependant, selon le NCCN (2013), ce bilan oriente les traitements primaires des patientes selon trois scénarios (figure 12).

**La figure 12 a été retirée
de la version électronique
pour des raisons de droits d'auteur**

Figure 12: Les traitements primaires du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-1)^{37,38}

Le premier scénario correspond aux patientes dont les COE présentent un faible stade clinique (c.-à-d. un stade FIGO IA, IB ou IC). Le traitement primaire de ces patientes est une chirurgie nommée *salpingo-ovariectomie*³⁹ qui consiste à extraire leurs ovaires. Cette intervention peut être combinée à une *hystérectomie abdominale totale* qui permet d'enlever les trompes de Fallope (NCCN, 2013; SCC, 2007). Pour préserver leur fertilité, certaines femmes peuvent recourir à une chirurgie conservatrice au cours de laquelle un seul ovaire et une seule trompe de Fallope seront enlevés (SCC, 2007). De plus, les femmes qui ont un risque de développer un COE, à cause d'antécédents familiaux, peuvent avoir

³⁷Sauf indication contraire, toutes les recommandations appartiennent à la catégorie 2A.

³⁸Référencé avec permission à partir du NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer V.2.2013. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. Tous droits réservés. Page consultée le 12 juillet 2013. Pour consulter la version la plus récente et complète, visitez le www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES® et tout autre contenu du NCCN sont des marques déposées par le National Comprehensive Cancer Network, Inc. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

³⁹ Une salpingo-ovariectomie peut être unilatérale ou bilatérale ce qui correspond respectivement à l'extraction d'un ou de deux ovaires.

recours à une chirurgie prophylactique (Bouteille *et al.*, 2010; OMS, 2008b). Cette dernière est administrée à titre préventif permettant l'extraction des ovaires, des trompes de Fallope et de l'utérus pour éviter qu'un COE se développe.

Le second scénario est associé aux patientes dont le COE présente un stade clinique élevé (c.-à-d. un stade FIGO II, III ou IV). Pour ces dernières, leur traitement primaire est une chirurgie de réduction tumorale qui consiste à extraire l'utérus, les ovaires, l'épiploon⁴⁰ ainsi que la plus grande quantité possible du COE (Morrison *et al.*, 2012). Le statut d'une chirurgie de réduction tumorale (*debulking status* en anglais) permet de quantifier les résidus cancéreux restants à la suite de l'extraction du COE (Aletti *et al.*, 2006; ACS, 2011e; Fung-Kee-Fung *et al.*, 2011; NCI, 2012k). Comme le présente le tableau suivant, ce statut est divisé en deux catégories : un statut optimal ou non optimal.

Tableau 3 : Les statuts de chirurgie selon l'American Cancer Society (2011e, site consulté le 12 juin 2012)
[Traduction libre]

Statut de la chirurgie	Quantité de résidus cancéreux restants
Optimal	0 cm
	< 1 cm
Non optimal	1-2 cm
	> 2cm

Enfin, le troisième scénario est appliqué lorsque le COE des patientes est trop volumineux pour être extrait initialement par une chirurgie de réduction tumorale. Dans ce cas, les patientes sont traitées par des traitements néoadjuvants de chimiothérapie⁴¹ dans le but de diminuer la taille du COE (NCCN, Girard et Mornex, 2011; 2013)⁴². Par la suite, une chirurgie de réduction tumorale d'intervalle permet de procéder à l'extraction du COE. Ensuite, d'autres traitements de chimiothérapies peuvent être administrés. Ces traitements sont généralement injectés par voie intraveineuse, c'est-à-dire que les agents thérapeutiques

⁴⁰ Selon le Larousse Médical (2006b, site consulté le 2013-05-13), l'épiploon est une membrane grasseuse qui enveloppe l'estomac, le côlon et les intestins.

⁴¹ Souvent trois cycles de chimiothérapies sont administrés. Un cycle de chimiothérapie est un intervalle de temps (calculé en jour ou en semaine) durant lequel un ou des d'agents thérapeutiques sont administrés.

⁴² Plusieurs facteurs peuvent influencer l'administration de traitements néoadjuvants de chimiothérapie, incluant le choix de la patiente, le contexte de sa prise en charge (p. ex. les listes d'attentes pour les traitements offerts) ainsi que les recommandations des intervenants médicaux (p. ex. gynéco-oncologues et chirurgiens spécialisés).

sont transportés par circulation sanguine. Le nombre de cycles ainsi que la dose⁴³ varient d'une patiente à l'autre. Ces derniers sont établis afin d'obtenir un équilibre entre l'efficacité du traitement et la minimisation de ses effets toxiques (Ignoffo *et al.*, 2008).

3.1.3.2 La confirmation du diagnostic

La confirmation des diagnostics des patientes est effectuée à l'aide de l'analyse pathologique des échantillons de tissus collectés lors de leurs chirurgies. Ces échantillons de tissus proviennent des ovaires, des trompes de Fallope, des ganglions lymphatiques péritonéaux ainsi que d'autres organes susceptibles d'être associés à la présence du COE (Bell-McGuinn et Leitao, 2011; Boente et Carson, 2003; Brooks *et al.*, 2006; NCI, 2012n; NCCN, 2013). Cette analyse pathologique permet de confirmer le degré de malignité⁴⁴, l'histologie⁴⁵, le stade pathologique et le grade du COE (ACS, 2011e; Bergman, 2003a; Salani et Bristow, 2009). Le stade pathologique et le grade sont décrits dans les prochains paragraphes.

3.1.3.2.1 Le stade pathologique

Contrairement au stade clinique qui permet de qualifier la propagation du COE en fonction des résultats d'examens d'imagerie médicale, le stade pathologique repose sur une évaluation macroscopique et microscopique des organes suspectés d'être atteints par le COE (NCI, 2012m; Salani et Bristow, 2009). Le stade pathologique est décrit selon le système de classification TNM⁴⁶(ACS, 2011j). Le système TNM décrit la propagation anatomique du COE en se basant sur trois composantes (ACS, 2011c; Kavanagh *et al.*, 2006; NCI, 2012l). Le *T* fait référence à l'étendue du COE, le *N* est associé la présence ou l'absence du cancer au niveau des ganglions lymphatiques péritonéaux; et le *M* correspond

⁴³ La dose est généralement calculée en milligramme par millilitre (mg/ml) ou en milligramme par mètre carré (mg/m²).

⁴⁴ Ce concept a été décrit à la section 3.1.2.

⁴⁵ Idem.

⁴⁶ Ce système est compatible avec celui de la FIGO qui a été présenté pour décrire le stade clinique du COE. Chaque combinaison du système TNM peut être transformée selon les valeurs du système de classification de la FIGO. Toutefois, l'inverse n'est pas possible.

à la présence ou l'absence de métastases à distance⁴⁷. Le tableau 4 présente une description des diverses possibilités de la propagation du COE selon le système TNM.

Tableau 4 : Les stades pathologiques du cancer de l'ovaire de type épithélial d'après le système TNM selon l'American Cancer Society (2011c, site consulté le 12 juin 2012)[Traduction libre]

Composantes	Valeurs	Description de la propagation du cancer de l'ovaire de type épithélial
T	Tx	Aucune description du cancer n'est possible parce que les informations sont incomplètes.
	T1	Le cancer est confiné à un ou aux deux ovaires.
	T1a	Le cancer est présent uniquement à l'intérieur d'un ovaire. Il n'a pas traversé les tissus couvrant l'ovaire (capsule) et il n'est pas présent sous forme de fluides dans le bassin pelvien.
	T1b	Même description qu'en T1a sauf que le cancer est retrouvé au niveau des deux ovaires.
	T1c	Le cancer est retrouvé dans un ou les deux ovaires et est soit à l'extérieur d'un ovaire, à traverser la capsule de l'ovaire ou est présent sous forme de fluides dans le bassin pelvien.
	T2	Le cancer est confiné à l'un des ovaires ou les deux ovaires et il y a invasion au niveau pelvien.
	T2a	Le cancer s'est propagé (implant) au niveau de l'utérus ou des trompes de Fallope, mais il n'y est pas présent sous forme de liquides au niveau pelvien.
	T2b	Le cancer s'est propagé à d'autres organes à proximité des ovaires tels que la vessie, le côlon sigmoïde ou le rectum, mais il n'est pas présent sous forme de liquides au niveau pelvien.
	T2c	Le cancer s'est propagé vers l'utérus ou des trompes de Fallope ou d'autres tissus pelviens (comme T2a ou T2b) et est également présent sous forme de fluides au niveau pelvien.
	T3	Le cancer est dans un ou les deux ovaires et s'est propagé au-delà du niveau pelvien. Ce dernier est présent au niveau des tissus de revêtement extérieur de l'abdomen (péritoine).
	T3a	Présence de métastases microscopiques.
	T3b	Présence de métastases dont la taille n'est pas plus grande que deux centimètres.
	T3c	Présence de métastases dont la taille est plus grande que deux centimètres.
N	Nx	Aucune description de l'implication au niveau des ganglions n'est possible parce qu'il manque des informations.
	N0	Absence du cancer près des ganglions lymphatiques.
	N1	Des cellules cancéreuses se trouvent dans les ganglions lymphatiques.
M	Mx	Aucune description possible de métastase à distance, car des informations sont incomplètes.
	M0	Pas de présence de métastases à distance.
	M1	Présence de métastases à distance.

⁴⁷ Selon la Société Canadienne du Cancer (2012b), les termes métastases à distance sont employés lorsque le cancer s'est propagé à des organes éloignés de son site d'origine. Dans le cas du cancer de l'ovaire, on fait référence à la présence de métastases au-delà de la région pelvienne et abdominale tels que les poumons et le cerveau.

3.1.3.2.2 Le grade

Le grade permet de décrire la morphologie et la fonctionnalité des cellules du COE comparativement aux cellules normales ovariennes (ACS, 2011j; Holschneider et Berek, 2000; NCCN, 2013; Salani et Bristow, 2009). Cette comparaison porte le nom de différenciation cellulaire et est associée à la perte de structures et de fonctions cellulaires. Une grande différence correspond à un grade élevé et à une croissance rapide (ACS, 2011j; Salani et Bristow, 2009). À l’opposé, une petite différence est associée à un faible grade et à une croissance plus lente. Deux systèmes de classification du grade du COE existent : celui de la FIGO et celui de Silverberg. Bien que le système de classification le plus employé pour décrire le grade est celui de la FIGO, aucun système n’est universellement accepté comme étant une pratique exemplaire dans le domaine de l’oncologie (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003).

3.1.3.2.2.1 Le système de classification du grade selon la Fédération internationale de gynécologie et d’obstétrique (FIGO)

Le système de classification du grade selon la FIGO est basé sur la description des architectures cellulaires présentes chez le COE (Doyle *et al.*, 2007; Sato *et al.*, 2003). Les principales architectures cellulaires associées au COE sont : l’architecture glandulaire, l’architecture papillaire et l’architecture solide (figure 13).

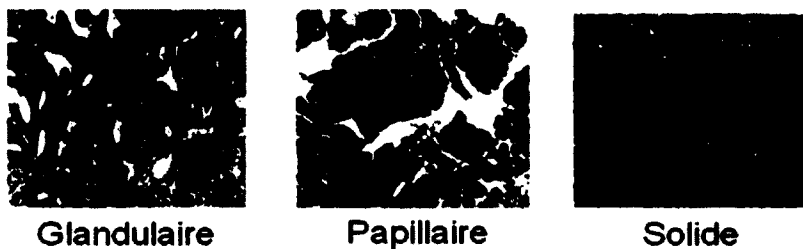


Figure 13 : Les architectures cellulaires du cancer de l’ovaire de type épithélial selon Sato et ses collaborateurs (2003, p. 53)[Traduction libre]⁴⁸

⁴⁸ Reproduit avec la permission de Wolters Kluwer Health© 2003 à partir de Sato et ses collaborateurs. (2003). Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, 22(1), 52-56. Pour plus de détails, voir l’annexe 1.

Selon Sato et ses collaborateurs (2003), l'architecture glandulaire est associée à une structure arrondie des tissus cancéreux. L'architecture papillaire comporte des cellules minces et allongées selon une structure micropapillaire créant ainsi des fentes et est composée de tissus conjonctifs utiles à la connectivité entre les divers tissus constituant l'ovaire (Sato *et al.*, 2003). L'architecture solide est souvent représentée par une structure composée de plusieurs couches de cellules compressées. Cette architecture est aussi associée à la présence de débris nécrotiques⁴⁹ (Sato *et al.*, 2003).

Le système de classification de la FIGO permet de déterminer le grade du COE selon une échelle variant d'une valeur de 1 à 3 (c.-à-d. d'un faible grade à un grade élevé) (Ishioka *et al.*, 2003; Sato *et al.*, 2003; Seidman *et al.*, 2006). Cette valeur est calculée à partir du ratio des architectures cellulaires retrouvées chez le COE (tableau 5).

Tableau 5 : Les grades du cancer de l'ovaire de type épithélial selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique selon Ishioka et ses collaborateurs (2003, p. 448)[Traduction libre]

Grades FIGO	Types de grades	Ratio d'architecture cellulaire solide
X	Non déterminé	-
1	Faible	< 5 % d'architecture de type solide
2	Intermédiaire	> 5 et < 50% d'architecture de type solide
3	Élevé	> 50% d'architecture de type solide

Des auteurs ont rapporté des difficultés associées à la classification de la FIGO (Tambasco *et al.*, 2009). Puisque la composition cellulaire du COE est généralement constituée d'un mélange hétérogène de divers types d'architectures, cela implique que le grade est attribué selon l'impression de l'observateur, soit d'un pathologiste. Cette impression n'est généralement pas décrite selon des variables quantitatives ce qui entraîne des difficultés de reproductibilité. À l'opposé du système de la FIGO, le système de classification du grade de Silverberg présente utilise des critères quantifiables pour décrire le grade. Ce système est décrit à la prochaine section.

⁴⁹ Selon l'OQLF (1990, site consulté le 17 juillet 2012), la nécrose est un processus de dégénérescence aboutissant à la mort d'une cellule ou d'un tissu.

3.1.3.2.2 Le système de classification du grade de Silverberg

Le système de classification du grade de *Silverberg* est contient des critères quantifiables pour décrire l'architecture cellulaire, la morphologie nucléaire des cellules et l'activité mitotique⁵⁰ du COE (Shimizu *et al.*, 1998; Silverberg, 2000). Ce système divise l'architecture cellulaire en trois catégories incluant des architectures glandulaires, papillaires et solides. De plus, ce système permet de calculer la morphologie nucléaire des cellules tumorales (c.-à-d. l'atypie cellulaire) en fonction de la variation du diamètre de leurs noyaux, du nombre de noyaux et par la présence de chromatine⁵¹ agglutinée et de nucléoles⁵². Finalement, l'activité mitotique est évaluée d'un index mitotique qui correspond au nombre de cellules en division cellulaire qui se trouvent en périphérie du COE (Sato *et al.*, 2003; Silverberg, 2000). Pour chacun des critères précédents, le système de classification de Silverberg attribue un score (tableau 6).

Tableau 6 : Les scores associés aux critères du système de classification de Silverberg selon Silverberg et ses collaborateurs (2000, p. 14)[Traduction libre]

Scores	Architecture cellulaire prédominante	Atypie cellulaire	Index mitotique
1	Glandulaire	Faible	0-9
2	Papillaire	Modérée	10-24
3	Solide	Forte	>25

Comme l'expose le tableau 7, le grade du COE est calculé à partir de la somme des scores obtenus pour chacun des critères précédents.

Tableau 7 : Calcul du grade selon le système de classification de Silverberg selon Silverberg et ses collaborateurs (2000, p. 14)[Traduction libre]

Grades	Somme des scores
X (non déterminé)	-
1	3 à 5
2	6 ou 7
3	8 ou 9

⁵⁰ D'après l'OQLF (1982, site consulté le 17 juillet 2012), l'activité mitotique est associée à la mitose, soit à la division des cellules.

⁵¹ Selon l'OQLF (2005a, site consulté le 17 juin 2012), la chromatine est une substance biologique composée d'ADN et de protéines s'organisant en chromosomes lors de la division cellulaire.

⁵² Conformément à l'OQLF (2010, site consulté le 17 juillet 2012), le nucléole est un organite intranucléaire cellulaire de forme sphérique et non limitée par une membrane qui contient l'organisateur nucléaire et les ARN non mature. Les nucléoles sont en nombre variable selon le type et l'activité de la cellule. Ils sont facilement observables lors de l'interphase de la mitose.

3.1.3.3 Les traitements adjuvants primaires et secondaires

À la suite des chirurgies des patientes, des traitements adjuvants de chimiothérapie composés de *paclitaxel* et de *carboplatin* sont généralement administrés pour diminuer le risque du retour de COE (c.-à-d. la récurrence du cancer) (ACS, 2011a; Johns Hopkins Pathology, 2001; NCI, 2012k; NCCN, 2013). Comme le présente la figure 14, l'administration de traitements adjuvants de chimiothérapie dépend du stade pathologique, du grade et de l'histologie du COE.

La figure 14 a été retirée
de la version électronique
pour des raisons de droits d'auteur

Figure 14: Les traitements adjuvants du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-3)^{53,54}

⁵³Sauf indication contraire, toutes les recommandations appartiennent à la catégorie 2A.

⁵⁴Référencé avec permission à partir du NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer V.2.2013. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. Tous droits réservés. Page consultée le 12 juillet 2013. Pour consulter la version la plus récente et complète, visitez le www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES® et tout autre contenu du NCCN sont des marques déposées par le National Comprehensive Cancer Network, Inc. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

La surveillance et le suivi clinique sont recommandés pour les patientes ayant un COE présentant à un faible stade pathologique (c.-à-d. un stade IA ou IB) et un grade 1. Pour les patientes qui ont un faible stade pathologique et un grade 2 deux options sont offertes : la surveillance et le suivi clinique ou l'administration de traitements de chimiothérapie. Les patients avec un stade faible pathologique et un grade 3 ou une histologie à cellules claires sont traitées par chimiothérapie administrée par intraveineuse (McCluggage, 2008; NCI, 2012j; NCCN, 2013). Des traitements de chimiothérapie sont également recommandés pour les patientes dont le COE présente un stade pathologique IC peu importe leur grade.

Pour les patientes ayant un COE avec un stade pathologique II, III ou IV, l'emploi d'un traitement adjuvant de chimiothérapie est recommandé (NCCN, 2013). Des traitements adjuvants de chimiothérapie intraveineuse à base de taxane et de carboplatine sont généralement administrés. Cependant, la *Société des gynécologues oncologues du Canada* (GOC, 2006) et le NCCN (2013) recommandent la chimiothérapie intrapéritonéale (c.-à-d. que les agents thérapeutiques sont injectés directement sur les organes abdominaux à l'aide d'un cathéter) chez les patientes avec un COE de stade pathologique II ou III ayant fait l'objet d'une réduction tumorale optimale (c.-à-d. un statut de chirurgie < 1 cm).

Les patientes dont la taille du COE était volumineuse lors de leur bilan clinique, et qui ont reçu des traitements néoadjuvants de chimiothérapie suivi d'une chirurgie de réduction tumorale et de cycles supplémentaires de chimiothérapie, peuvent avoir recours à une autre chirurgie dite d'achèvement qui consiste à compléter l'extraction de leurs COE afin d'obtenir un statut de chirurgie optimal (NCCN, 2013).

Lorsque l'administration des traitements adjuvants primaires de chimiothérapie est complétée, une ré-évaluation des bilans cliniques des patientes s'impose. Cette ré-évaluation est effectuée à l'aide d'un examen physique, du marqueur CA125 et d'examens d'imageries médicales (NCCN, 2013). Certaines patientes peuvent présenter une rémission partielle, c'est-à-dire qu'à la suite des traitements primaire, leur COE est détecté cliniquement et des traitements pour la persistance ou pour la récurrence du cancer doivent

être administrés (figure 15).

**La figure 15 a été retirée
de la version électronique
pour des raisons de droits d'auteur**

Figure 15: Les traitements adjuvants secondaires du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-4)^{55,56}

Si aucune progression du COE n'est détectée, alors on considère la patiente en rémission clinique complète. Plusieurs options s'offrent à ces patientes. D'une part, il est possible de continuer l'administration de traitements de chimiothérapies (c.-à-d. des traitements adjuvants secondaires) ou de participer à des essais cliniques (NCCN, 2013). D'autre part, ces patientes peuvent être suivies cliniquement⁵⁷ pour suivre l'évolution de leur COE à l'aide des divers tests médicaux (NCCN, 2013). Ces tests incluent un examen physique, le marqueur CA-125, l'évaluation des antécédents familiaux de la patiente, des formules sanguines complètes, des analyses biochimiques sanguines, une radiographie pulmonaire et des examens d'imagerie médicale pelviens, abdominaux et thoraciques (figure 16).

⁵⁵Sauf indication contraire, toutes les recommandations appartiennent à la catégorie 2A.

⁵⁶Référencé avec permission à partir du NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer V.2.2013. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. Tous droits réservés. Page consultée le 12 juillet 2013. Pour consulter la version la plus récente et complète, visitez le www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES® et tout autre contenu du NCCN sont des marques déposées par le National Comprehensive Cancer Network, Inc. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

⁵⁷ Le suivi clinique des patientes est mensuel et se déroule sur plusieurs années.

**La figure 16 a été retirée
de la version électronique
pour des raisons de droits d'auteur**

Figure 16: La surveillance et le suivi clinique des patientes à la suite des traitements adjuvants du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-5)^{58,59}

La rémission clinique complète des patientes est généralement temporaire puisque 70 % d'entre elles vont présenter un épisode de rechute qui correspond à la récurrence du COE (Ushijima, 2010). À la suite de la récurrence du COE, diverses options sont recommandées. Par exemple, si une patiente présente une rechute et a uniquement été traitée par une chirurgie, alors celle-ci peut recevoir des traitements adjuvants de chimiothérapie. Pour les patientes qui ont été précédemment traitées par chimiothérapie, les traitements administrés à la suite de la récurrence de leur cancer varient en fonction de leur type de rechute (NCCN, 2013). Si ces patientes ont une rechute clinique (c.-à-d. la détection du cancer par des examens d'imagerie médicale), alors celles-ci se verront administrer des traitements de

⁵⁸Sauf indication contraire, toutes les recommandations appartiennent à la catégorie 2A.

⁵⁹Référencé avec permission à partir du NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer V.2.2013. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. Tous droits réservés. Page consultée le 12 juillet 2013. Pour consulter la version la plus récente et complète, visitez le www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES® et tout autre contenu du NCCN sont des marques déposées par le National Comprehensive Cancer Network, Inc. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

persistance ou de récurrence. À l'opposé, si les patientes présentent une rechute biochimique (c.-à-d. une rechute associée à l'élévation du CA-125 et sans preuve radiologique), alors ces dernières ont les options suivantes : retarder leurs traitements jusqu'à une rechute clinique, participer à des essais cliniques ou débiter leur traitement de persistance ou de récurrence (NCCN, 2013).

3.1.3.4 Les réponses aux traitements et les traitements de persistance ou de récurrence

La récurrence du COE est évaluée en fonction de critères précis qui permettent de déterminer les réponses aux traitements des patientes (Eisenhauer *et al.*, 2009; Rustin *et al.*, 2011). Le tableau 8 résume les différents types de réponses aux traitements des patientes diagnostiquées pour un COE.

Tableau 8 : Les réponses aux traitements adjuvants de chimiothérapie selon Eisenhauer et ses collaborateurs (2009, pp. 232-233) et Rustin et ses collaborateurs (2011, p.422) [Traduction libre]

Types de réponse	Examen d'imagerie médicale	Marqueur tumoral CA-125
Réponse complète	Disparition de la présence du cancer de l'ovaire	➤ Diminution de 50 % obtenue après le traitement et comparée à un résultat obtenu 2 semaines avant le début du traitement dont la valeur était deux fois plus élevée que la LN*. La diminution doit être maintenue pendant au moins 28 jours.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30 % de taille du cancer de l'ovaire	-
Stabilisation de la taille du cancer	Faible diminution (< 30 %) ou faible augmentation (< 20 %) de la taille du cancer de l'ovaire	-
Progression du cancer	Augmentation d'au moins 20 % de la taille du cancer de l'ovaire ou apparition de nouvelles tumeurs	Si CA-125 élevé** avant et après le traitement ➤ valeur $\geq 2 \times$ nadir*** obtenue après le traitement et confirmée par deux résultats obtenus avec au moins une semaine d'intervalle
		Si CA-125 normal* avant traitement ➤ valeur $\geq 2 \times$ LN* obtenue après le traitement et confirmée par deux résultats obtenus avec au moins une semaine d'intervalle
		Si CA-125 élevé** avant le traitement et normalisation après le traitement ➤ valeur $\geq 2 \times$ LN* obtenue après le traitement et confirmée par deux résultats obtenus avec au moins une semaine d'intervalle

*LN : valeur limite de normalité (35 U/ml); ** valeur > LN; ***nadir : valeur la plus basse obtenue pendant les traitements d'une patiente. Pour évaluer les réponses aux traitements, les changements au niveau de la taille du cancer ont préséance sur les changements des résultats du CA-125.

Pour les patientes présentant une réponse complète, leurs survies sans maladie⁶⁰ permet de décrire la durée de leur rémission (Banerjee *et al.*, 2010; Fung-Kee-Fung *et al.*, 2007; NCI, 2012i). Une période arbitraire de six mois est couramment utilisée afin de distinguer les patientes ayant une courte d'une longue rémission.

Les réponses aux traitements des patientes déterminent leurs traitements de persistance ou de récurrence (ACS, 2011g) (voir figure 17).

La figure 17 a été retirée
de la version électronique
pour des raisons de droits d'auteur

Figure 17: Les traitements pour la persistance ou pour la récurrence du cancer de l'ovaire de type épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, pp. OV-6)61,62

⁶⁰ Selon Dizon et ses collaborateurs (2004b, pp. 112-113), la survie sans maladie est l'intervalle de temps entre la date de la dernière administration d'un traitement de chimiothérapie et la date de la récurrence du cancer ou la date du décès de la patiente.

⁶¹ Sauf indication contraire, toutes les recommandations appartiennent à la catégorie 2A.

⁶² Référencé avec permission à partir du NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer V.2.2013. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. Tous droits réservés. Page consultée le 12 juillet 2013. Pour consulter la version la plus récente et complète, visitez le www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES® et tout autre contenu du NCCN sont des marques déposées par le National Comprehensive Cancer Network, Inc. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

Si une patiente présente une progression ou une stabilisation de la taille de son cancer, alors son COE est considéré comme résistant⁶³ aux traitements adjuvants de chimiothérapie primaire à base de taxane et de carboplatine (NCCN, 2013). Les traitements qui s'offrent à cette patiente sont : la participation à des essais cliniques, l'administration de soins palliatifs ou des traitements de récidives.

Les patientes qui présentent une réponse complète avec une courte rémission (c.-à-d. une rechute \leq 6 mois) ou une réponse partielle avec un stade pathologique II, III ou IV peuvent soit participer à des essais cliniques, être traitées par d'autres traitements adjuvants⁶⁴ ou être suivies cliniquement.

Les COE des patientes présentant une réponse complète avec une longue rémission (c.-à-d. une rechute $>$ 6 mois) sont considérés comme sensibles aux traitements adjuvants de chimiothérapie primaire. En fonction de leur type de rechute, différentes options s'offrent à elles. Si les patientes ont des rechutes radiographiques, alors dans certains cas celles-ci peuvent bénéficier d'une seconde chirurgie de réduction tumorale. De plus, ces patientes ont la possibilité de participer à des essais cliniques ou d'être traitées à l'aide de traitements adjuvants supplémentaires. Les patientes avec une rechute biochimique ont les mêmes options en plus de retarder les traitements jusqu'à une rechute clinique.

En fonction de la résistance ou de la sensibilité du COE divers traitements de récidives sont administrés. Si le COE d'une patiente est considéré comme résistant, l'administration d'agents thérapeutiques ayant des mécanismes d'actions différents du taxane et du carboplatine est recommandée (NCI, 2012i; NCCN, 2013). À l'opposé, si son COE est considéré comme sensible, un traitement de chimiothérapie combinant du taxane et du carboplatine ainsi que d'autres agents thérapeutiques est conseillé (NCI, 2012i; NCCN, 2013). D'autres types de traitements adjuvants peuvent être également administrés (tableau 9).

⁶³ Selon Verheul et Pinedo (2007, pp. 199-202), la résistance aux traitements de chimiothérapie est associée à l'inefficacité d'un traitement à diminuer la taille du cancer. À l'opposé, la sensibilité est associée à l'efficacité de ce dernier.

⁶⁴ En considérant que leurs COE sont résistants aux traitements adjuvants primaires de chimiothérapie.

Tableau 9: Le choix de traitement et d'agents thérapeutiques pour la persistance ou la récurrence du cancer de l'ovaire épithélial selon les directives cliniques du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (2013, p. OV-E)^{65,66}

**Le tableau 9 a été retiré
de la version électronique
pour des raisons de droits d'auteur**

⁶⁵Sauf indication contraire, toutes les recommandations appartiennent à la catégorie 2A.

⁶⁶Référencé avec permission à partir du NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer V.2.2013. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. Tous droits réservés. Page consultée le 12 juillet 2013. Pour consulter la version la plus récente et complète, visitez le www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES® et tout autre contenu du NCCN sont des marques déposées par le National Comprehensive Cancer Network, Inc. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

3.1.3.5 La survie

L'objectif principal des traitements contre le COE est la prolongation de la survie des patientes (NCCN, 2013). La survie des patientes est évaluée à partir d'un indice statistique, soit le taux de survie (ACS, 2011f; NCCN, 2013; Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), 2012)⁶⁷. Le taux de survie permet d'estimer le nombre de patientes qui seront en vie 5 ans après leur diagnostic (ACS, 2011f). Le taux de survie pour tout stade pathologique confondu des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire se situe aux alentours de 44 % (SEER, 2012). Comme le démontre le tableau suivant, le taux de survie des patientes varie en fonction du stade de leur cancer de l'ovaire (ACS, 2011f; NCCN, 2013; SEER, 2012). Un faible stade est généralement relié à une survie élevée, alors qu'un stade élevé est associé à une courte survie.

Tableau 10 : La survie des patientes en fonction du stade pathologique de leur cancer de l'ovaire de type épithélial entre les années 2002 et 2008 selon le Surveillance Epidemiology and End Results (2012, site consulté le 13 juin 2012) [Traduction libre]

Stades	Classification selon la FIGO	Distribution (%)	Taux de survie sur 5 ans (%)
Localisé	I	15	92.4
Régional	II	16	71.7
Distant	III - IV	63	27.2

Le taux de survie est calculé en fonction de la survie globale de chaque patiente. La survie globale représente le laps de temps écoulé entre la date de confirmation du diagnostic de la patiente et la date de son dernier suivi médical ou la date de son décès (Oza *et al.*, 2011; U.S. Food and Drug Administration and American Society of Clinical Oncology, 2006).

Plusieurs variables peuvent influencer la survie des patientes. Par exemple, les chirurgies non optimales sont associées à un faible taux de survie (NCI, 2012h). De plus, l'âge des patientes lors de la confirmation de leur diagnostic ainsi que le grade et l'histologie de leur COE ont également un impact sur leurs survies (Agarwal et Kaye, 2005; ACS, 2011f; NCI, 2012h).

⁶⁷ Le *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* est un programme du *National Cancer Institute* afin de fournir des données statistiques associées au cancer sur l'ensemble de la population des États-Unis.

Cette section a permis de constater que lors des phases de la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un COE, plusieurs variables (p. ex. le grade, le stade clinique et pathologique ainsi que l'histologie du COE) sont récoltées afin de décrire leurs phénotypes cliniques.

La prochaine section présente la perspective génomique associée à la problématique de ce mémoire.

3.2 La description du phénotype clinique selon une perspective génomique

Cette section présente, d'une part, l'importance de la génomique fonctionnelle pour améliorer la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un COE. D'autre part, les limites retrouvées au sein d'études génomiques portant sur le COE, dont la variation de la description des phénotypes cliniques des patientes, y sont décrites.

3.2.1 La génomique fonctionnelle et la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial

Selon une perspective médicale, le COE est une maladie complexe, car à un stade précoce les signes et les symptômes associés à cette maladie sont vagues. Cela a pour conséquence que la plupart des patientes sont prises en charge lorsque leur cancer est à un stade élevé (c.-à-d. un stade III ou IV) (Chon et Lancaster, 2011; Lawrenson et Gayther, 2009). Malgré les efforts depuis les 20 dernières années pour améliorer les traitements du COE, seulement de 17 à 36 %⁶⁸ des patientes sont en vie dans les 5 années suivant leur diagnostic (Baldwin *et al.*, 2012; Husseinzadeh, 2011). Malheureusement, l'administration de ces traitements ne tient pas compte des aspects génomiques du COE (Cho et Shih Ie, 2009). Il existe un réel besoin de découvrir des modifications de mécanismes de gènes pour détecter cette maladie à un stade précoce, pour découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et pour prédire les réponses aux traitements des patientes (Karst et Drapkin, 2010; Lawrenson et Gayther, 2009; Schulze et McMahon, 2004; Zhang *et al.*, 2011).

⁶⁸ Survie relative calculée pour tous stades confondus. Selon Baldwin et ses collaborateurs (2012), les survies relatives sur 5 ans pour les COE de stade III et IV sont de 36 % et 17 % respectivement.

Différentes modifications de gènes suppresseurs et d'oncogènes sont associées au développement du COE (J. Boyd et Berchuck, 2005; Husseinzadeh, 2011; Sabatier *et al.*, 2009). Par exemple, environ 10 % des COE sont héréditaires et sont associés à une modification du gène BRCA (Zhang *et al.*, 2011). Toutefois, aucune des modifications découvertes actuellement ne permet de prédire de façon fiable les réponses aux traitements ou la survie des patientes (Olivier *et al.*, 2006). Des auteurs expliquent que ces issues cliniques sont multifactorielles, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas associées à la modification d'un seul gène, mais plutôt à celles de plusieurs gènes (Karst et Drapkin, 2010; Kurman *et al.*, 2008).

Pour améliorer la compréhension des modifications des mécanismes des gènes associées aux COE, de nouvelles technologies telles que les puces à ADN⁶⁹ (*microarray* en anglais) permettent l'analyse simultanée de l'expression de milliers de gènes (Konstantinopoulos *et al.*, 2008). Actuellement, la génomique fonctionnelle sur le COE se concentre sur trois principaux buts : 1) l'identification de modifications entre les sous-types histologiques du COE; 2) l'identification de modifications susceptibles de prédire les réponses aux traitements; et 3) l'identification de modifications permettant de prédire les survies des patientes (Chon et Lancaster, 2011; Zhang *et al.*, 2011). Le principe d'analyse de ces études consiste à établir deux catégories de patients soit une catégorie initiale (*initial set* en anglais) et une catégorie de validation (*validation set* en anglais). Les résultats obtenus à partir des patientes de la catégorie initiale sont validés à partir des résultats des patientes de la catégorie de validation. Les patientes de la catégorie de validation peuvent soit provenir de la même étude ou d'autres études.

Des limites sont associées aux études génomiques sur le COE. Celles-ci sont décrites à la prochaine section.

⁶⁹ Selon l'OQLF (2005b, site consulté le 17 juillet 2012), les puces à ADN permettent de déterminer le niveau d'expression d'un gène à partir de la quantité d'ARNm retrouvé dans une cellule, un tissu ou un organe. Pour plus d'information, le lecteur est invité à consulter Chon et Lancaster (2011).

3.3.2 Les limites associées aux études génomiques portant sur le cancer de l'ovaire de type épithélial

Plusieurs limites sont associées aux études génomiques portant sur le cancer de l'ovaire de type épithélial (COE). Selon Lawrenson et ses collaborateurs (2009), les principales limites concernent le recrutement des patientes et le manque de validation indépendante des résultats. Ces limites sont étroitement liées au fait que la description des phénotypes cliniques des patientes varie d'une étude à l'autre (Agarwal et Kaye, 2006; Gómez-Raposo *et al.*, 2010; Konstantinopoulos *et al.*, 2008; Kulasingam *et al.*, 2010; Lawrenson et Gayther, 2009; Ransohoff, 2005; Sabatier *et al.*, 2009). Plusieurs auteurs précisent que ces limites expliqueraient pourquoi les résultats d'une étude à l'autre sont difficilement reproduits et validés (Chon et Lancaster, 2011; Fehrmann *et al.*, 2007; Gómez-Raposo *et al.*, 2010; Konstantinopoulos *et al.*, 2008; Kulasingam *et al.*, 2010; Olivier *et al.*, 2006; Ransohoff, 2005; Sabatier *et al.*, 2009).

Le tableau 11 de la page suivante présente différentes études génomiques sur le COE réalisées entre 2004 et 2012. Cette liste d'études n'est pas exhaustive, cependant celle-ci a été choisie afin de présenter des exemples parmi lesquels la description des phénotypes cliniques des patientes varie. De plus, elle contient des exemples qui démontrent l'importance d'une définition rigoureuse des phénotypes cliniques des patientes pour valider les résultats génomiques obtenus entre différentes études.

Tableau 11 : Liste des études génomiques choisies entre 2004 et 2012 portant sur l'analyse des mécanismes des gènes associés au développement du cancer de l'ovaire de type épithélial

Buts	Références	Nombre de patientes par catégorie		Résultats
		Initial	Validation	
Comparer les différents types histologiques	Zorn <i>et al.</i> (2005)	75	-	Signature d'expression de 43 gènes permettant de comparer les tumeurs de différente origine (ovaire, utérus et rein) et présentant des histologies séreuses, endométrioïdes et à cellules claires.
	Bonome <i>et al.</i> (2005)	80	17	Signature d'expression de tout le génome suggérant que les tumeurs à évolution incertaine sont distinctes des tumeurs avec des grades élevés et semblables aux tumeurs de faible grade.
	Kobel <i>et al.</i> (2008)	500	-	Signature d'expression de 21 gènes représentant cinq types moléculaires : séreux avec grade élevé, séreux avec faible grade, à cellules claires, endométrioïd et mucineux.
	Tohill <i>et al.</i> (2008)	285	119	Signature d'expression de tout le génome permettant de diviser les patientes en six groupes moléculaires dont des groupes avec des tumeurs séreuses à évolution incertaines et des tumeurs endométrioïdes avec de faibles grades et des groupes de tumeurs séreuses et endométrioïdes avec des grades et stades élevés.
Prédire la réponse aux traitements des patientes	Spentzos <i>et al.</i> (2005)	24	36	Signature d'expression de 93 gènes permettant de prédire la réponse complète pathologique, c'est-à-dire en fonction de la présence de COE lors d'une seconde chirurgie.
	Helleman <i>et al.</i> (2006)	24	68	Signature d'expression de neuf gènes permettant de prédire la réponse des patientes (complète, partielle, stable ou progression).
	Dressman <i>et al.</i> (2007)	83	36	Signature d'expression de 1 727 gènes permettant de prédire les réponses aux traitements des patientes (complète, partielle, stable ou progression).
	Han <i>et al.</i> (2012)	200	122	Signature d'expression de 349 gènes permettant de distinguer les réponses aux traitements de chimiothérapie à base de platine (réponse complète ou progression de la taille du cancer).
	Y. Liu <i>et al.</i> (2012)	253	244	Signature d'expression de 227 gènes permettant de distinguer les réponses aux traitements de chimiothérapie à base de platine (sensibles ou résistantes).
Prédire la survie de patientes	Spentzos <i>et al.</i> (2004)	34	34	Signature d'expression de 115 gènes permettant de prédire la survie globale des patientes.
	Hartmann <i>et al.</i> (2005)	51	28	Signature d'expression de 14 gènes permettant de prédire la récurrence du COE.
	Berchuck <i>et al.</i> (2005)	54	11	Signature d'expression de 186 gènes permettant de prédire une courte ou une longue survie.
	Fekete <i>et al.</i> (2012)	64	-	Signature de 5 gènes permettant de prédire les rechutes courte et longue des patientes.
	Kang <i>et al.</i> (2012)	511	350	Signature d'expression de 23 gènes permettant de prédire le temps de progression sans maladie des patientes, la progression sans rechute et la survie globale.

Les prochains paragraphes présentent les forces et les limites des études choisies précédemment. Ces études ont été regroupées selon leurs buts : 1) comparer les différents types histologiques du COE, 2) prédire les réponses aux traitements des patientes et 3) prédire les survies des patientes.

3.3.2.1 Les études permettant de comparer les différents types histologiques du cancer de l'ovaire de type épithélial

Plusieurs études ont analysé les mécanismes d'expression de gènes pour distinguer les divers types histologiques du COE. Zorn et ses collaborateurs (2005) ont comparé 43 gènes entre des cancers de l'ovaire, de l'utérus et du rein. Leurs résultats ont démontré que les tumeurs séreuses et endométrioïdes ont des signatures d'expression de gènes différentes selon leurs organes d'origines, tandis que les tumeurs à cellules claires partagent des motifs semblables, quelle que soit leur origine. Lors de cette étude, 24 tumeurs séreuses, 11 tumeurs endométrioïdes et 9 tumeurs à cellules claires avaient une origine ovarienne. Une des limites de cette étude concerne le fait qu'aucune validation n'a été effectuée pour confirmer les résultats obtenus avec d'autres études.

Les résultats de Bonome et ses collaborateurs (2005) suggèrent que les tumeurs séreuses à évolution incertaine sont des précurseurs des tumeurs malignes séreuses de faibles grades. De plus, leurs résultats ont suggéré que les tumeurs malignes séreuses de grade élevé ont des modifications d'expression de gènes distinctes. Ces auteurs ont analysé les mécanismes d'expression de gènes de 20 tumeurs à évolution incertaine et de 60 tumeurs malignes séreuses. Pour valider leurs résultats, un groupe de validation de 17 patientes a été analysé. Une des limites de cette étude concerne le faible nombre de patients dans le groupe de validation. De plus, une autre limite est associée au fait que ces auteurs n'ont pas validés leurs résultats avec ceux d'une autre étude.

Kobel et ses collaborateurs (2008) ont mesuré l'expression de 21 gènes à partir de 500 tumeurs représentant divers types histologiques, dont des tumeurs à cellules claires, des tumeurs endométrioïdes, des tumeurs mucineuses et des tumeurs séreuses avec faible grade.

À partir des résultats obtenus, plusieurs hypothèses ont été proposées afin de comprendre l'origine biologique des différents types histologiques du COE. Il a été suggéré que les tumeurs séreuses avec des grades élevés proviennent non pas de la surface des ovaires, mais des trompes de Fallope. La force de cette étude est le nombre important de tumeurs analysées. Par contre, aucune validation n'a été entreprise pour comparer ces résultats avec d'autres études génomiques.

Tohill et ses collaborateurs (2008) ont identifié différents types moléculaires du COE à partir de l'analyse des mécanismes de gène de 285 cancers incluant des tumeurs séreuses et endométrioïdes de l'ovaire, des tumeurs du péritoine et des trompes de Fallope. Les types moléculaires obtenus ont permis d'obtenir quatre groupes composés de : 1) tumeurs séreuses à évolution incertaine, 2) tumeurs endométrioïdes de faible grade, 3) tumeurs séreuses de haut grade et de stade avancé et 4) tumeurs endométrioïdes de haut grade et de stade avancé. Ce regroupement est resté statistiquement significatif malgré l'emploi de facteurs pronostiques connus, tels que le stade, le grade et l'âge des patientes. Une des forces de cette étude et la validation indépendante qui a permis de regrouper les 119 tumeurs de l'étude de Dressman et ses collaborateurs (2007) selon leurs caractéristiques moléculaires. À ce jour, l'étude de Tohill et ses collaborateurs représente une des études ayant analysé et validé le plus grand nombre de COE afin de les regrouper selon leurs caractéristiques moléculaires.

Les études précédentes démontrent que la description des phénotypes cliniques des patientes selon le degré de malignité, les types histologiques, le stade pathologique et le grade du COE est importante pour l'élaboration d'études génomiques, car elle permet de comparer et valider les différentes caractéristiques moléculaires associées à ce cancer. Toutefois, d'autres études ont employé une description plus détaillée des phénotypes cliniques des patientes en incluant leurs réponses aux traitements. Ces études sont décrites à la section suivante.

3.3.2.2 Les études permettant de prédire les réponses aux traitements des patientes

Plusieurs études génomiques ont analysé l'expression des gènes du COE afin de prédire les réponses aux traitements de patientes. Cependant, parmi ces études la description des réponses aux traitements varie. Les prochains paragraphes démontrent cette variation.

Spentzos et ses collaborateurs (2005) ont employé leur propre réponse complète aux traitements adjuvants de chimiothérapie en associant celle-ci à l'absence de trace du COE lors d'une seconde chirurgie. Ces auteurs ont découvert une signature d'expression de 176 gènes permettant de distinguer les cancers de 10 patientes avec des réponses complètes à ceux de 14 patientes avec des réponses non complètes. Ces résultats ont été validés dans un groupe de 36 patientes. Une des limites de cette étude est l'emploi de leur propre définition pour la réponse complète aux traitements des patientes. Cette dernière limite la possibilité de valider les résultats de cette étude avec d'autres études.

À l'opposé, Helleman et ses collaborateurs (2006) se sont inspirés de critères reposant sur l'évolution de la taille du cancer à partir des résultats d'examens d'imagerie médicale et du marqueur CA-125 pour évaluer les réponses aux traitements adjuvants de chimiothérapie. Notamment, ces auteurs ont comparé les COE de 19 patientes présentant une réponse complète, une réponse partielle ou un cancer avec une taille stable (c.-à-d. des cancers sensibles à la chimiothérapie) aux COE de cinq patientes qui ont démontré une progression d'au moins 25 % de leur taille (c.-à-d. des cancers résistants à la chimiothérapie). Une signature d'expression de neuf gènes a permis de prédire les réponses aux traitements des patientes. Celle-ci a été validée dans un groupe indépendant de neuf patientes résistantes et de 63 patientes sensibles à la chimiothérapie.

Selon Chon et Lancaster (2011), malgré le fait que les études de Spentzos et ses collaborateurs (2005) et de Helleman et ses collaborateurs (2006) ont validé leurs résultats à l'aide de leurs propres groupes de validation, aucun chevauchement n'a été découvert entre leurs résultats à cause de l'emploi de différentes définitions des réponses aux traitements des patientes.

Dressmann et ses collaborateurs (2007) ont également évalué les réponses aux traitements en fonction du marqueur CA-125 et des examens d'imagerie médicale. Ces derniers ont comparé les COE de 59 patientes présentant une réponse complète aux COE de 24 patientes présentant des réponses incomplètes (c.-à-d. une réponse partielle, une taille stable ou une progression du cancer) à la suite de traitements adjuvants de chimiothérapie. Une signature d'expression de 1 727 gènes a été obtenue pour distinguer ces réponses aux traitements. Cette signature a été validée dans un groupe de 36 patientes. Une des limites de cette étude est associée au fait qu'un faible nombre de patientes font partie du groupe de validation. De plus, une autre limite est, contrairement à Helleman et ses collaborateurs (2006), que la progression du cancer de l'ovaire a été associée à une augmentation de 50 % de sa taille. Cette différence au niveau de la description des réponses aux traitements des patientes rend difficile la comparaison des résultats obtenus avec ceux d'autres études.

Plus récemment, Han et ses collaborateurs (2012) ont comparé les COE de 200 patientes présentant soit une réponse complète ou une progression aux traitements de chimiothérapie à base de platine et de paclitaxel. Une signature d'expression de 349 gènes a été obtenue. Ces résultats ont été validés à l'aide d'un groupe de 122 patientes. La force de cette étude est associée au fait que le réseau de recherche *The Cancer Genome Atlas* a été utilisé afin d'obtenir les réponses aux traitements de patientes provenant de différentes études génomiques.

Liu et ses collaborateurs (2012) ont comparé les COE de 172 patientes sensibles aux traitements de chimiothérapie à base de platine à 81 cancers de patientes résistantes à ces traitements. Les patientes ont été considérées comme sensibles si elles présentaient une réponse complète et si un intervalle d'au moins six mois s'est écoulé sans preuve de la progression ou de la récurrence de leur COE. Advenant le cas contraire, les patientes ont été considérées comme résistantes. Une signature de 227 gènes a été obtenue et celle-ci a été validée à l'aide d'un groupe indépendant de 244 patientes. Cette étude présente deux forces. La première force est la définition employée pour comparer les patientes sensibles des patientes résistantes aux traitements de chimiothérapie. La seconde force est l'emploi du réseau de recherche *The Cancer Genome Atlas* pour obtenir les réponses aux traitements

des patientes du groupe de validation.

En résumé, une des limites associées à la reproduction et à la validation des résultats concernant les études génomiques précédentes concerne la description des réponses aux traitements des patientes (Chon et Lancaster, 2011; Fehrmann *et al.*, 2007; Konstantinopoulos *et al.*, 2008; Sabatier *et al.*, 2009). Toutefois, les études les plus récentes ont démontré que l'emploi d'une description rigoureuse facilite la validation de leurs résultats génomiques avec d'autres études à l'aide de réseaux de recherche.

D'autres études ont décrit les phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour le COE en fonction de leur survie. Ces études sont présentées dans la prochaine section.

3.3.2.2 Les études permettant de prédire la survie des patientes

Des études ont tenté de prédire la survie des patientes diagnostiquées pour un COE. Notamment, Spentzos et ses collaborateurs (2004) ont identifié une signature pronostique de 115 gènes permettant de prédire la survie globale et la survie sans maladie des patientes indépendamment de facteurs cliniques tels que l'âge, le stade, le grade, et le statut de chirurgie. Leurs résultats ont été obtenus à l'aide d'un groupe initial de 34 patientes et d'un groupe de validation de 34 patientes. Une des forces de leurs études est que la survie des patientes a été analysée comme une variable continue. Cependant, les résultats de cette étude ont été obtenus à l'aide de petits groupes de patientes et n'ont pas été validés avec ceux d'autres études.

Hartmann et ses collaborateurs (2005) ont analysé 51 COE afin d'obtenir une signature de 14 gènes permettant de distinguer les récurrences des patientes après avoir reçu des traitements adjuvants de chimiothérapie à base de platine et de paclitaxel. Une courte récurrence a été associée à une rechute de moins ou d'égal à 21 mois, tandis qu'une longue récurrence implique une rechute de plus de 21 mois. Leurs résultats ont été validés dans un groupe indépendant de 28 patientes. Selon Konstantinopoulos et ses collaborateurs (2008), deux limites sont associées à cette étude. La première limite est le fait que la récurrence des

patientes a été analysée comme une variable dichotomique (c.-à-d. ≤ 21 mois ou > 21 mois) ce qui restreint la comparaison de ces résultats avec d'autres études. La seconde limite concerne le fait que la description des récurrences des patientes selon une période de 21 mois n'a aucune signification clinique ce qui diminue l'impact des résultats de cette étude afin d'améliorer la prise en charge médicale des patientes.

Berchuck et ses collaborateurs (2005) ont analysé 54 cancers de l'ovaire séreux avec des stades élevés (c.-à-d. un stade III et IV) pour découvrir une signature d'expression de 478 gènes permettant de prédire leurs survies. Cette signature a permis de séparer les patientes avec de courtes survies (c.-à-d. < 3 ans) des patientes avec de longues survies (c.-à-d. > 7 ans). Une validation indépendante de ces résultats a été effectuée à l'aide des résultats de Spentzos et ses collaborateurs (2004). Cependant, selon Na et ses collaborateurs (2009), une des limites cette étude est liée à la pertinence des résultats obtenus pour améliorer la prise en charge médicale des patientes, car la majorité de ces dernières ont une survie qui se situe entre trois et sept ans.

Récemment, Fekete et ses collaborateurs (2012) ont découvert 40 gènes permettant de distinguer les sous-types histologiques et la survie de 64 patientes diagnostiquées pour un COE. Pour valider leurs résultats, ces auteurs ont effectué une méta-analyse en comparant leurs résultats avec ceux de 16 études grâce au réseau de recherche *Gene Expression Omnibus*. Au total, 90 % des 40 gènes obtenus ont été retrouvés par d'autres études pour distinguer les différents types histologiques du COE. Cependant, concernant la prédiction de la survie des patientes, aucun gène n'a été retrouvé chez les autres études. Ce résultat s'explique par le fait que les survies des patientes étaient disponibles uniquement pour deux des études analysées lors de leur méta-analyse.

Kang et ses collaborateurs (2012) ont comparé 23 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN chez 511 patientes diagnostiquées pour un COE séreux et traitées à l'aide de traitements adjuvants de chimiothérapie à base de platine. La signature d'expression obtenue a permis de prédire la survie des patientes indépendamment de facteurs cliniques

connus tels que l'âge, le stade pathologique et le grade. Ces résultats ont été validés à partir de deux groupes indépendants soit l'étude de Berchuck et ses collaborateurs (2005) et celle de Tothill et ses collaborateurs (2008). Les forces de cette étude sont le nombre de patientes recrutées et l'emploi du réseau de recherche *The Cancer Genome Atlas* afin de valider les résultats obtenus à partir des résultats d'autres études génomiques.

En résumé, deux aspects sont importants à retenir concernant les forces et faiblesses de l'ensemble des études précédentes. D'une part, on constate que l'emploi d'une description rigoureuse des phénotypes cliniques de patientes concernant tant la description pathologique de leur COE (c.-à-d. le degré de malignité, l'histologie, le stade pathologique et le grade) que la description de leurs réponses aux traitements et de leurs survies est indispensable afin de valider les résultats des études génomiques. D'autre part, plusieurs études récentes ont validé leurs résultats à l'aide de réseaux de recherche tels que le *Gene Expression Omnibus* et le *The Cancer Genome Atlas*. Cependant, la qualité des données décrivant les phénotypes cliniques dans ces réseaux de recherche est essentielle pour la validation des résultats génomiques. Pour améliorer la qualité de ces données, une solution consiste à organiser les données médicales des patientes enregistrées dans les systèmes informatiques en milieu médical par la création d'outils informatiques. La prochaine section traite de cet aspect.

3.3 La description du phénotype clinique selon une perspective informatique

Cette section présente la perspective informatique associée à la description du phénotype clinique. Elle contient deux volets. Le premier volet concerne la complexité des données médicales oncologiques enregistrées dans les systèmes informatiques en milieu médical. Le second volet présente différents outils informatiques permettant de décrire les phénotypes cliniques de patients pour la génomique fonctionnelle en oncologie.

3.3.1 La complexité des données médicales oncologiques enregistrées dans les systèmes informatiques en milieu médical

Les données médicales oncologiques enregistrées dans un EDC sont complexes pour diverses raisons. D'une part, la prise en charge médicale des patients repose sur de multiples visites à travers lesquelles plusieurs données médicales sont recueillies (Parmanto *et al.*, 2005). D'autre part, le cancer est une maladie complexe qui nécessite une stratégie thérapeutique concertée impliquant l'intervention de différents professionnels de la santé (Galligioni *et al.*, 2009; Kanas *et al.*, 2010). Les données médicales associées à la prise en charge médicale des patients en oncologie proviennent de différentes spécialités médicales incluant la radiologie, la pharmacie et les laboratoires cliniques (Kanas *et al.*, 2010).

De plus, les données médicales enregistrées dans les systèmes informatiques en milieu médical sont retrouvées soit sous format structuré ou non structuré. Les données médicales structurées sont décrites à partir d'un vocabulaire précis et établi par des organismes nationaux et internationaux reconnus. Par exemple, les diagnostics des patients peuvent être associés à des séries de lettres et de chiffres (p.ex. A04.01) selon la *Classification internationale des maladies*. Malheureusement, les données médicales structurées sont insuffisantes pour répondre aux besoins de la recherche (Atreja *et al.*, 2008; Kanas *et al.*, 2010). Les données les plus intéressantes sont souvent retrouvées dans un format non structurées, c'est-à-dire dans un format de texte libre ou de document numérisé (Atreja *et al.*, 2008). Parmi les données médicales non structurées, on retrouve les rapports médicaux (p. ex. les examens d'imagerie médicale, de pathologie et de chimiothérapie), les notes de chirurgie, les notes d'évolution et les sommaires cliniques (Kanas *et al.*, 2010; Lyman *et al.*, 2008; Rogers *et al.*, 2006). Ces rapports médicaux présentent un défi tant au niveau de l'analyse de leur contenu qu'au niveau de la confidentialité des données qui s'y trouvent (Atreja *et al.*, 2008; Lyman *et al.*, 2008; Nadkarni, 2003). Le tableau suivant présente des exemples de données médicales structurées, et non structurées.

Tableau 12 : Exemples de données médicales structurées et non structurées au sein des systèmes informatiques en milieu médical selon Atreja et ses collaborateurs (2008, p. 2173) [Traduction libre]

Données médicales structurées*	Données médicales non structurées
<ul style="list-style-type: none"> • Résultats de laboratoire • Prescriptions et médicaments • Diagnostics • Données démographiques • Rendez-vous et date de visite 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapports de radiologie • Rapports de pathologie • Examens d'imagerie médicale • Notes d'évaluation médicale • Sommaires des visites

* Les données médicales structurées peuvent varier d'un système informatique à l'autre.

Des auteurs ont rapporté que l'analyse des données médicales non structurées présente un défi majeur pour la recherche (Kanas *et al.*, 2010). Ce défi est grandement lié à la capacité de transformer sous un format structuré leur contenu pour faciliter leur analyse (Safran *et al.*, 2007). Plusieurs auteurs rapportent la nécessité de créer des outils informatiques pour traduire le contenu de ces données médicales à la recherche (Kanas *et al.*, 2010; Mathew *et al.*, 2007; Nadkarni, 2003; Sarkar, 2010). La section suivante présente des exemples d'outils informatiques permettant de décrire les phénotypes cliniques de patients diagnostiqués pour un cancer à partir de leurs données médicales.

3.3.2 Les outils informatiques permettant de décrire les phénotypes cliniques des patients diagnostiqués pour un cancer

Il existe plusieurs outils informatiques permettant de décrire les phénotypes cliniques de patients diagnostiqués d'un cancer. Ces derniers ont été regroupés selon : 1) les outils informatiques décrivant le cancer et les tissus de recherche des patients; et 2) les outils informatiques permettant d'analyser et de visualiser la prise en charge médicale des patients. Les prochains paragraphes présentent des exemples d'outils informatiques pour chacun de ces groupes.

3.3.2.1 Les outils informatiques décrivant le cancer et les tissus de recherche des patients

Plusieurs auteurs présentent des outils informatiques qui permettent de décrire les cancers et les tissus de recherche de patients à partir de leurs rapports de chirurgie et de pathologie. Plusieurs auteurs présentent des outils informatiques permettant d'extraire automatiquement le contenu des rapports médicaux des patients afin de représenter leur contenu sous un format structuré (D'Avolio et Bui, 2008; Drake *et al.*, 2007; K. Liu *et al.*, 2005). Cependant, l'extraction automatique du contenu des rapports médicaux est limitée à quelques données pathologiques précises telles que le stade, le grade et l'histologie des cancers des patients. De plus, la complexité associée au vocabulaire employé lors de la rédaction de ces rapports médicaux fait en sorte que certaines données sont difficiles à extraire ou sont incomplètes à la suite de leur extraction. Liu et ses collaborateurs (2005) expliquent que la description du stade pathologique des cancers dans les rapports de pathologie est souvent abrégée ce qui fait en sorte que les résultats d'extraction automatique sont incomplets. Pour remédier à ce problème, ces auteurs ont demandé à un expert médical⁷⁰ d'analyser les rapports médicaux des patients pour compléter les informations manquantes. D'autres auteurs ont présenté des outils informatiques permettant d'analyser les rapports médicaux des patients pour extraire manuellement leur contenu (Mohanty *et al.*, 2008; Patel *et al.*, 2007). Un des aspects intéressants de l'outil informatique présenté par Patel et ses collaborateurs (2007) est que lorsque les données médicales extraites ont été traduites dans un format structuré, ce dernier permet la création de requête pour procéder à la sélection de patients selon divers critères de sélection.

Une des principales limites associées aux outils informatiques présentés précédemment est que leurs fonctions se concentrent principalement sur l'extraction des données provenant des rapports de chirurgie et de pathologie sans toutefois permettre une analyse complète du suivi clinique des patients pour décrire leurs phénotypes cliniques. D'autres auteurs ont développé des outils informatiques permettant de visualiser la prise en charge médicale de patients diagnostiqués pour un cancer. Ces outils informatiques sont présentés dans la prochaine section.

⁷⁰ Plusieurs professionnels de la santé peuvent être considérés comme des experts médicaux incluant les archivistes médicaux, les oncologues, les pathologistes et les radiologistes.

3.3.2.2 Les outils informatiques permettant d'analyser et de visualiser la prise en charge médicale des patients

Différents auteurs ont proposé des outils informatiques permettant d'analyser et de visualiser la prise en charge médicale des patients pour être en mesure d'analyser l'évolution de leurs cancers. Rossille et ses collaborateurs (2005) ont proposé un modèle afin de visualiser la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un cancer du sein en divisant celle-ci selon différents épisodes. Chaque épisode permet de décrire l'administration de traitements et de résultats examens d'imagerie médicale dans le but de déterminer les réponses aux traitements des patientes. L'une des limites de l'outil informatique de Rossille et ses collaborateurs (2005) est l'absence d'interface graphique permettant de visualiser la prise en charge médicale des patients.

Des auteurs ont présenté des outils informatiques munis d'interfaces graphiques permettant de visualiser la prise en charge médicale de patients. Celle-ci est généralement représentée selon une ligne de temps, c'est-à-dire un graphique en deux dimensions dont l'axe des X représente une échelle de temps et dont l'axe des Y présente divers événements médicaux. Les prochains paragraphes exposent trois exemples d'outils informatiques munis d'interfaces graphiques permettant de visualiser la prise en charge médicale de patients.

Le premier exemple est l'outil informatique de Rogers et ses collaborateurs (2006). L'interface graphique de leur outil permet de résumer plusieurs aspects de la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un cancer du sein (figure 18).

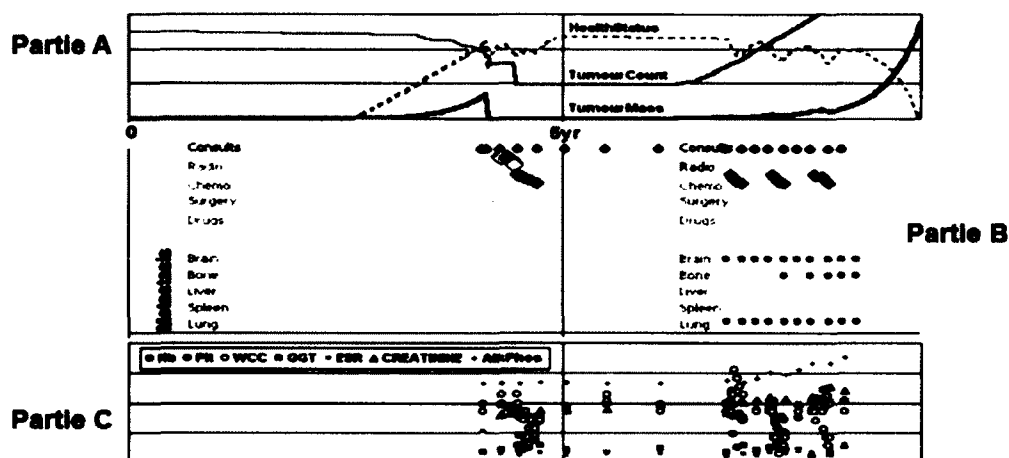


Figure 18 : La visualisation de la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un cancer du sein à partir de l'interface graphique de l'outil informatique de Rogers et ses collaborateurs (2006, p. 113)⁷¹

La partie A de la figure 18 représente sous la forme de ligne continue le statut des patientes, leurs nombres de tumeurs et la taille de ces dernières en fonction du temps. La partie B présente les nombreuses consultations médicales des patients, l'ordre de leurs traitements de chimiothérapie ainsi que la présence de métastases. Enfin, la partie C présente l'évolution des résultats de laboratoire cliniques. L'affichage de ces données médicales permet de déduire certaines informations telles que la rechute des patientes en fonction de l'évolution de la taille de leurs cancers. Par contre, le fait qu'on ne retrouve pas d'échelle de temps limite la possibilité de décrire avec exactitude les réponses aux traitements et les survies des patientes.

Contrairement aux travaux précédents, le second exemple, présenté par Hu et ses collaborateurs (2011), est un outil informatique muni d'une interface graphique qui représente la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un cancer du sein à l'aide d'une échelle de temps (figure 19).

⁷¹ Reproduit avec la permission de l'IEEE © 2006 à partir de Rogers et ses collaborateurs (2006), The CLEF Chronicle : Patient Histories derived from Electronic Health Records. Proceedings of the 22nd International Conference on Data Engineering Workshops (pp. 109). Atlanta (United States of America). IEEE Computer Society. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

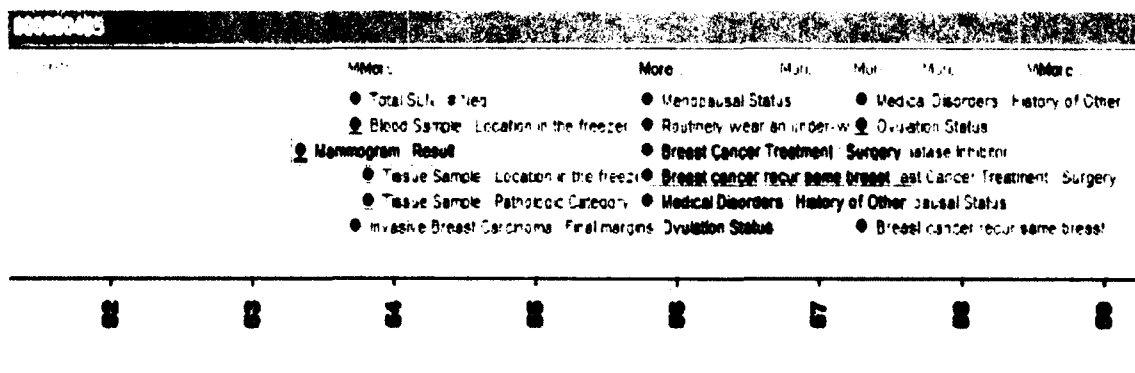


Figure 19 : La représentation de la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un cancer du sein selon l'interface graphique de l'outil informatique de Hu et ses collaborateurs (2011, p. 1015)⁷²

La partie du haut (en gris) permet d'afficher les identifiants des patientes. La partie du milieu (en blanc) permet d'observer l'ordre chronologique des événements médicaux lors de la prise en charge médicale des patientes. Cette partie permet de consulter les examens médicaux et les traitements des patientes ainsi que d'autres données médicales. La partie du bas (en bleu) représente l'âge de la patiente selon une l'échelle de temps. Cette échelle peut également afficher les dates associées aux événements de la prise en charge médicale des patientes. Une des forces des travaux de Hu et ses collaborateurs (2011) est la description de leur méthodologie afin de transformer les données médicales des patientes pour visualiser leurs prises en charge médicales. Cette visualisation repose sur trois types de données soient 1) des données statiques (c.-à-d. qui ne changent pas à travers le temps) telles que l'identifiant des patientes; 2) des données associées à des dates (p. ex. la date d'une chirurgie) et 3) des données reliées à des intervalles de temps délimités par une date de début et une date de fin telle que l'administration d'un traitement de chimiothérapie. Bien que l'outil de Hu et ses collaborateurs (2011) permet de visualiser la prise en charge médicale des patientes, ce dernier ne permet pas de rapidement évaluer les réponses aux traitements et la survie des patientes.

⁷² Reproduit avec la permission d'Elsevier © 2011 à partir de Hu et ses collaborateurs (2011). DW4TR : A Data Warehouse for Translational Research. *Journal of Biomedical Informatics*, 44(6), 1004-1019. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

Le troisième et dernier exemple est l'*Advanced Tissue Management (ATiM)* du réseau de banques de tumeurs canadien (RCBT). Ce dernier est le produit d'un effort national permettant d'entreposer des données cliniques, le consentement des patients et le suivi de leurs tissus de recherche entre les banques provinciales de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, du Manitoba, de l'Ontario et du Québec (Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), 2008). ATiM est munie d'une interface graphique sous forme de formulaire normalisé qui contient les données démographiques des patients, leurs diagnostics, les descriptions pathologiques et cliniques (c.-à-d. l'histologie, le grade et le stade pathologique) de leurs cancers ainsi que leurs traitements, leurs réponses aux traitements et leurs survies (RCBT, 2013b). La section A de la figure 20 présente l'interface graphique d'ATiM qui permet de visualiser la prise en charge médicale des patients selon une liste d'événements médicaux incluant leurs chirurgies et leurs traitements de chimiothérapies. La section B permet de consulter les détails associés à chaque événement (section B).

(B)

Date	Time	Event	Intent	Adjuvant	Chemotherapy Specific
-	-	Date of Birth	Date/Start date	15 Feb 2010	Completed Yes
01 Feb 2010	-	Treatment, Surgery (Start)	Finish Date	20 May 2010	Response Complete response
15 Feb 2010	-	Treatment, Chemotherapy (Start)	Treatment Facility	-	Number Cycles 6
20 May 2010	-	Treatment, Chemotherapy (End)	Information Source	-	Length of Cycle 0
			Protocol	Chemotherapy : P-009X-39	Completed Cycles 6
			Notes	-	

(A)

Figure 20: L'interface graphique de l'Advanced Tissue Management (ATiM) du Réseau canadien de banques de tumeurs (2013a, site consulté le 2 mars 2013) permettant de visualiser la prise en charge médicale des patients⁷³

⁷³ Reproduit avec la permission du Réseau canadien de banques de tumeurs. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

L'avantage d'ATiM est qu'il facilite le partage de données médicales entre divers chercheurs à travers le Canada. Cependant, une de ses limites est que la gestion des données médicales des patients est relayée aux chercheurs. C'est-à-dire que ces derniers ont la responsabilité de trouver les données médicales des patients au sein des systèmes informatiques de leurs centres hospitaliers pour traduire leur contenu selon les variables et les valeurs employées dans ATiM. Or, cette étape est longue et complexe ce qui limite l'utilisation de cet outil informatique.

En résumé, plusieurs outils informatiques permettant de décrire les phénotypes cliniques de patients à partir de leurs données médicales ont été présentés. Ces outils informatiques permettent soit de confirmer les diagnostics de ces patients via l'analyse de leurs rapports médicaux ou de visualiser leurs prises en charge médicales. Toutefois, aucun des outils présentés ne combine ces deux aspects. De plus, la capacité des outils à transformer le contenu de documents médicaux des patients sous un format structuré se limite souvent à quelques variables telles que les grades et les stades pathologiques des cancers des patients. D'autre part, les outils permettant de visualiser la prise en charge médicale des patients ne permettent pas de rapidement déterminer leurs réponses aux traitements et leurs survies.

3.4 Retour sur la recension des écrits

Le cancer de l'ovaire de type épithélial (COE) est une maladie complexe et il existe un réel besoin de découvrir des modifications de mécanismes de gènes pouvant devenir de nouvelles cibles thérapeutiques ou permettant de prédire les réponses aux traitements et les survies de ces patientes. Plusieurs limites sont associées aux études génomiques sur le COE dont le manque de rigueur, au niveau de la description des phénotypes cliniques des patientes. Ces limites rendent difficile la validation des résultats entre les études afin qu'un jour ces derniers puissent améliorer la prise en charge médicale de ces patientes. Toutefois, de récentes études ont démontré l'importance de l'emploi d'une description rigoureuse des phénotypes cliniques afin de valider leurs résultats avec ceux d'autres études à l'aide de réseaux de recherche. Cependant, la qualité des données disponibles dans ces réseaux de recherche est essentielle pour la validation des résultats. Pour améliorer la qualité de ces

données, une solution consiste à créer des outils informatiques permettant d'organiser les données médicales des patientes enregistrées dans les systèmes informatiques en milieu médical tant pour décrire leurs cancers et leurs tissus de recherche que pour visualiser leurs prises en charge médicales afin de décrire leurs réponses aux traitements et leurs survies.

Le prochain chapitre présente la méthodologie qui a été employée afin de développer et d'analyser l'impact des outils informatiques du présent projet de recherche sur l'interprétation de résultats génomiques.

CHAPITRE 4 : LA MÉTHODOLOGIE

Ce chapitre traite de la méthodologie du présent projet de recherche. Tout d'abord, le devis de recherche et un rappel du but du projet sont décrits. Ensuite, le contexte et les aspects méthodologiques associés sont présentés. Enfin, le déroulement et les objectifs sont exposés.

4.1 Le devis de recherche et le rappel du but du présent projet de recherche

Étant donné la nature du présent projet de recherche, il a été décidé d'employer une étude de cas instrumentale. Selon Hlady Rispal (2002, p. 78), une étude de cas instrumentale :

« fournit une nouvelle compréhension d'un phénomène donné ou affine une théorie émergente. Le cas est d'intérêt fort, mais secondaire. Son rôle est de faciliter la compréhension de quelque chose d'autre. Il fait l'objet d'une analyse contextualisée en profondeur, mais toujours en vue d'un intérêt externe ».

Creswell (2002) explique que ce type d'étude est employé afin d'apporter des précisions sur un cas précis (p. ex. une personne, un groupe spécifique, un département ou une institution) qui peuvent être généralisables. Grandy (2010) précise que l'étude de cas instrumentale ne permet pas une généralisation dans un sens statistique du terme, mais dans le but de cerner des tendances de sorte que le lecteur puisse être en mesure de voir la transférabilité des résultats vers d'autres cas.

Rappelons que le but du présent projet de recherche est de développer des outils informatiques permettant de décrire les phénotypes cliniques de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir de leurs données médicales enregistrées dans des systèmes informatiques en milieu médical. Ces outils informatiques seront utilisés dans un contexte précis afin d'évaluer leur impact sur l'interprétation de résultats provenant de la génomique fonctionnelle. Ce contexte est présenté à la prochaine section.

4.2 Le contexte du projet de recherche

Ce projet de recherche se déroule au *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)*. Plusieurs infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle en oncologie sont retrouvées au CHUS. Notamment, le CHUS est muni de systèmes informatiques incluant un *dossier de santé électronique (DSÉ)* nommé ARIANE et un *entrepôt de données cliniques (EDC)* qui porte l'acronyme CIRESSS pour *Centre Informatisé de Recherche Évaluative en Services et Soins de la Santé* (CHUS, 2012). Comme l'illustre la figure 21, le CHUS est également muni d'un *laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS)* et d'une banque de tissus associée au *Réseau de recherche sur le cancer du Québec (RRCancer)*. Les prochains paragraphes décrivent chacune de ces infrastructures.

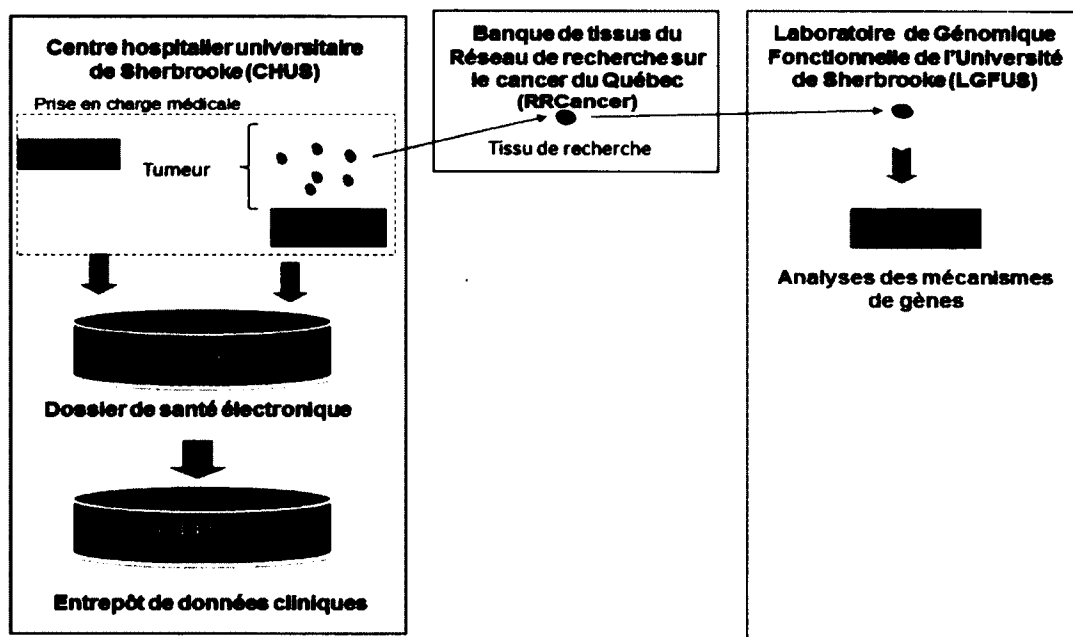


Figure 21 : Les infrastructures nécessaires à la génomique fonctionnelle en oncologie au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

4.2.1 Le laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

Le *laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS)* possède une plateforme qui permet d'analyser les mécanismes de gènes. Cette plateforme

est spécifique aux *événements d'épissage alternatif de gènes*⁷⁴, soit des mécanismes qui permettent à un gène, composé d'exons, d'être transcrit en plusieurs versions d'ARNm⁷⁵ (figure 22). Chaque version d'ARNm correspond à une combinaison d'exons pouvant être traduite en différentes protéines.

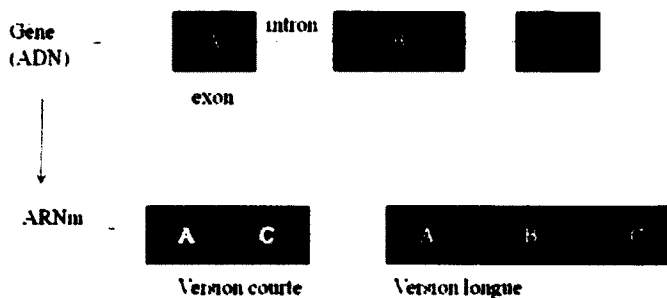


Figure 22 : Les événements d'épissage alternatif de gènes

La plateforme du LGFUS permet d'analyser des événements d'épissage alternatif de gènes à l'aide d'un ratio ($\Delta\Psi$). Ce ratio est calculé en fonction de la concentration des versions longues et des versions courtes d'ARNm de chaque gène selon l'équation suivante⁷⁶ :

$$\Delta\Psi = \frac{[\text{Version longue d'ARNm}]}{[\text{Version longue d'ARNm}] + [\text{Version courte d'ARNm}]}$$

Pour évaluer les $\Delta\Psi$ chez le cancer de l'ovaire, une étude de type cas-témoins a été entreprise et a nécessité le recrutement de patientes ayant fait don de tissus ovariens normaux⁷⁷ (c.-à-d. des patientes appartenant au groupe témoin) et des patientes ayant fait don de tissus ovariens tumoraux (c.-à-d. des patientes appartenant au groupe de cas) (LGFUS, 2012).

⁷⁴ Pour plus de détails sur les événements d'épissage alternatif de gènes, le lecteur est invité à consulter Matlin et ses collaborateurs (2005).

⁷⁵ Une définition de l'ARNm a été fournie à la page 20 de ce document.

⁷⁶ Dans la présente équation, les braquettes sont employées pour faire référence aux concentrations des différentes versions d'ARNm.

⁷⁷ Les tissus ovariens normaux sont des tissus au sein desquels on ne retrouve pas de présence du cancer de l'ovaire. Ces tissus sont généralement prélevés chez des patientes qui sont diagnostiquées pour d'autres cancers tels que le cancer de l'utérus, de l'endomètre ou des trompes de Fallope.

4.2.2 La banque d'échantillons biologiques du Réseau de recherche en cancer

La banque d'échantillons biologiques au CHUS fait partie du *Réseau de recherche en cancer (RRcancer)*. Cette banque a procédé au recrutement des patientes et à la collecte de leurs tissus de recherche pour le LGFUS. À partir d'ARIANE, une révision des dossiers médicaux des patientes a été effectuée par un membre de la banque pour enregistrer leurs données dans un fichier Microsoft Excel©. Toutefois, cette collecte présentait certaines limites. D'une part, les diagnostics des patientes n'ont pas été validés par la consultation de rapports médicaux et, d'autre part, aucune donnée concernant les suivis médicaux des patientes n'a été collectée.

En raison des limites précédentes, le présent projet de recherche s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre le LGFUS et les membres de notre équipe de recherche. Cette collaboration a pour but de développer des outils informatiques pour décrire les phénotypes cliniques des patientes recrutées à partir des systèmes informatiques au CHUS. Une description de ces systèmes informatiques est présentée à la section suivante.

4.2.3 Les systèmes informatiques au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Les systèmes informatiques au CHUS incluent ARIANE, un dossier de santé électronique (DSÉ), et CIRESS un entrepôt de données cliniques (EDC). Depuis 2001, ARIANE recueille les données générées par les soins et services médicaux des hôpitaux Fleurimont et Hotel-Dieu. Pour des fins analytiques, toutes les 24 heures les données d'ARIANE sont dénominalisées⁷⁸ et transférées dans CIRESSS (Grant *et al.*, 2006). CIRESSS a été développé par *Sand Technologies* et est opérationnel depuis 2004. Le développement de CIRESSS fait partie d'un projet de collaboration entre le Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et trois autres centres hospitaliers universitaires du Québec (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et Régie de l'assurance maladie du Québec, 2009). CIRESSS permet de représenter les données médicales des patients en fonction de différentes dimensions d'analyses telles que leurs caractéristiques

⁷⁸ Selon le *Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (2004, site consulté le 2013-05-15)*, une donnée dénominalisée permet de retracer une personne au moyen d'un code qui l'identifie.

démographiques, leurs visites, leurs diagnostics, leurs requêtes médicales et leurs résultats.

Le contexte du présent projet de recherche étant décrit, la prochaine section présente les aspects méthodologiques associés à ce dernier.

4.3 Les aspects méthodologiques associés au contexte du projet de recherche

Les sections qui suivent présentent divers aspects méthodologiques associés au contexte du présent projet de recherche. Ces aspects incluent la population ciblée, le recrutement des patientes, la taille de l'échantillon, la collecte des données médicales et les considérations éthiques.

4.3.1 La population ciblée

La population ciblée est constituée de femmes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire présentant une histologie épithéliale séreuse.

4.3.2 Le recrutement des patientes

Les patientes ont été recrutées par volontariat entre les années 2000 à 2009. Ce recrutement a donc été effectué avant l'élaboration du présent projet de recherche. Les patientes ont été informées par leur gynéco-oncologue de l'existence du projet de recherche du LGFUS. Si elles acceptaient d'y participer, un membre de la banque d'échantillons biologiques au CHUS recueille leur consentement, d'une part, pour la collecte de tissus de recherche lors de leurs chirurgies et, d'autre part, pour explorer leurs dossiers médicaux.

4.3.3 La taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon repose sur le recrutement par volontariat qui est décrit précédemment. Au total, 106 patientes ont été recrutées. Parmi ces patientes, 41 ont fait don de tissus ovariens normaux et font partie du groupe témoin. À l'opposé, 65 patientes ont fait don de tissus ovariens tumoraux et font partie du groupe de cas.

4.3.4 La collecte des données médicales

Pour procéder à la collecte des données médicales des patientes, le LGFUS a fourni leurs numéros de dossier d'ARIANE. À partir de ces numéros, une requête a été formulée à l'INFO-CENTRE (c.-à-d. les archives médicales du CHUS) afin d'obtenir pour chaque patiente toutes leurs données médicales enregistrées dans CIRESSS partant de leur premier événement médical jusqu'au 1er septembre 2010. Advenant l'absence de certaines données dans CIRESSS, une collecte a été effectuée dans ARIANE avec la collaboration de l'INFO-CENTRE.

4.3.5 Les considérations éthiques

Concernant les considérations éthiques, il est important de préciser que le LGFUS (voir annexe 2) et notre équipe de recherche (voir annexe 3) ont obtenu les approbations du comité d'éthique du CHUS afin de procéder à la collecte de tissus de recherche et pour explorer les dossiers médicaux des patientes. Les données médicales ont été conservées dans une base de données dont l'accès est sécurisé par l'emploi de nom d'utilisateur et de mot de passe. De plus, des mesures ont été prises afin de s'assurer qu'aucune donnée nominative ne soit divulguée aux membres de notre équipe et aux membres du LGFUS. Toutefois, deux individus soit Vincent Normandeau-Babin (étudiant à la maîtrise) et le Dr Hanad Nwilati (pathologiste du LGFUS) ont obtenu l'approbation de la direction des services professionnels du CHUS pour avoir accès aux dossiers médicaux des patientes afin d'assurer la correspondance entre les identifiants de recherche des patientes et leurs données médicales (voir annexe 4).

4.4 Le déroulement et les objectifs du projet de recherche

Le déroulement de ce projet de recherche suit la séquence des objectifs qui ont été déterminés en fonction du devis de recherche et du contexte exposés précédemment. Il a été décidé d'entreprendre quatre objectifs distincts. Précisons que les objectifs 1 et 2 servent d'assise à la réalisation des objectifs 3 et 4.

L'objectif 1 permet de créer un modèle conceptuel pour établir les variables à l'étude qui permettront de décrire les phénotypes cliniques de patientes diagnostiquées pour un COE. L'objectif 2 a pour but de développer deux instruments de mesure sous la forme d'outils informatiques, en fonction du modèle conceptuel de l'objectif 1, pour décrire les phénotypes cliniques de patientes à partir de leurs données médicales enregistrées dans un EDC. L'objectif 3 consiste à utiliser les outils informatiques de l'objectif 2 au CHUS pour sélectionner les patientes recrutées pour le LGFUS en fonction de leurs phénotypes cliniques. L'objectif 4 consiste à réanalyser les résultats d'une étude génomique publiée en 2009 par le LGFUS en regroupant les patientes selon leurs phénotypes cliniques à la suite de la sélection des patientes lors de l'objectif 3.

Un résumé des étapes employées pour réaliser ces objectifs se trouve au tableau 13.

Tableau 13 : Les étapes employées pour réaliser les objectifs de ce projet de recherche

Objectifs	Sources de données	Étapes
<p>Objectif 1 :</p> <p>À la suite de l'analyse approfondie des plus récentes pratiques exemplaires dans le domaine de l'oncologie médicale, créer un modèle conceptuel permettant de décrire les phénotypes des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial.</p>	<p>Écrits :</p> <p>Adaptation du modèle conceptuel de Scheuermann et ses collaborateurs (2009)</p> <p>Directives cliniques pour la prise en charge médicale du cancer de l'ovaire de type épithélial</p> <p>Références médicales sur le cancer de l'ovaire de type épithélial</p> <p>Articles scientifiques spécifiques à la prise en charge médicale du cancer de l'ovaire de type épithélial</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Établir des variables et des valeurs pour décrire les phénotypes cliniques de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir de références médicales, d'organismes reconnus et d'articles scientifiques qui ont été présentés dans la recension des écrits. 2. Organiser les variables et les valeurs en fonction des phases de la prise en charge médicale des patientes. 3. Spécifier les références des variables et des valeurs choisies.
<p>Objectif 2 :</p> <p>D'après le modèle conceptuel de l'objectif 1, développer des outils informatiques pour décrire les phénotypes cliniques des patientes à partir des données médicales d'un entrepôt de données cliniques</p>	<p>Écrits :</p> <p>Articles scientifiques portant sur le développement d'outils informatiques permettant la gestion de données médicales</p> <p>Experts :</p> <p>Recommandation d'un pathologiste</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Établir les besoins associés au développement d'outils informatiques pour permettre la description des phénotypes cliniques des patientes pour la génomique fonctionnelle à partir des écrits présentés dans la recension des écrits. 2. En fonction des besoins établis et des variables du modèle conceptuel de l'objectif 1, développer deux outils informatiques soit le <i>Master Specimen File (MSF)</i> et <i>Clinical Response Database (CRD)</i> afin de décrire les phénotypes cliniques de patientes à partir de données médicales provenant d'un <i>entrepôt de données clinique</i>. 3. Décrire les fonctions et les architectures des outils informatiques développés.

Tableau 13 : Les étapes employées pour réaliser les objectifs de ce projet de recherche (suite)

Objectifs	Sources de données	Étapes
<p>Objectif 3 : Utiliser les outils informatiques développés pour sélectionner des patientes en fonction de leurs phénotypes cliniques au CHUS</p>	<p>Données médicales : Provenant des patientes recrutées pour le LGFUS et enregistrées dans CIRESSS et ARIANE au CHUS</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effectuer la recherche des variables du modèle conceptuel de l'objectif 1 au sein de CIRESSS (et d'ARIANE si nécessaire) et déterminer leurs disponibilités, leurs formats et leurs sources. 2. Organiser et transformer les formats des variables disponibles, lors de l'étape 2, à l'aide du MSF et du CRD, afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes. 3. Établir des critères de sélection afin de déterminer les patientes qui ont des phénotypes cliniques qui correspondent aux besoins du LGFUS. 4. Sélectionner, à l'aide du MSF et du CRD, les patientes recrutées pour le LGFUS dont les phénotypes cliniques correspondent aux critères de sélection établis.
<p>Objectif 4 : Procéder à la réanalyse des résultats d'une étude génomique</p>	<p>Données médicales : En fonction des données du MSF et du CRD.</p> <p>Données génomiques : Provenant d'une étude publiée en 2009 par le LFGUS dont le but était de comparer les ratios des événements d'épissage alternatif des gènes ($\Delta\Psi$) entre un groupe témoin et un groupe de cas.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. À partir de la sélection des patientes de l'objectif 3, effectuer un nouveau regroupement des patientes de l'étude de Venables et ses collaborateurs (2009). 2. Comparer l'écart entre les moyennes de $\Delta\Psi$ des groupes de patientes selon l'ancien et le nouveau regroupement des patientes. <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Advenant une augmentation de l'écart entre les moyennes lors du nouveau regroupement, comparer les moyennes de $\Delta\Psi$ entre les patientes sélectionnées et non sélectionnées à l'aide d'un Test de Student. 3. Comparer les moyennes de $\Delta\Psi$ considérées comme statistiquement significatives lors du nouveau et de l'ancien regroupement à l'aide d'un test de Student. <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Advenant la découverte de nouveaux gènes dont la moyenne de $\Delta\Psi$ est statistiquement significative uniquement à la suite du nouveau regroupement des patientes, effectuer des analyses bio-informatiques pour déterminer si la différence entre les séquences des versions courtes et longues des ARNm de ces gènes présente de possibles gains ou des pertes de fonctions biologiques.

Les étapes associées aux objectifs du tableau précédent sont plus amplement décrites dans les prochaines sections.

4.2.1 Objectif 1 : Créer un modèle conceptuel permettant de décrire les phénotypes des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial.

Le modèle conceptuel proposé inclut trois aspects soit la description des patientes, la description de leurs tissus de recherche et la notion du temps. Pour décrire les phénotypes cliniques des patientes selon ces trois aspects, des variables⁷⁹ et des valeurs ont été sélectionnées à partir de références qui ont été présentées dans la recension des écrits. Ces variables et valeurs ont ensuite été organisées selon différentes phases des prises en charge médicales des patientes. Ces phases comprennent : 1) l'*Élaboration du diagnostic*; 2) la *Confirmation du diagnostic*; 3) les *Traitements*; 4) les *Réponses aux traitements* et 5) la *Survie* (figure 23).

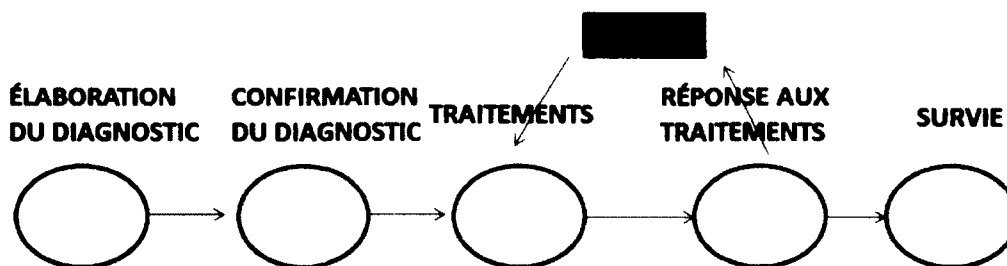


Figure 23: Les phases de la prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial incluses dans le modèle conceptuel proposé

Ces phases ont été choisies, car elles comprennent les interventions de médecins spécialistes en oncologie ayant pour but d'élaborer et de confirmer les diagnostics des patientes afin de leur administrer des traitements pour améliorer leurs survies. De plus, ces phases reposent sur le modèle conceptuel de Scheuermann et ses collaborateurs (2009) et sur les directives cliniques canadiennes et américaines pour le cancer l'ovaire de type épithélial. Les phases de la prise en charge médicale des patientes, les variables, les valeurs et les références du modèle conceptuel proposé sont décrites dans le tableau 14.

⁷⁹ Certaines variables du modèle conceptuel sont des dates ou des documents médicaux et n'ont pas de valeur associée, cependant leurs formats sont décrits.

Tableau 14 : Les phases de la prise en charge médicale des patientes, les variables, les valeurs et les références du modèle conceptuel proposé

Phases	Variables ⁸⁰	Valeurs	Références		
Élaboration du diagnostic	Types d'examens d'imagerie médicale	Liste de valeurs: <i>CT-Scan (tomo axiale), IRM, échographie ou TEP</i>	(Dodge <i>et al.</i> , 2011; NCI, 2012f; NCCN, 2013; OMS, 2008a; Prefontaine et Walker-Dilks, 2009)		
	Examens d'imagerie médicale	Texte libre			
	Dates des examens d'imagerie médicale	Date (aaaa-mm-jj)			
	Type de marqueurs tumoraux	Liste de valeurs: CA-125			
	Résultats des marqueurs tumoraux	Valeur numérique			
	Dates des résultats des marqueurs tumoraux	Date (aaaa-mm-jj)			
Confirmation du diagnostic	Description des cancers	Rapports de pathologie	Texte libre	(ACS, 2011h; NCI, 2012n; NCCN, 2013).	
		Types de diagnostic	Liste de valeurs: <i>Cancer ou prophylactique</i>	(Wikipédia l'encyclopédie libre, 2012b)	
		Sites anatomiques	Liste de valeurs: Liste des organes du corps humain	(Wikipédia l'encyclopédie libre, 2012b)	
		Degrés de malignité	Liste de valeurs: <i>Tumeur bénigne, tumeur à évolution incertaine (borderline), tumeur maligne, tissu normal ou autre (prophylactique)</i>	(ACS, 2011j; NCI, 2012o)	
		Histologies	Liste de valeurs: <i>Épithéliale (séreuse, mucineuse, endométrioïde ou à cellules claires), mixte de Brenner ou indifférenciée</i>	(ACS, 2011j; NCI, 2012a).	
	Description des tissus de recherche	Stades pathologiques	TNM	Liste de valeurs: <i>Tx, T1, T1a, T1b, T1c, T2, T2a, T2b, T2c, T3, T3a, T3b, T3c; Nx, N0, N1; Mx, M0, M1;</i>	(ACS, 2011c; NCI, 2012i; NCCN, 2013)
			FIGO	Liste de valeurs: <i>I (A,B ou C), II (A,B ou C), III (A,B ou C) ou IV</i>	(ACS, 2011c)
		Sites anatomiques	Liste de valeurs: Liste des organes du corps humain	(Wikipédia l'encyclopédie libre, 2012b)	
		Degrés de malignité	Liste de valeurs: <i>Tumeur bénigne, tumeur à évolution incertaine (borderline), tumeur maligne, tissu normal ou autre (prophylactique)</i>	(ACS, 2011j; NCI, 2012o)	
		Histologies	Liste de valeurs: <i>Épithéliale (séreuse, mucineuse, endométrioïde ou à cellules claires), mixte de Brenner ou indifférenciée</i>	(ACS, 2011j; NCI, 2012a).	

Légende : CT Scan : tomographie axiale; IRM : Imagerie par résonance magnétique; TEP : Tomographie par émission de positons; CA-125 : carbohydre antigen 125, cm : centimètre

⁸⁰ Certaines variables du modèle conceptuel sont des dates ou des documents médicaux. Ces variables n'ont pas de valeur associée, cependant leur format est décrit.

Tableau 14 : Les phases de la prise en charge médicale des patientes, les variables, les valeurs et les références du modèle conceptuel proposé (suite)

Phases		Variables ⁸¹	Valeurs	Références	
Confirmation du diagnostic	Description des tissus de recherche	Grades	FIGO	Liste de valeurs: <i>Non déterminé, 1, 2 ou 3</i>	(ACS, 2011c; NCCN, 2013)
			Silverberg	Liste de valeurs: <i>Non déterminé, 1, 2 ou 3</i>	(Sato <i>et al.</i> , 2003; Silverberg, 2000)
			Images miroirs	Image(s) sous format numérique	
			Pourcentages de cellules tumorales	Liste de valeurs: <i>< 25 %, 25-50%, 50-75%, >75 %</i>	(Betsou <i>et al.</i> , 2009; Grizzle <i>et al.</i> , 2008; Mueller <i>et al.</i> , 2004)
			Pourcentages de cellules épithéliales	Liste de valeurs: <i>< 25 %, 25-50%, 50-75%, >75 %</i>	
		Indice de qualité moléculaire	À déterminer avec les chercheurs en génomique fonctionnelle		
Traitements et réponse aux traitements	Traitements néoadjuvants	Type de traitement	Liste de valeurs: <i>Chimiothérapie</i>	(ACS, 2011d; NCI, 2012n; NCCN, 2013).	
		Dates des traitements	Date (aaaa-mm-jj)		
		Agents de chimiothérapie	Liste de valeurs: <i>Altretamine, Capecitabine, Carboplatine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Docetaxel, Doxorubicine, Etoposide, Gemcitabine, Ifosfamide, Irinotecane, Melphalan, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinorelbine</i>	(NCI, 2012d; NCCN, 2013; OMS, 2008c)	
	Chirurgie	Type de la chirurgie	Liste de valeurs: <i>Salpingo-ovariectomie</i>		
		Date de la chirurgie	Date (aaaa-mm-jj)	(ACS, 2011e; NCI, 2012n; NCCN, 2013)	
		Rapports de la chirurgie	Texte libre		
		Âges des patientes	Valeur numérique	(Moore <i>et al.</i> , 2004; Uyar <i>et al.</i> , 2005)	
		Statuts des chirurgies	Liste de valeurs: <i>0 cm, < 1 cm, 1-2 cm, >2 cm</i>	(ACS, 2011e; NCI, 2012k)	
		Types d'examens d'imagerie médicale	Liste de valeurs: <i>CT-Scan (tomo axiale), IRM, échographie ou TEP</i>		
		Examens d'imagerie médicale	Texte libre		
		Dates des examens d'imagerie médicale	Date (aaaa-mm-jj)		
		Type de marqueurs tumoraux	Liste de valeurs: <i>CA-125</i>	(ACS, 2011g; Dodge <i>et al.</i> , 2011; Eisenhauer <i>et al.</i> , 2009; NCI, 2012g; NCCN, 2013; OMS, 2008a; Prefontaine et Walker-Dilks, 2009)	
		Résultats des marqueurs tumoraux	Texte libre ou valeur numérique		
Dates des résultats des marqueurs tumoraux	Date (aaaa-mm-jj)				

Légende : CT Scan : tomographie axiale; IRM : Imagerie par résonance magnétique; TEP : Tomographie par émission de positons; CA-125 : carbohydre antigen 125, cm : centimètre

⁸¹ Certaines variables du modèle conceptuel sont des dates ou des documents médicaux. Ces variables n'ont pas de valeur associée, cependant leur format est décrit.

Tableau 14 : Les phases de la prise en charge médicale des patientes, les variables, les valeurs et les références du modèle conceptuel proposé (suite)

Phases	Variables ⁸²	Valeurs	Références
Traitements et réponse aux traitements	Traitements adjuvants	Type de traitement	Liste de valeurs: <i>Chimiothérapie</i>
		Dates des traitements	Date (aaaa-mm-jj)
		Agents de chimiothérapie	Liste de valeurs: <i>Altretamine, Capecitabine, Carboplatine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Docetaxel, Doxorubicine, Etoposide, Gemcitabine, Ifosfamide, Irinotecane, Melphalan, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinorelbine</i>
		Types d'examens d'imagerie médicale	Liste de valeurs: <i>CT-Scan (tomo axiale), IRM, échographie ou TEP</i>
		Examens d'imagerie médicale	Texte libre
		Dates des examens d'imagerie médicale	Date (aaaa-mm-jj)
		Type de marqueurs tumoraux	Liste de valeurs: <i>CA-125</i>
		Résultats des marqueurs tumoraux	Texte libre ou valeur numérique
		Dates des résultats des marqueurs tumoraux	Date (aaaa-mm-jj)
		Types de réponse	Liste de valeurs: <i>Réponse complète, réponse partielle, progression de la taille du cancer ou stabilisation de la taille du cancer</i>
		Survies sans maladie	Valeur numérique (en mois)
Survie	Dates des derniers suivis médicaux	Date (aaaa-mm-jj)	
	Dates de décès	Date (aaaa-mm-jj)	
	Causes de décès	Liste de valeurs: <i>Reliée au cancer de l'ovaire ou non liée au cancer de l'ovaire</i>	
	Survies globales	Valeur numérique (en mois)	

Légende : CT Scan : tomographie axiale; IRM : Imagerie par résonance magnétique; TEP : Tomographie par émission de positons; CA-125 : carbohydre antigen 125, cm : centimètre

⁸² Certaines variables du modèle conceptuel sont des dates ou des documents médicaux. Ces variables n'ont pas de valeur associée, cependant leur format est décrit.

L'établissement de ces variables et valeurs est à l'origine du développement d'outils informatiques qui sont présentés à la prochaine section.

4.2.2 Objectif 2 : Développer des outils informatiques pour décrire les phénotypes cliniques de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir des données médicales d'un entrepôt de données cliniques

La recension des écrits présentée au chapitre précédent (section 3.3) a permis de déterminer trois besoins nécessaires pour développer des outils informatiques afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes. Le premier besoin est relié à la capacité des chercheurs en génomique fonctionnelle à sélectionner les patientes dont les phénotypes cliniques correspondent à leurs critères de sélection. Le second besoin concerne le rôle d'un expert médical⁸³ afin d'extraire et d'analyser le contenu de rapports médicaux (c.-à-d. les rapports de chirurgie et de pathologie). Ce besoin est essentiel pour confirmer les diagnostics des patientes et pour déterminer si leurs tissus de recherche sont admissibles pour une étude génomique. Enfin, le troisième besoin réfère à la nécessité de visualiser et d'analyser la prise en charge médicale des patientes afin de déterminer leurs réponses aux traitements et leurs survies.

Pour répondre à ces trois besoins, le *Master Specimen File* (MSF) et le *Clinical Response Database* (CRD) ont été développés. Ces outils informatiques sont complémentaires, car ils décrivent les phénotypes cliniques des patientes en fonction des différentes phases du modèle conceptuel de l'objectif 1. Plus précisément, le MSF a été développé pour confirmer les diagnostics des patientes et pour décrire leurs tissus de recherche à partir des variables et des valeurs de la phase *Confirmation du diagnostic*. Le CRD permet de visualiser et d'analyser les variables des autres phases du modèle (c.-à-d. les phases *Élaboration du diagnostic*, *Traitements*, *Réponses aux traitements* et *Survie*) afin de déterminer l'ordre des traitements, les réponses aux traitements et les survies des patientes (figure 24).

⁸³ À titre de rappel, plusieurs professionnels de la santé peuvent être considérés comme des experts médicaux incluant les archivistes médicaux, les oncologues, les pathologistes et les radiologistes.

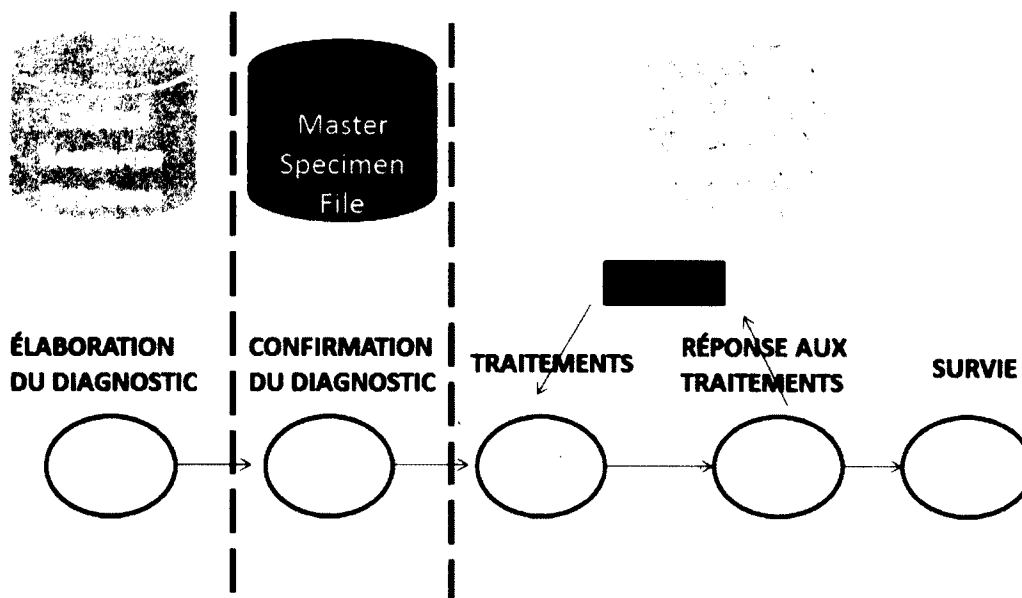


Figure 24 : Le développement du Master Specimen File et le Clinical Response Database à partir du modèle conceptuel proposé

Les prochains paragraphes présentent les fonctions et les architectures informatiques du MSF et du CRD.

4.2.2.1 Le Master Specimen File

Les principales fonctions du MSF sont de confirmer les diagnostics des patientes et de décrire leurs tissus de recherche. Pour se faire, le MSF regroupe les rapports de chirurgie et de pathologies ainsi que les photographies des images miroirs de chaque patiente afin qu'un expert médical puisse les analyser. Lorsqu'une patiente est recrutée pour une étude en génomique fonctionnelle, deux types de tissus sont prélevés. Le premier type de tissu nommé image miroir est analysé en pathologie pour décrire les cancers des patientes. Le second se nomme tissu de recherche et ces derniers sont entreposés dans des banques d'échantillons biologiques. Lorsque les diagnostics des patientes ont été confirmés et que leurs tissus de recherche ont été décrits, le MSF permet de créer des requêtes pour sélectionner les patientes dont les phénotypes cliniques correspondent à des critères de sélection préalablement établis.

L'architecture informatique du MSF est composée d'une base de données Microsoft © SQL et de deux interfaces graphiques programmées en *ASP.NET* (figure 25). Les interfaces graphiques du MSF ont été conçues à partir de la plateforme informatique PIERCE⁸⁴. Les prochains paragraphes exposent ces différentes composantes.

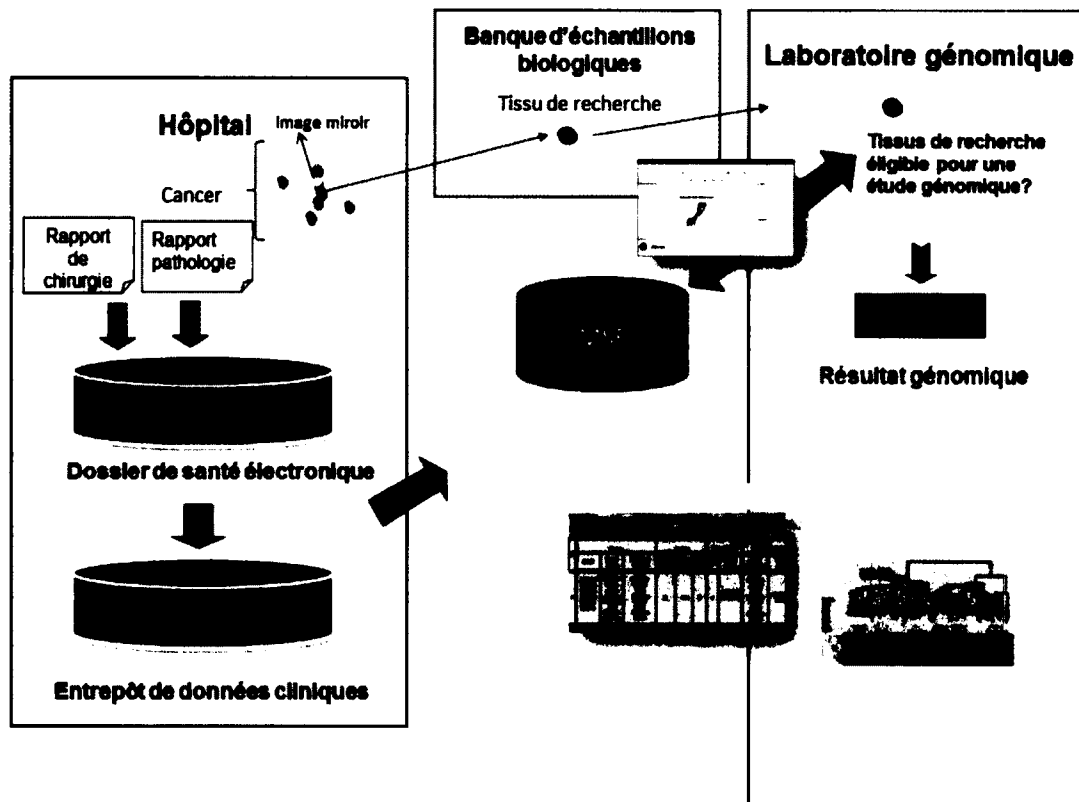


Figure 25 : L'architecture informatique et du Master Specimen File

La base de données du MSF contient les variables et les valeurs de la phase *Confirmation du diagnostic* du modèle conceptuel de l'objectif 1. Ces variables et ces valeurs sont présentées au tableau 15 et ont été validées par un pathologiste.

⁸⁴ Pour plus de renseignements concernant la plateforme PIERCE, le lecteur est invité à consulter Bensaber et ses collaborateurs (2000).

Tableau 15 : Les variables et les valeurs de la base de données du Master Specimen File

	Variables	Valeurs		
Patiente	Identifiant	Caractères alphanumériques		
	Rapports de chirurgie*	Textes libres		
	Rapports de pathologie	Textes libres		
	Description du cancer	Types de diagnostic	Liste de valeurs: <i>Cancer ou prophylactique</i>	
		Degrés de malignité	Liste de valeurs: <i>Tumeur bénigne, tumeur à évolution incertaine, tumeur maligne, tissu normal ou autre (prophylactique)</i>	
		Sites anatomiques	Liste de valeurs: <i>Colon, ovaire, poumon, utérus, trompes de Fallope, etc.</i>	
		Histologies	Liste de valeurs: <i>Épithéliale séreuse, épithéliale mucineuse, épithéliale endométriôïde, épithéliale à cellules claires, épithéliale mixte, de Brenner ou indifférenciée</i>	
		Stades pathologiques	FIGO	Liste de valeurs: <i>I, IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC ou IV</i>
			TNM	Liste de valeurs: T : <i>Tx, T0, Tis, T1, T2, T3 ou T4</i> N : <i>Nx, N0 ou N1</i> M : <i>Mx, M0 ou M1</i>
	Description du tissu de recherche	Identifiant	Caractères alphanumériques	
		Degrés de malignité	Liste de valeurs: <i>Tumeur bénigne, tumeur à évolution incertaine, tumeur maligne, tissu normal ou autre (prophylactique)</i>	
		Sites anatomiques	Liste de valeurs: <i>Colon, ovaire, poumon, utérus, trompes de Fallope, etc.</i>	
		Histologies	Liste de valeurs: <i>Épithéliale séreuse, épithéliale mucineuse, épithéliale endométriôïde, épithéliale à cellules claires, épithéliale mixte, de Brenner ou indifférenciée</i>	
		Grades	FIGO	Liste de valeurs: <i>Non déterminé, 1, 2 ou 3</i>
			Silverberg	Liste de valeurs: <i>Non déterminé, 1, 2 ou 3</i>
		Images miroirs	Image(s) sous format numérique	
Pourcentages de cellules tumorales		Liste de valeurs: <i>0-25%, 25-50%, 50-75% ou >75 %</i>		
Pourcentages de cellules épithéliales	Liste de valeurs: <i>0-25%, 25-50%, 50-75% ou >75 %</i>			
Indices de qualité moléculaire	A déterminer avec l'équipe de recherche en génomique fonctionnelle			

* Les rapports de chirurgie ne font partie de la phase Confirmation du diagnostic, mais ils sont inclus dans le MSF.

Les variables du MSF sont divisées en deux catégories soit, d'une part, pour confirmer les diagnostics des patientes en décrivant leurs cancers de l'ovaire et, d'autre part, pour décrire leurs tissus de recherche. Les diagnostics des patientes sont confirmés à partir de la description du degré de malignité, du site anatomique, de l'histologie et du stade pathologique de leur cancer. La description des tissus de recherche se fait en fonction de variables supplémentaires incluant leurs grades, leurs pourcentages de cellules tumorales et épithéliales ainsi qu'en fonction de leurs qualités moléculaires.

Le MSF possède deux interfaces graphiques distinctes. La première interface graphique permet de confirmer les diagnostics des patientes et de décrire leurs tissus de recherche.

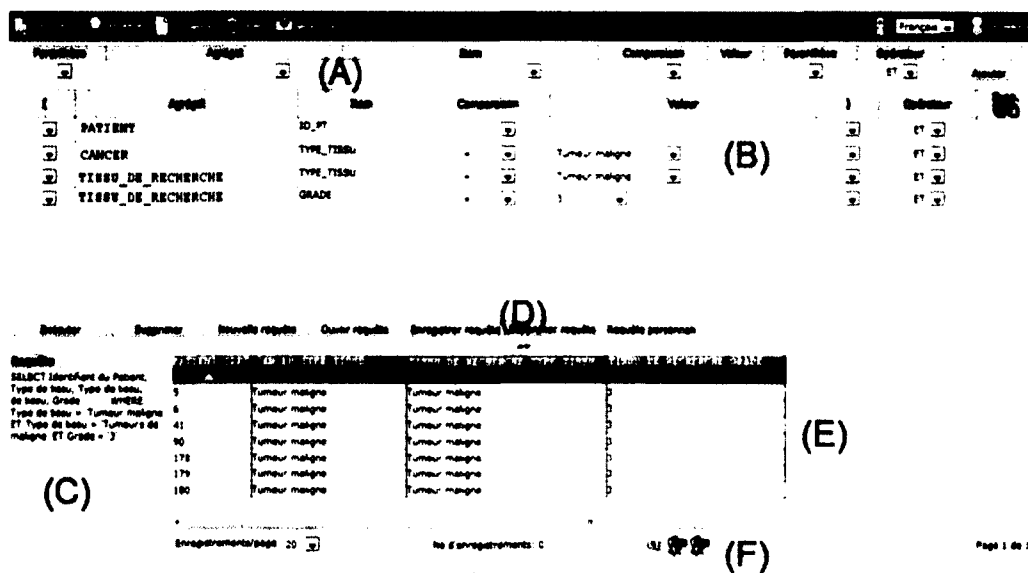


Figure 27 : La sélection des patientes selon leurs phénotypes cliniques à l'aide de l'interface graphique du Master Specimen File

Pour effectuer une requête à partir de l'interface graphique du MSF, il faut d'abord sélectionner les variables associées aux critères de sélection désirés (partie A). Ensuite, pour les variables précédemment choisies, la partie B permet de leur associer des valeurs par l'intermédiaire d'opérateurs logiques (p. ex. =, < ou >). La requête qui a été créée est affichée en détail dans la partie C. Cette requête peut aussi être enregistrée (partie D) afin d'être consultée ultérieurement. Dans l'exemple de la figure 27, les valeurs et les variables choisies ciblent des patientes dont les tissus de recherche proviennent de tumeurs malignes et qui présentent un grade d'une valeur égale à trois. Les résultats de cette requête sont affichés à la partie E et peuvent être exportés sous format Microsoft Excel © (partie F).

Une fois que la sélection des patientes par le MSF a été effectuée, la description de leurs phénotypes cliniques est complétée à l'aide du *Clinical Response Database*. Ce dernier est présenté dans la prochaine section.

4.2.2.2 Le Clinical Response Database

La principale fonction du CRD est de représenter la prise en charge médicale des patientes. À partir de cette représentation, un expert médical (p. ex. un archiviste médical, un oncologue ou un pathologiste) est en mesure de déterminer l'ordre des traitements, les réponses aux traitements et la survie des patientes qui ont été préalablement sélectionnées à l'aide du MSF.

Le CRD a été construit à partir d'une base de données Microsoft SQL© et d'une interface graphique intégrée au logiciel Microsoft Excel © (figure 28). Les prochains paragraphes exposent ces composantes.

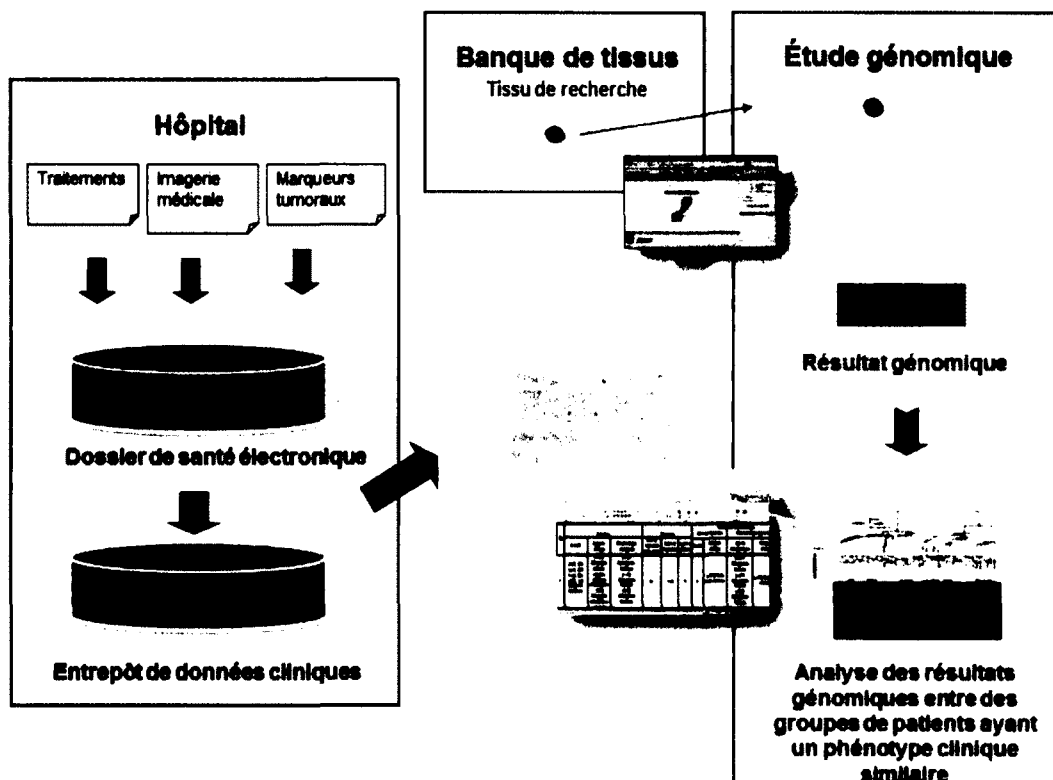


Figure 28 : L'architecture informatique du Clinical Response Database

La base de données du CRD a été développée à partir des variables et valeurs des phases *Élaboration du diagnostic*, *Traitements*, *Réponses aux traitements* et *Survie* du modèle

conceptuel de l'objectif 1. Ces variables et valeurs ont été validées par un pathologiste et sont présentées au tableau 16.

Tableau 16 : Les variables et les valeurs de la base de données du Clinical Response Database

		Variables	Valeurs
Élaboration du diagnostic		Identifiant de la patiente	Caractères alphanumériques
		Types d'examens d'imagerie médicale	Liste de valeurs: <i>CT-Scan (tomo axiale), IRM, échographie ou TEP</i>
		Examens d'imagerie médicale	Textes libres
		Dates des examens d'imagerie médicale	Repères temporels calculés en fonction des dates des examens d'imagerie médicale et des dates des chirurgies des patientes [XaXmXj]
		Type de marqueurs tumoraux	Liste de valeurs: <i>CA-125</i>
		Résultats des marqueurs tumoraux	Valeurs numériques
		Dates des résultats des marqueurs tumoraux	Repères temporels calculés en fonction des dates des résultats de marqueurs tumoraux et des dates des chirurgies des patientes [XaXmXj]
Traitements et réponse aux traitements	Traitements néoadjuvants	Type de traitement	Liste de valeurs: <i>Chimiothérapie</i>
		Dates des traitements	Repères temporels calculés en fonction des dates des traitements et des dates des chirurgies des patientes [XaXmXj]
		Agents de chimiothérapie	Liste de valeurs: <i>Altretamine, Capecitabine, Carboplatine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Docetaxel, Doxorubicine, Etoposide, Gemcitabine, Ifosfamide, Irinotecane, Melphalan, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinorelbine</i>
	Suivi médical de la chirurgie	Type de la chirurgie	Liste de valeurs: <i>Salpingo-ovariectomie</i>
		Date de la chirurgie	Repères temporels fixés à [0a0m0j]
		Rapports de la chirurgie	Textes libres
		Âges des patientes	Valeurs numériques
		Statuts des chirurgies	Liste de valeurs: <i>0 cm < 1 cm, 1-2 cm, > 2 cm</i>
		Types d'examens d'imagerie médicale	Liste de valeurs: <i>CT-Scan (tomo axiale), IRM, échographie ou TEP</i>
		Examens d'imagerie médicale	Textes libres
		Dates des examens d'imagerie médicale	Repère temporel calculé en fonction de la date des examens d'imagerie médicale et de la date de la chirurgie [XaXmXj]
		Type de marqueurs tumoraux	Liste de valeurs: <i>CA-125</i>
		Résultats des marqueurs tumoraux	Valeurs numériques (U/ml)
		Dates des résultats des marqueurs tumoraux	Repères temporels calculés en fonction des dates des résultats de marqueurs tumoraux et des dates des chirurgies des patientes [XaXmXj]

Légende : CT Scan : tomographie axiale; IRM : Imagerie par résonance magnétique; TEP : Tomographie par émission de positrons; CA-125 : carbohydre antigen 125, cm : centimètre

Tableau 16 : Les variables et les valeurs de la base de données du Clinical Response Database (suite).

		Variables	Valeurs
Traitements et réponse aux traitements	Traitements adjuvants	Type de traitement	Liste de valeurs: <i>Chimiothérapie</i>
		Dates des traitements	Repères temporels calculés en fonction des dates des traitements et des dates des chirurgies des patientes [XaXmXj]
		Agents de chimiothérapie	Liste de valeurs: <i>Altretamine, Capecitabine, Carboplatine, Cisplatine, Cyclophosphamide, Docetaxel, Doxorubicine, Etoposide, Gemcitabine, Ifosfamide, Irinotecane, Melphalan, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinorelbine</i>
		Types d'examens d'imagerie médicale	Liste de valeurs: <i>CT-Scan (tomo axiale), IRM, échographie ou TEP</i>
		Examens d'imagerie médicale	Texte libre
		Dates des examens d'imagerie médicale	Repères temporels calculés en fonction des dates des examens d'imagerie médicale et des dates des chirurgies des patientes [XaXmXj]
		Type de marqueurs tumoraux	Liste de valeurs: <i>CA-125</i>
		Résultats des marqueurs tumoraux	Valeur numérique
		Dates des résultats des marqueurs tumoraux	Repères temporels calculés en fonction des dates des résultats de marqueurs tumoraux et des dates des chirurgies des patientes [XaXmXj]
		Types de réponse	Liste de valeurs: <i>Réponse complète, réponse partielle, progression de la taille du cancer ou stabilisation de la taille du cancer</i>
		Survies sans maladie	Valeurs numériques (en mois)
Survie	Dates des derniers suivis médicaux	Repère temporel calculé en fonction de la date du dernier suivi médical et de la date de la chirurgie [XaXmXj]	
	Dates de décès	Repère temporel calculé en fonction de la date du décès de la patiente et de la date de la chirurgie [XaXmXj]	
	Causes de décès	Liste de valeurs: <i>Reliée au cancer de l'ovaire ou non liée au cancer de l'ovaire</i>	
	Survies globales	Valeur numérique (en mois)	

Légende : CT Scan : tomographie axiale; IRM : Imagerie par résonance magnétique; TEP : Tomographie par émission de positrons; CA-125 : carbohydre antigen 125

Les dates associées à certaines variables du CRD sont représentées sous forme de repères temporels : [XaXmXj]. Ces repères temporels correspondent au laps de temps écoulé (en années, mois et jours) entre la date de chaque variable et la date de la confirmation du diagnostic des patientes. Par défaut, le repère temporel de la chirurgie de chaque patiente est fixé à la valeur [0a0m0j].

Pour mieux comprendre comment le CRD permet de visualiser la prise en charge médicale des patientes, la prochaine section présente son interface graphique.

L'interface graphique du CRD permet de visualiser la prise en charge médicale des patientes selon un ordre chronologique sous la forme d'un tableau. Chaque colonne correspond aux phases du modèle conceptuel de l'objectif 1. Pour chaque phase, plusieurs variables y sont décrites. Un exemple de la prise en charge médicale d'une patiente est présenté à la figure 29 de la page suivante. À partir de cet exemple, on constate que lors de la phase *Élaboration du diagnostic*, la patiente 1 a reçu une tomographie par émissions de positrons (c.-à-d. TEP) cinq mois et deux jours avant sa chirurgie. À noter que le CRD permet de consulter les contenus des examens d'imagerie médicale (non présentés à la figure 29).

Concernant les traitements et les réponses aux traitements de la patiente 1, celle-ci n'a pas reçu de traitement néoadjuvant. La description de l'administration de traitements néoadjuvants de chimiothérapies est importante, puisque ces derniers ont un impact sur la qualité des tissus de recherche collectés lors de biopsies au cours des chirurgies des patientes. De plus, la chirurgie de la patiente 1, qu'elle a subie à l'âge de 55 ans, est non optimale. C'est-à-dire qu'à la suite de l'extraction de son cancer de l'ovaire, des résidus tumoraux de plus de 1 cm de volumes étaient encore présents. Pour chaque traitement adjuvant, la représentation chronologique de l'administration des agents thérapeutiques dans l'interface graphique du CRD permet de déterminer le nombre de cycles associé ainsi que leur fréquence. Pour la patiente 1, on constate qu'elle a eu trois administrations de chimiothérapie à base de *paclitaxel* à tous les mois pendant une période totale de trois mois. Toutefois, sa chimiothérapie à base de *doxorubicine* n'a pas été complétée puisqu'elle a reçu qu'une seule administration. En fonction de chaque traitement adjuvant de chimiothérapie, la représentation des examens d'imagerie médicale et des résultats des marqueurs tumoraux permet de déterminer les types de réponses aux traitements⁸⁵.

⁸⁵ Pour un rappel de différents types de réponses aux traitements, le lecteur est invité à consulter le tableau 8 à la page 59 de ce document.

P a t i e n t e	Traitements et réponse aux traitements																Survie	
	Élaboration du diagnostic		Traitement néoadjuvant			Chirurgie [0a0m0j]				Traitements adjuvants								
										Traitement 1			Traitement 2					
	Examens d'imagerie médicale	Marqueurs tumoraux	Chimio- thérapie	Marqueurs tumoraux	Examens d'imagerie médicale	Âge	Statut	Marqueurs tumoraux	Examens d'imagerie médicale	Chimio- thérapie	Marqueurs tumoraux	Examens d'imagerie médicale	Chimio- thérapie	Marqueurs tumoraux	Examens d'imagerie médicale	Dernier suivi médical	Date et cause de décès	
1	[-0a5m2j] TEP	[-0a5m2j] CA-125 100 U/mL	Aucun traitement	-	-	55	Non optimal (>1 cm)	[0a1m5j] CA-125 25 U/mL	[0a2m4j] Tomo axiale	[0a3m1j] Paclitaxel	[0a3m1j] CA-125 55 U/mL	[0a3m1j] Tomo axiale	[1a0m11j] Doxorubicine	[1a0m18j] CA-125 37 U/mL	[1a0m29j] Tomo axiale	-	[1a1m1j] Cancer de l'ovaire	
	[-0a3m1j] Tomo axiale	[-0a4m5j] CA-125 97 U/mL					[0a2m4j] CA-125 45 U/mL		[0a4m2j] Paclitaxel	[0a4m2j] CA-125 34 U/mL	[0a4m2j] TEP							
		[-0a2m2j] CA-125 95 U/mL							[0a5m3j] Paclitaxel	[0a5m3j] CA-125 23 U/mL	[0a5m3j] Tomo axiale							
		[-0a1m8j] CA-125 98 U/mL										[0a11m4j] Tomo axiale						
												[1a0m4j] Tomo axiale						

Figure 29 : Exemple de l'interface graphique du Clinical Response Database pour déterminer l'ordre des traitements, la réponse aux traitements et la survie d'une patiente

Advenant une réponse complète aux traitements adjuvants, le CRD permet de déterminer la survie sans maladie des patientes. Par exemple pour la patiente 1, supposons que l'examen d'imagerie médicale de tomographie axiale (c.-à-d. Tomo axiale), obtenu un an et quatre jours après sa chirurgie, est le seul examen qui a permis de détecter le retour de son cancer de l'ovaire. Alors, la survie sans maladie de la patiente 1 correspond au temps écoulé entre la date de cet examen et la date de son dernier traitement adjuvant de chimiothérapie à base de *Paclitaxel*. Ce traitement est survenu cinq mois et trois jours après sa chirurgie. Donc, la survie sans maladie de la patiente 1 est de sept mois et un jour.

Le CRD permet aussi de déterminer la survie globale des patientes en fonction du laps de temps écoulé entre la date de la confirmation de leurs diagnostics (c.-à-d. la date de leurs chirurgies) et la date de leurs derniers suivis médicaux. Advenant le décès d'une patiente, ce laps de temps est calculé en fonction de la date de sa chirurgie et la date de son décès. Comme le démontre la figure 29, la patiente 1 est décédée du cancer de l'ovaire et sa survie globale est de un an un mois et un jour.

Une fois que l'ordre des traitements, les réponses aux traitements et les survies des patientes ont été évalués, les chercheurs en génomique fonctionnelle peuvent compléter la sélection des patientes dont leurs phénotypes cliniques correspondent à leurs critères de sélection pour procéder à leurs études génomiques.

L'utilisation du MSF et du CRD au CHUS pour le LGFUS afin de sélectionner des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial selon leurs phénotypes cliniques est présenté à la prochaine section.

4.2.3 Objectif 3 : Utiliser les outils informatiques développés pour sélectionner des patientes en fonction de leurs phénotypes cliniques au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Cette section présente les quatre étapes qui ont permis de sélectionner des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial qui ont recrutées au CHUS pour le LGFUS selon leurs phénotypes cliniques. Les prochaines sections présentent ces étapes.

4.2.3.1 La recherche des variables du modèle conceptuel au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Les données médicales des patientes qui ont été collectées à partir de CIRESSS et ARIANE ont été transférées dans une base de données de recherche. À partir de cette base de données, les variables du modèle conceptuel de l'objectif 1 ont été recherchées afin de décrire leurs disponibilités, leurs formats et leurs sources. Ces résultats sont présentés au chapitre 5.

4.2.3.2 L'organisation et la transformation des formats des variables disponibles à l'aide des outils informatiques proposés afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes

À partir des variables du modèle conceptuel disponibles dans CIRESSS et ARIANE, l'organisation de ces dernières dans le MSF et le CRD a permis d'améliorer leurs disponibilités et de transformer leurs formats selon des valeurs catégoriques. Ces résultats sont présentés au chapitre 5.

4.2.3.3 L'établissement des critères de sélection du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

En fonction des variables disponibles, le pathologiste du LGFUS a établi des critères de sélection pour déterminer parmi les patientes recrutées celles dont les phénotypes cliniques correspondent à leurs besoins pour effectuer des analyses génomiques. Il est important de rappeler que les patientes recrutées pour le LGFUS ont été divisées en deux groupes. Des critères de sélection seront donc établis pour les patientes du groupe témoin et pour les

patientes du groupe de cas. Ces résultats sont présentés au chapitre 5.

4.2.3.4 La sélection des patientes dont les phénotypes cliniques correspondent aux critères de sélection du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

À partir des critères de sélection précédents, le MSF et le CRD ont été utilisés pour sélectionner les patientes recrutées pour le LGFUS. La sélection des patientes du groupe témoin et du groupe de cas est présentée au chapitre 5.

À la suite de cette sélection, la réanalyse des résultats d'une étude génomique a été entreprise. La méthodologie employée pour cette réanalyse est décrite à la prochaine section.

4.2.4 Objectif 4 : Procéder à la réanalyse des résultats d'une étude génomique

La sélection des patientes lors de l'objectif 3, permettra un nouveau regroupement des patientes analysées par l'étude génomique de Venables et ses collaborateurs (2009). Cette étude a comparé les ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes ($\Delta\Psi$)⁸⁶ entre un groupe témoin (c.-à-d. sans COE) et un groupe de cas (c.-à-d. avec COE). La réanalyse des résultats de cette étude génomique consiste à comparer les $\Delta\Psi$ obtenus lors de l'ancien regroupement des patientes (c.-à-d. lors de l'étude de Venables et ses collaborateurs) aux $\Delta\Psi$ obtenus lors du nouveau regroupement des patientes (c.-à-d. lors du présent projet de recherche) selon deux aspects précis. Ces aspects sont présentés dans les prochains paragraphes.

4.2.4.1 L'écart des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes

Pour déterminer cet aspect, l'écart des moyennes de $\Delta\Psi$ des groupes de patientes lors de l'ancien regroupement sera comparé avec celui obtenu entre les groupes de patientes du

⁸⁶ Pour un rappel de la définition des événements d'épissage alternatif de gènes, le lecteur est invité à consulter la page 85 de ce document.

nouveau regroupement. Advenant une augmentation de l'écart lors du nouveau regroupement, un test de Student⁸⁷ sera employé pour comparer la moyenne des $\Delta\Psi$ des patientes sélectionnées avec la moyenne des patientes qui ont été exclues. Cette comparaison permettra de déterminer si les $\Delta\Psi$ des patientes exclues sont associés à des valeurs de $\Delta\Psi$ statistiquement différentes à comparer aux patientes incluses.

4.2.4.2 *Les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes statistiquement significatives*

Pour évaluer les moyennes de $\Delta\Psi$ qui sont considérées comme statistiquement significatives selon l'ancien et le nouveau regroupement des patientes, un autre test de Student sera employé⁸⁸. Advenant la découverte de gènes dont leurs moyennes de $\Delta\Psi$ sont statistiquement significatives à la suite du nouveau regroupement, des analyses en bio-informatique seront employées. Ces analyses permettront de comparer la version courte et la version longue d'ARNm de ces gènes pour déterminer de possibles gains ou pertes de fonctions biologiques. Ces analyses bio-informatiques comportent quatre étapes qui sont décrites dans les prochains paragraphes.

La première étape consiste à identifier les séquences des versions courtes et longues d'ARNm des gènes dont les moyennes de $\Delta\Psi$ sont considérées comme statistiquement significatives. Cette identification sera effectuée à partir du site internet du LGFUS⁸⁹. Pour déterminer les versions courtes et longues d'ARNm d'un gène, il faut d'une part déterminer les séquences représentées sous forme de rectangles noirs les plus similaires en excluant la région qui est délimitée par des lignes rouges. Une fois ces séquences identifiées, la région délimitée permettra de distinguer la version courte de la version longue d'ARNm. La figure 30 présente à titre d'exemple les séquences des ARNm du gène A2BP1. Les ARNm les plus similaires pour ce gène sont identifiés par les RefSeqs (*Reference Sequence* en anglais) NM_145891 et NM_145893. En analysant leurs régions délimitées, on constate

⁸⁷ Ce test sera effectué en assumant une variance inégale avec une valeur de seuil de 0,05 à l'aide du logiciel Microsoft Excel ©.

⁸⁸ Ce test statistique sera non pairé en assumant une variance inégale et avec une valeur de seuil de 0,001. Ces paramètres sont les mêmes qui ont été employés lors de l'étude de Venables et ses collaborateurs (2009).

⁸⁹ Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS). (2008). Documentation : Association Screens, consulté le 2012-05-02, à l'adresse : <http://palace.lgfus.ca/data/related/95>.

que la version courte d'ARNm pour le gène A2BP1 est identifiée par le RefSeqs NM_145891 et que sa version longue d'ARNm est associée au RefSeqs NM_145893.

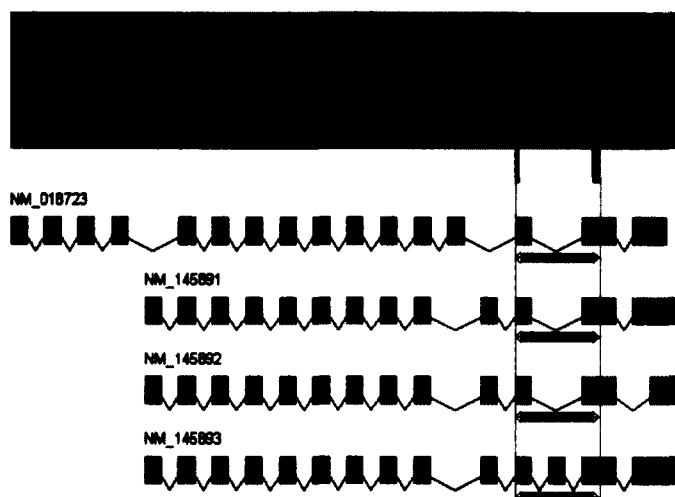


Figure 30: L'identification des versions courtes et longues d'ARNm du gène A2BP1 selon le Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (2010, site consulté le 2 juin 2010)⁹⁰

La seconde étape permet de récupérer les séquences de nucléotides correspondant aux versions courtes et longues d'ARNm obtenues lors de la première étape. Pour obtenir ces séquences, il faut rechercher leurs RefSeqs à l'aide du logiciel *Nucleotide* (*National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2011*). Pour obtenir la séquence associée à un RefSeqs, il suffit de sélectionner l'option *FASTA* dans le menu *Display Settings* du logiciel *Nucleotide*. La figure 31 présente la séquence de nucléotides de la version courte d'ARNm du gène A2BP1 identifié par le RefSeqs NM_145891 (section A). Cette séquence est munie d'un en-tête (section B) et est retrouvée à la section C.

⁹⁰ Reproduit avec la permission du LGFUS © 2010. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

EMBOSS Transeq

EMBOSS Transeq translates nucleic acid sequences to their corresponding peptide sequences. It can translate to the three forward and three reverse frames, and output multiple frame translations at once.

Use this tool

Sous-étape 1 STEP 1 - Enter your input sequence

Enter or paste a set of DNA/RNA sequences in any supported format

```
>gi|215272406|ref|NM_145891.2| Homo sapiens RNA binding protein, fox-1
homolog (C. elegans) 1 (RBFox1), transcript variant 1, mRNA
ACCTTCCATTTGGTAGCTTCAACTTGCAGCTGCTGTCTCTTCGTCGTCCTGGGAGAAACTTTCAC
ATTAGAGTTGCTGATGCGGATTTCTTTCTTCTCTCCCGCGTTGATGAGTGTCTTGGCTCCTGACAS
AAGGGATTGGCTCCAGCITTGTAGTTCGGAGAAAGTTGGGTCTATAGATTCCCCCTAACTCTCCATT
GATGTTGAGCTTCAGAGGGAATAATAACTCTACGTAAGCATGCTGGCCTCTCAAGGABTTCTCTCC
ATCCTTATGCGCTGCTATGATTGTACCGCAGCTCCTTACCTTCTGGACTGATTCAGGTAATCAGGA
```

Or, upload a file: Aucun fichier choisi

Sous-étape 2 STEP 2 - Select Parameters

FRAME: 1 CODON TABLE:

The will fulfill the needs of most users and, for that reason, are not visible.

(Click here, if you want to view or change the default settings.)

Sous-étape 3 STEP 3 - Submit your job

Be notified by email (Tick this box if you want to be notified by email when the results are available)

Figure 32: La traduction de la séquence de nucléotides de la version courte d'ARNm du gène *A2BP1* en séquence d'acides aminés à partir du logiciel EMBOSS Transeq de l'European Bioinformatics Institute (2012a, site consulté le 2 juin 2012)⁹²

La quatrième étape consiste à analyser les séquences d'acides aminés obtenues lors de la troisième étape. Cette analyse permettra de déterminer la présence de fonctions biologiques. Cette étape s'effectuera en trois sous-étapes à l'aide du logiciel *InterProScan* (European Bioinformatics Institute, 2012)⁹³ (figure 33). La première sous-étape consiste à entrer la séquence d'acides aminés à analyser. La deuxième sous-étape consiste à sélectionner toutes les bases de données qui permettront de comparer cette séquence. Finalement, la dernière sous-étape consiste à cliquer sur le bouton *Submit* pour procéder à la recherche de fonctions biologiques.

⁹²Reproduit avec la permission de l'European Bioinformatics Institute© 2012. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

⁹³ Pour de plus amples informations concernant le logiciel *InterProScan*, le lecteur est invité à consulter Quevillon et ses collaborateurs (2005).

InterProScan Sequence Search

This form allows you to query your sequence against InterPro. For more detailed information see the documentation for the perl stand-alone InterProScan package (Readme file or FAQ's), or the InterPro user manual or help pages.

Use this tool

Sous-étape 1 **STEP 1 - Enter your input sequence**

Enter or paste a PROTEIN sequence in any supported format

```
>NM_145891.2.1 Homo sapiens RNA binding protein, fox-1 homolog (C.
elegans) 1 (RBFCK1), transcript variant 1, mRNA
TFHGSFWFAAAVSLRRLGRKLSH*ELLNRIFLSSPGVDECLAPDRDLAPSFVVRKKL
GL*ISP*LSIDVLSFRGNKST*SNLASQGVLLHPYGVPHVPAAPYLPGLIQGQKAAA
APDTHAQPYASAQFAPPQRI PAEYTAHPHPAPEYTOQTTFPEHTLNLYPPAQTHSEQS
PADTSAQTVSGTATQTDAAPTDQQPQTQPSMENTKRSQPKRLHVSNIFFRFRDPLRQH
FQQFGKILDVEIIFKRGSKGQGFVTFENSADADRAREKLNHTVVEGRKIEVMATARKVH
```

Or, upload a file: Aucun f... choisi

Sous-étape 2 **STEP 2 - Select the applications to run**

Select All Clear All

<input checked="" type="checkbox"/> BlastProDom	<input checked="" type="checkbox"/> FPrintScan	<input checked="" type="checkbox"/> HMMPro	<input checked="" type="checkbox"/> HMMPlan	<input checked="" type="checkbox"/> HMMSmart
<input checked="" type="checkbox"/> HMMTigr	<input checked="" type="checkbox"/> ProSiteScan	<input checked="" type="checkbox"/> HAMAP	<input checked="" type="checkbox"/> PatternScan	<input checked="" type="checkbox"/> SuperFamily
<input checked="" type="checkbox"/> SignalP-HMM	<input checked="" type="checkbox"/> TM-HMM	<input checked="" type="checkbox"/> HMMPanther	<input checked="" type="checkbox"/> Gene3D	

Sous-étape 3 **STEP 3 - Submit your job**

Be notified by email (Tick this box if you want to be notified by email when the results are available)

Figure 33: L'analyse de la présence de fonction biologique au sein de la séquence d'acides aminés de la version courte d'ARNm du gène A2BP1 à l'aide du logiciel InterProScan de l'European Bioinformatics Institute (2012b, site consulté le 5 juin 2012)⁹⁴

Le logiciel *InterProScan* permet d'entreprendre deux analyses. La première analyse compare la totalité de la séquence analysée aux séquences d'acide aminé de protéines dont les fonctions biologiques sont connues et répertoriées dans les bases de données précédemment sélectionnées. Advenant une correspondance, celle-ci sera identifiée par un numéro commençant par les lettres IPR. La seconde analyse recherche des séquences d'acides aminés qui sont associées à des fonctions biologiques connues à l'intérieur de la séquence d'acides aminés analysée. Les résultats de cette analyse sont retrouvés dans la section noIPR. Les résultats des deux analyses sont représentés sous forme de graphique. La figure 34 présente un exemple des résultats de l'analyse des fonctions biologiques retrouvées au sein de la séquence d'acides aminés de la version courte d'ARNm du gène A2BP1.

⁹⁴ Reproduit avec la permission de l'European Bioinformatics Institute© 2012. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

CHAPITRE 5 : LES RÉSULTATS

Puisque les objectifs 1 et 2 associés à l'établissement des variables à l'étude et au développement d'outils informatiques ont été présentés précédemment, le présent chapitre présente les résultats des objectifs 3 et 4. Ces résultats sont associés à l'utilisation des outils informatiques développés au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS) afin de sélectionner des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial (COE) selon leurs phénotypes cliniques.

5.1 Les résultats de l'objectif 3

Les résultats de l'objectif 3 comprennent : 1) la recherche des variables du modèle conceptuel au sein de CIRESSS et d'ARIANE; 2) l'organisation et la transformation des formats des variables disponibles afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes; 3) l'établissement des critères de sélection du LGFUS; et 4) la sélection des patientes en fonction des critères de sélection établis. Les paragraphes suivants présentent ces résultats.

5.1.1 La recherche des variables du modèle conceptuel au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

À partir des données médicales des patientes du LGFUS, la recherche des variables du modèle conceptuel de l'objectif 1 a permis de déterminer trois aspects : 1) leurs disponibilités, c'est-à-dire le nombre de patientes pour lesquelles chaque variable est disponible; 2) leurs formats sous lesquels elles ont été retrouvées; et 3) les sources où elles ont été trouvées. Le tableau 17 expose ces aspects pour chacune des variables recherchées.

Tableau 17 : La disponibilité, le format et les sources des variables du modèle conceptuel au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour les patientes recrutées pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

		Variables		Disponibilité		Format	Sources		
				Groupe témoin	Groupe de cas		CIRESSS	ARIANE	
Élaboration du diagnostic	Types d'examens d'imagerie médicale		-	65 % (42/65)	Texte libre		✓	-	
	Examens d'imagerie médicale				Texte libre				
	Dates des examens d'imagerie médicale				Date				
	Type de marqueurs tumoraux		-	88 % (57/65)	Texte libre		✓	-	
	Résultats des marqueurs tumoraux				Valeur numérique				
	Dates des résultats des marqueurs tumoraux				Date				
Confirmation du diagnostic ⁹⁶	Rapports de pathologie		88 % (36/41)	86 % (56/65)	Texte libre et document numérisé		✓	✓	
	Sites anatomiques		88 % (36/41)	86 % (56/65)	Contenu dans les rapports de pathologie		✓	✓	
	Degré de malignité		88 % (36/41)	86 % (56/65)	Contenu dans les rapports de pathologie		✓	✓	
	Histologies		-	86 % (56/65)	Contenu dans les rapports de pathologie		✓	✓	
	Stades pathologiques	FIGO	-	72 % (47/65)	Contenu dans les rapports de pathologie		✓	✓	
		TNM	-	15 % (10/65)	Contenu dans les rapports de pathologie				
		Silverberg	-	12 % (8/65)	Contenu dans les rapports de pathologie				
Traitements et Réponse aux traitements	Traitements néoadjuvants	Type de traitements		7 % (3/41)	22 % (14/65)	Texte libre		✓	-
		Dates des traitements				Date		✓	-
		Agents de chimiothérapie				Texte libre		✓	-

Légende : Recherche non effectuée (-); Format non déterminé (N/D); Variables retrouvées (✓); Variables non retrouvées (X)

⁹⁶ Les variables du modèle conceptuel permettant de décrire les tissus de recherche des patientes n'ont pas été incluses, car elles ont nécessité l'utilisation du *Master Specimen File*. La description de ces variables est présentée à la section 5.3.2 du présent chapitre.

Tableau 17 : La disponibilité, le format et les sources des variables du modèle conceptuel au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour les patientes recrutées pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (suite)

	Variables	Disponibilité		Format	Sources		
		Groupe témoin	Groupe de cas		CIRESSS	ARIANE	
Traitements et Réponse aux traitements	Chirurgie	Type de chirurgie			Texte libre		
		Dates des chirurgies	98 % (40/41)	98 % (64/65)	Date		
		Rapports de chirurgie			Texte libre	✓	-
		Âges des patientes	98 % (40/41)	98 % (64/65)	Contenu dans les rapports de chirurgie		
		Statuts des chirurgies	-	65 % (42/65)	Contenu dans les rapports de chirurgie		
		Types d'examens d'imagerie médicale			Texte libre		
		Examens d'imagerie médicale	-	22 % (14/65)	Texte libre	✓	-
		Dates des examens d'imagerie médicale			Date		
		Type de marqueurs tumoraux			Texte libre		
		Résultats des marqueurs tumoraux	-	20 % (13/65)	Valeur numérique	✓	-
	Dates des résultats des marqueurs tumoraux			Date			
	Traitements adjuvants	Type de traitement			Texte libre		
		Dates des traitements	-	68 % (44/65)	Date	✓	-
		Agents de chimiothérapie			Texte libre		
		Type de marqueurs tumoraux			Texte libre		
		Résultats des marqueurs tumoraux	-	63 % (41/65)	Valeur numérique	✓	-
		Dates des résultats des marqueurs tumoraux			Date		
		Types d'examens d'imagerie médicale			Texte libre		
		Examens d'imagerie médicale	-	42 % (27/65)	Texte libre	✓	-
Dates des examens d'imagerie médicale				Date			
Types de réponse aux traitements	-	0 % (0/65)	N/D	✗	-		
Survies sans maladie	-	0 % (0/65)	N/D	✗	-		
Survie	Dates des derniers suivis médicaux	-	55 % (36/65)	Date	✓	✓	
	Dates de décès	-	37 % (24/65)	Valeur numérique et document numérisé	✓	✓	
	Causes de décès	-	32 % (21/65)	Texte numérisé	-	✓	
	Survies globales	-	0 % (0/65)	N/D	✗	-	

Légende : Recherche non effectuée (-); Format non déterminé (N/D); Variables retrouvées (✓); Variables non retrouvées (✗)

Les prochains paragraphes résument les résultats du tableau 17 en décrivant la recherche des variables pour le groupe témoin et pour le groupe de cas.

5.1.1.1 La recherche des variables pour le groupe témoin

Pour le groupe témoin, les variables contenues dans les rapports de chirurgie, de pathologie et les traitements néoadjuvants de chimiothérapies ont été recherchées. Les rapports de chirurgie de 98 % des patientes ont été obtenus pour déterminer leur âge lors de leur chirurgie. Le rapport de chirurgie d'une patiente n'a pas été retrouvé, car l'identifiant fourni par le LGFUS pour cette dernière ne correspondait avec aucun numéro de dossier au CHUS. Les rapports de pathologie ont été retrouvés pour 88 % des patientes. À partir de ces rapports, il a été possible de confirmer les diagnostics des patientes en précisant les sites anatomiques et le degré de malignité de leurs cancers. Cependant, pour 5 patientes, leurs rapports de pathologie n'ont pas été retrouvés. Cela s'explique par le fait qu'il n'a pas été possible de retrouver leurs numéros de dossier au CHUS. Des traitements néoadjuvants de chimiothérapie ont été retrouvés pour 7 % des patientes. Selon les critères de sélection du LGFUS, ces patientes n'auraient pas dû être recrutées. Ces résultats s'expliquent en partie par le fait que lors du recrutement initial des patientes par la banque d'échantillons biologiques au CHUS ces variables étaient difficiles à obtenir.

Les variables précédentes ont été retrouvées sous format de texte libre. La majorité d'entre elles ont été retrouvées dans CIRESSS. Toutefois, 32 des 36 rapports de pathologie ont été retrouvés uniquement dans ARIANE. Cela s'explique par le fait que les rapports de pathologie rédigés avant l'année 2006 ne sont pas disponibles dans CIRESSS. Les rapports obtenus à partir d'ARIANE ont été dénominalisés⁹⁷ et numérisés sous format PDF par les archives du CHUS pour être ensuite être transférés dans notre base de données de recherche avec les autorisations requises (voir annexe 5). En ayant accès à ces documents sous format PDF, le pathologiste du LGFUS a été en mesure de traduire leur contenu selon des valeurs catégoriques à l'aide du MSF.

⁹⁷ À titre de rappel, une donnée dénominalisée permet de retracer une personne au moyen d'un code qui l'identifie.

5.1.1.2 La recherche des variables pour le groupe de cas

Pour le groupe de cas, la totalité des variables du modèle conceptuel de l'objectif 1 a été recherchée. Les prochains paragraphes décrivent la recherche de ces variables en fonction des phases de la prise en charge médicale des patientes.

Lors de l'élaboration des diagnostics, les examens d'imagerie médicale⁹⁸ ont été retrouvés pour 65 % des patientes, alors que pour 88 % des patientes des résultats du marqueur tumoral CA-125 ont été obtenus. Ces taux de disponibilité sont contraires aux directives cliniques du NCCN (2013) qui privilégient l'emploi d'examens d'imagerie médicale pour effectuer les bilans cliniques des patientes. La différence entre ces taux de disponibilité peut s'expliquer par le fait qu'un long temps d'attente était associé à l'obtention des résultats de tests d'imagerie médicale. Donc, certaines patientes ont reçu leurs chirurgies immédiatement à la suite de leurs résultats de CA-125.

Pour la confirmation des diagnostics des patientes, les rapports de pathologie ont été retrouvés pour 86 % d'entre elles⁹⁹. Pour neuf patientes, leurs rapports de pathologie n'ont pas été retrouvés ni dans ARIANE et ni dans CIRESSS. Il est possible ces derniers soient disponibles sous format papier, cependant la recherche de ce type de rapports n'a pas été envisagée lors du projet de recherche. À partir des rapports de pathologie disponibles, pour 86 % des patientes, le degré de malignité et l'histologie de leur cancer ont pu être établis. Les stades pathologiques des cancers des patientes ont varié en fonction des classifications utilisées. Par exemple, les stades pathologiques selon la classification de la FIGO ont été retrouvés pour 72 % des patientes, tandis que les stades selon la classification TNM ont été spécifiés que pour 15 % des patientes. Ces résultats indiquent que la classification de la TNM est moins employée pour confirmer le stade pathologie du COE au CHUS. Pour 28 % des patientes, leurs rapports de pathologie n'ont pas permis de déterminer le stade pathologique de leur cancer. Ce résultat s'explique par le fait que certaines patientes ont été

⁹⁸ Les examens d'imagerie médicale recherchés incluent la tomodensitométrie (CT-Scan), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'échographie et la tomographie par émission de positrons (TEP).

⁹⁹ Tout comme pour les patientes du groupe témoin, les rapports de pathologies des patientes du groupe de cas retrouvés uniquement dans ARIANE ont été dénominalisés et numérisés sous format PDF par les archives du CHUS pour être ensuite transférés dans notre base de données de recherche avec les autorisations requises.

diagnostiquées pour des tumeurs bénignes de l'ovaire ou pour des tumeurs à évolution indéterminée.

Plusieurs traitements ont été retrouvés pour les patientes du groupe de cas. Pour 22 % des patientes, des traitements néoadjuvants de chimiothérapies ont été obtenus. Tout comme pour le groupe témoin, ce résultat s'explique par le fait que lors du recrutement initial des patientes, ces variables étaient difficiles à obtenir. L'administration de ces traitements de chimiothérapie est importante à préciser, car ces traitements ont des impacts sur les analyses génomiques du LGFUS.

Les rapports de chirurgie de 98 % des patientes ont permis de déterminer leurs âges lors de la confirmation de leur diagnostic. Ces rapports ont aussi permis d'obtenir les statuts de chirurgie de 65 % des patientes. Ce résultat s'explique par le fait que certaines patientes ont été diagnostiquées pour des tumeurs bénignes de l'ovaire ou pour des tumeurs à évolution indéterminée, et que leur rapport de chirurgie ne décrit pas ce statut. À la suite des chirurgies des patientes, des examens d'imagerie médicale ont été administrés pour 22 % des patientes et 20 % des patientes ont été suivi à l'aide du CA-125.

Les traitements adjuvants de chimiothérapies ont été retrouvés chez 68 % des patientes. Pour 42 % des patientes, il a été possible d'obtenir des résultats d'examens d'imageries médicales, alors que pour 63 % des patientes des résultats du marqueur CA-125 ont été retrouvés. Ces résultats reflètent le temps d'attente associé aux tests d'imagerie médicale. Le fait que pour 32 % des patientes n'ont pas reçu de traitement adjuvant de chimiothérapies s'explique par la présence de patientes diagnostiquées pour des tumeurs bénignes ou pour des tumeurs à évolution indéterminée. Pour ces patientes, le principal traitement est la chirurgie.

Les dates de dernier suivis médicaux, les dates et les causes de décès des patientes ont été respectivement obtenues pour 55 %, 37 % et 32 %. Ces variables sont donc difficiles d'accès puisqu'elles nécessitent une mise à jour constante des suivis médicaux des patientes à travers tout le réseau de la santé. Par exemple, des patientes peuvent avoir déménagé dans une autre région géographique que celle où elles ont reçu leurs soins médicaux. Aussi, il est possible que des patientes décèdent sans que les intervenants médicaux traitants soient avisés.

Certaines des variables recherchées pour le groupe de cas n'ont pas été retrouvées dans CIRESSS et ARIANE. Parmi ces variables, on retrouve les réponses aux traitements ainsi que les survies sans maladie des patientes. Ces résultats s'expliquent par le fait que pour décrire ces variables, il faut être en mesure d'analyser la prise en charge médicale des patientes.

En résumé, la majorité des variables recherchées au CHUS à partir de CIRESSS et ARIANE ont été retrouvées sous forme de texte libre ou de documents numérisés. Seuls les résultats du marqueur tumoral CA-125 ont été retrouvés sous format de valeur numérique. Ces résultats renforcent la nécessité d'utiliser le MSF et le CRD pour organiser et transformer les variables disponibles afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes du LGFUS. Les résultats de cette organisation et de cette transformation sont présentés à la section suivante.

5.1.2 L'organisation et la transformation des formats des variables disponibles afin de décrire les phénotypes cliniques des patientes

Comme l'expose le tableau 18, l'organisation dans le MSF et le CRD des variables qui ont été recherchées a permis d'améliorer leur disponibilité et de changer leur format en valeurs catégoriques. Les améliorations les plus importantes sont soulignées en gras.

Tableau 18: Les améliorations concernant la disponibilité et le format des données médicales à la suite de l'organisation et de la transformation des variables disponibles dans le Master Specimen File et le Clinical Response Database

		Variables		Disponibilité		Format	Outils informatiques			
				Groupe témoin	Groupe de cas		MSF	CRD		
Élaboration du diagnostic	Types d'examens d'imagerie médicale		-	65 % (42/65)	Valeurs catégoriques			✓		
	Examens d'imagerie médicale				Texte libre					
	Dates des examens d'imagerie médicale				Date sous format de repère temporel					
	Type de marqueurs tumoraux		-	88 % (57/65)	Valeurs catégoriques			✓		
	Résultats des marqueurs tumoraux				Valeurs numériques					
Dates des résultats des marqueurs tumoraux		Date sous format de repère temporel								
Confirmation du diagnostic	Description du cancer	Rapports de pathologie		88 % (36/41)	86 % (56/65)	Texte libre et document numérisé		✓		
		Sites anatomiques		95 % (39/41)	98 % (64/65)	Valeurs catégoriques		✓		
		Degré de malignité		95 % (39/41)	98 % (64/65)	Valeurs catégoriques		✓		
		Histologies		-	98 % (64/65)	Valeurs catégoriques		✓		
		Stades pathologiques		FIGO		-	72 % (47/65)	Valeurs catégoriques		✓
			TNM		-	58 % (38/65)	Valeurs catégoriques		✓	
	Description du tissu de recherche	Images miroirs		70 % (29/41)	57 % (37/65)	Images numériques		✓		
		Indice de qualité moléculaire (RIN)		70 % (29/41)	75 % (49/65)	Valeurs numériques		✓		
		Grades		FIGO		-	48 % (31/65)	Valeurs catégoriques		✓
				Silverberg		-	57 % (37/65)	Valeurs catégoriques		✓
Pourcentages de cellules tumorales		-	57 % (37/65)	Valeurs catégoriques		✓				
Pourcentages de cellules épithéliales		-	55 % (36/65)	Valeurs catégoriques		✓				
Traitements et réponses aux traitements	Traitements néoadjuvants	Type de traitements		7 % (3/41)	22 % (14/65)	Valeurs catégoriques		✓		
		Dates des traitements				Date sous format de repère temporel				
		Agents de chimiothérapie				Valeurs catégoriques				

Légende : Variables non pertinentes pour le groupe témoin : (-), Master Specimen File (MSF), Clinical Response Database (CRD); Variables organisées (✓)

Tableau 18 : Les améliorations concernant la disponibilité et le format des données médicales à la suite de l'organisation et de la transformation des variables disponibles dans le Master Specimen File et le Clinical Response Database (suite)

	Variables	Disponibilité		Format	Source		
		Groupe témoin	Groupe de cas		MSF	CRD	
Traitements et réponses aux traitements	Chirurgie	Type de chirurgie	98 % (40/41)	98 % (64/65)	Valeurs catégoriques		✓
		Dates des chirurgies			Date sous format de repère temporel		
		Rapports de chirurgie			Texte libre		
		Âges des patientes			Valeurs numériques		
		Statuts des chirurgies	-	65 % (42/65)	Valeurs catégoriques		✓
		Types d'examens d'imagerie médicale	-	22 % (14/65)	Valeurs catégoriques		✓
		Examens d'imagerie médicale			Texte libre		
		Dates des examens d'imagerie médicale			Date sous format de repère temporel		
		Type de marqueurs tumoraux	-	20 % (13/65)	Valeurs catégoriques		✓
		Résultats des marqueurs tumoraux			Valeurs numériques		
	Dates des résultats des marqueurs tumoraux	Date sous format de repère temporel					
	Traitements adjuvants	Type de traitement	-	68 % (44/65)	Valeurs catégoriques		✓
		Dates des traitements			Date sous format de repère temporel		
		Agents de chimiothérapie			Valeurs catégoriques		
		Type de marqueurs tumoraux	-	63 % (41/65)	Valeurs catégoriques		✓
		Résultats des marqueurs tumoraux			Valeurs numériques		
		Dates des résultats des marqueurs tumoraux			Date sous format de repère temporel		
		Types d'examens d'imagerie médicale	-	42 % (27/65)	Valeurs catégoriques		✓
		Examens d'imagerie médicale			Texte libre		
	Dates des examens d'imagerie médicale	Date sous format de repère temporel					
Types de réponse aux traitements	-	55 % (36/65)	Valeurs catégoriques		✓		
Survies sans maladie		55 % (36/65)	Valeurs numériques		✓		
Survie	Dates des derniers suivis médicaux	-	55 % (36/65)	Date sous format de repère temporel		✓	
	Dates de décès	-	37 % (24/65)	Date sous format de repère temporel		✓	
	Causes de décès	-	32 % (21/65)	Valeurs catégoriques		✓	
	Survies globales	-	50 % (32/65)	Valeurs numériques		✓	

Légende : Variables non pertinentes pour le groupe témoin : (-), Master Specimen File (MSF), Clinical Response Database (CRD); Variables organisées (✓)

La combinaison des notes post-opératoires des rapports de chirurgie et des rapports de pathologies dans le MSF a permis d'augmenter de 88 % à 95 % la confirmation des diagnostics des patientes du groupe témoin. Pour le groupe de cas, cette combinaison a permis d'augmenter la disponibilité de 86 % à 98 % des variables décrivant leurs diagnostics (c.-à-d. les sites anatomiques, les degrés de malignité et les histologies de leurs cancers).

La consultation des photographies des images miroirs des tissus de recherche à l'aide du MSF a permis de décrire leur qualité moléculaire en fonction de leurs RIN¹⁰⁰. Les RIN des tissus de recherche du groupe témoin ont été obtenus pour 70 % des patientes. Pour les patientes du groupe de cas, cette consultation a non seulement permis de décrire les RIN des tissus de recherche de 75 % des patientes, mais aussi leurs grades (57 %), leurs pourcentages de cellules tumorales (57 %) et leurs pourcentages de cellules épithéliales (55 %).

L'organisation des variables dans le CRD a permis au pathologiste du LGFUS de visualiser les prises en charge médicales des patientes. Ainsi, ce dernier a été en mesure de déterminer les types de réponses aux traitements et les survies sans maladie de 55 % des patientes du groupe de cas. De plus, le CRD a permis au pathologiste du LGFUS d'évaluer les survies globales de 50 % des patientes du même groupe.

Le tableau 18 démontre également que l'utilisation du MSF et du CRD a permis de transformer les formats des variables recherchées. Par exemple, les sites anatomiques, les degrés de malignité, les histologies et les stades pathologiques des cancers des patientes du groupe de cas ont été initialement retrouvés sous format de texte libre dans CIRESSS. À la suite de leur transformation, ces variables sont disponibles sous forme de valeurs catégoriques dans le MSF. D'autres variables telles que les types de réponse aux traitements, les survies sans maladie et les survies globales sont retrouvés dans le CRD

¹⁰⁰ À titre de rappel, l'*ARN integrity number* (RIN) est un indice de qualité sous forme de score variant de 0 (mauvais) à 10 (bon) qui est associé à la qualité de l'ARN des tissus de recherche.

soient sous forme de valeurs catégoriques ou de valeurs numériques. La transformation des formats des variables en valeurs catégoriques a permis d'établir des critères de sélection pour procéder à la sélection des patientes. Cet aspect est présenté dans la prochaine section.

5.1.3 L'établissement des critères de sélection du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

À partir du modèle conceptuel de l'objectif 1, des critères de sélection ont été établis pour déterminer parmi les patientes recrutées celles dont les phénotypes cliniques correspondent à leurs besoins pour effectuer des analyses génomiques du LGFUS. Les tableaux 19 et 20 présentent respectivement les critères de sélections pour les patientes du groupe témoin et du groupe de cas.

Tableau 19 : Les critères de sélection pour les patientes du groupe témoin du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

		Variables	Critères de sélection
Confirmation du diagnostic	Description du cancer	Rapport de pathologie	Dois être disponible
		Type de diagnostic	Cancer ou prophylactique
		Site anatomique	Dois être disponible
		Degré de malignité	Dois être disponible
	Description du tissu de recherche	Image miroir	Dois être disponible
		Degré de malignité	Tissu normal (c.-à-d. sans présence de cancer)
		Site anatomique	Ovaire
		Origine cellulaire	Épithéliale
		<i>ARN integrity number (RIN)</i> ¹⁰¹	Supérieur ou égal à cinq
Traitement	Traitement néoadjuvant	Type de traitement	Aucun traitement néoadjuvant de chimiothérapie
	Chirurgie	Âge de la patiente	Dois être disponible

¹⁰¹ L'*ARN integrity number (RIN)* est un indice de qualité sous forme de score variant de 0 (mauvais) à 10 (bon) qui est associé à la qualité de l'ARN des tissus de recherche (Mueller *et al.*, 2004).

Tableau 20 : Les critères de sélection pour les patientes du groupe de cas du Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

		Variables	Critères de sélection
Confirmation du diagnostic	Description du cancer	Rapport de pathologie	Dois être disponible
		Type de diagnostic	Cancer
		Degré de malignité	Tumeur maligne
		Site anatomique	Ovaire
		Histologie	Épithéliale séreuse
		Stade pathologique selon FIGO	Supérieur ou égal à III
	Description du tissu de recherche	Image miroir	Dois être disponible
		Degré de malignité	Tumeur maligne
		Site anatomique	Ovaire
		Histologie	Épithéliale séreuse
		Grade selon Silverberg	Supérieur ou égal à deux
		Pourcentage de cellule tumorale	Dois être disponible
		Pourcentage de cellule épithéliale	Dois être disponible
		<i>ARN integrity number (RIN)</i>	Supérieur ou égal à cinq
Traitement	Traitement néoadjuvant	Type de traitement	Aucun traitement néoadjuvant de chimiothérapie
	Chirurgie	Âge de la patiente	Dois être disponible
		Rapport de chirurgie	Dois être disponible
		Statut de chirurgie	Dois être disponible
		Type de réponse	Dois être disponible
Réponses aux traitements	Survie sans maladie	Dois être disponible	
Survie	Survie globale	Dois être disponible	

À partir des critères précédents, il a été possible de procéder à la sélection des patientes du LGFUS. La prochaine section présente les résultats de cette sélection.

5.1.4 La sélection des patientes dont les phénotypes cliniques correspondent aux critères de sélection du *Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke*

Les prochains paragraphes présentent la sélection des patientes recrutées pour le LGFUS à l'aide du MSF et du CRD. Tout d'abord, la sélection des patientes du groupe témoin est présentée. Ensuite, la sélection des patientes du groupe de cas est exposée.

5.1.4.1 La sélection des patientes du groupe témoin

Pour chacune des 41 patientes du groupe témoin, la consultation de leurs rapports de chirurgie et de pathologie dans le MSF a permis de confirmer que 27 d'entre-elles ont fait don de tissus présentant une absence de pathologie, c'est-à-dire qu'aucune trace de cancer de l'ovaire n'a été découverte (figure 35). Cependant, la présence de cancer a été confirmée chez six tissus de recherche, tandis que l'absence de cancer n'a pas pu être confirmée pour huit tissus, car des renseignements étaient manquants dans leurs rapports de chirurgie et de pathologie.

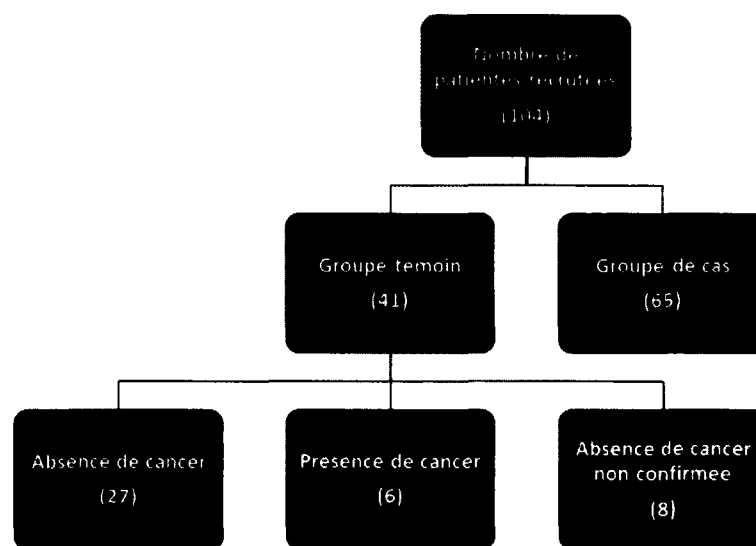


Figure 35 : La sélection des patientes du groupe témoin recrutées pour le *Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke*

Parmi les 27 patientes du groupe témoin dont les tissus présentent une absence de cancer, cinq patientes ont des tissus de recherche dont les RIN sont inférieurs à une valeur de cinq et une patiente a reçu des traitements néoadjuvants de chimiothérapie. Au total, 21 patientes ont des phénotypes cliniques qui correspondent aux critères de sélection établis. Le tableau 21 de la page suivante présente les phénotypes cliniques de ces 21 patientes¹⁰².

Les patientes sélectionnées présentent différents diagnostics. Par exemple, des patientes ont reçu des diagnostics de tumeur maligne de l'endomètre. D'autres ont été diagnostiquées pour des tumeurs bénignes de l'utérus. Une seule patiente a été recrutée, alors qu'elle a subi une chirurgie prophylactique. Deux patientes ont été diagnostiquées pour des tumeurs de l'ovaire. Les tissus de recherche de ces patientes ont été collectés en fonction de la parité de leurs cancers, c'est-à-dire que si les tumeurs des patientes ont été diagnostiquées à leurs ovaires gauches, alors leurs tissus de recherche ont été collectés à partir de leurs ovaires droits. Ces patientes ont une moyenne d'âge de 62 ans. La patiente la plus jeune est âgée de 41 ans, tandis que la plus vieille a 84 ans. Les tissus de recherche de ces patientes ont tous une histologie épithéliale et un RIN qui a varié entre une valeur de 5,0 à une valeur de 8,6. Un RIN moyen de 6,5 unités a été obtenu.

¹⁰² Les rapports de pathologie ainsi que les images miroirs de ces patientes sont disponibles.

Tableau 21 : Les patientes du groupe témoin correspondant aux critères de sélection établis pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

Patiente (n=21)	Confirmation du diagnostic							Traitements	
	Description du cancer			Description du tissu de recherche				Néoadj.	Chir.
	Type de Dx	Degré mali.	Site ana.	Degré mali.	Site ana.	Histologie	RIN	Type trt.	Âge
7	Cancer	Tumeur bénigne	Utérus	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,7	Aucun	71
14	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,7	Aucun	72
18	Cancer	Tumeur bénigne	Utérus	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,6	Aucun	41
21	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	7,7	Aucun	61
25	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	5,7	Aucun	52
28	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	5,9	Aucun	60
30	Cancer	Tumeur bénigne	Utérus	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	7,1	Aucun	52
34	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,4	Aucun	78
36	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	7,0	Aucun	54
39	Prophylactique	N/S	N/S	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,4	Aucun	54
42	Cancer	Tumeur bénigne	Utérus	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,8	Aucun	48
48	Cancer	Tumeur bénigne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	5,0	Aucun	66
49	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	8,1	Aucun	54
50	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire gauche	Tissu normal	Ovaire droit	Épithéliale	8,6	Aucun	59
53	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	7,1	Aucun	60
56	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,2	Aucun	45
58	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,0	Aucun	67
65	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	5,1	Aucun	77
70	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,1	Aucun	68
74	Cancer	Tumeur bénigne	Ovaire gauche	Tissu normal	Ovaire droit	Épithéliale	6,4	Aucun	84
75	Cancer	Tumeur maligne	Endomètre	Tissu normal	Ovaire	Épithéliale	6,0	Aucun	84

Légende : Type de diagnostic (type de Dx), Degré de malignité (Degré mali.), Site anatomique (site ana.), Néoadjuvant (néoadj.), Type de traitement (Type trt), Chirurgie (Chir.) et Ne s'applique pas (N/S).

5.1.4.2 La sélection des patientes du groupe de cas

Pour le groupe de cas, 65 patientes ayant fait don de tissus ovariens considérés comme tumoraux ont été recrutées. Pour chacune de ces patientes, leurs rapports de chirurgie et de pathologie ont permis de confirmer leurs diagnostics. La figure 36 présente le regroupement de ces patientes en fonction de leurs diagnostics. Parmi ces patientes, sept ont un diagnostic de tumeurs ovariennes secondaires métastatiques et une patiente présente une tumeur ovarienne récurrente. De plus, six patientes ont un diagnostic de tumeurs bénignes, 12 patientes présentent des tumeurs à évolution incertaine et 39 patientes ont des tumeurs malignes. Chez les 39 patientes diagnostiquées pour des tumeurs malignes, on retrouve une tumeur dont l'histologie est indifférenciée, cinq tumeurs avec une histologie épithéliale mixte, deux tumeurs épithéliales de type mucineux, quatre tumeurs épithéliales de type endométrioïde et 27 tumeurs épithéliales de type séreux.

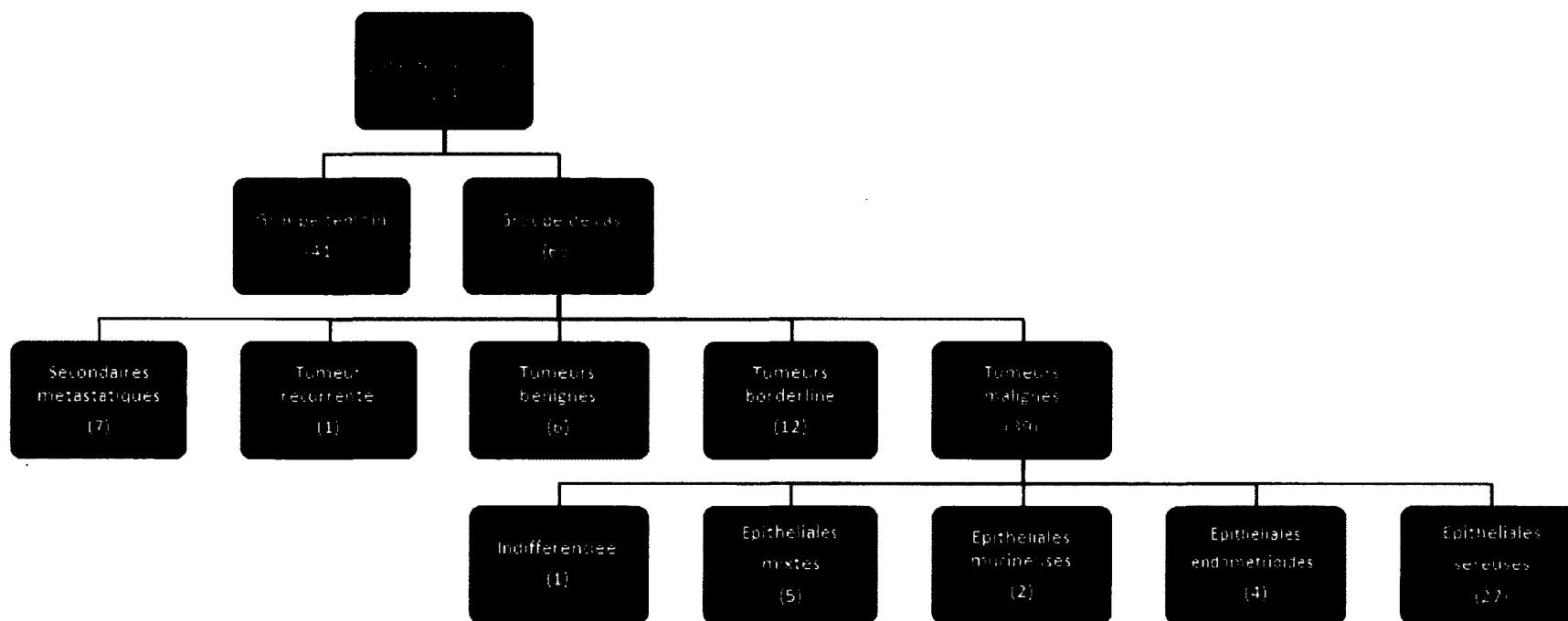


Figure 36 : La sélection des patientes du groupe de cas recrutées pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

Parmi les 27 patientes diagnostiquées pour des tumeurs malignes épithéliales de type séreux, les phénotypes cliniques de certaines d'entre elles ne correspondent pas aux critères de sélection établis. Par exemple, deux patientes n'ont pas été retenues, car leurs cancers de l'ovaire présentaient un faible stade pathologique (c.-à-d. un stade FIGO I ou II). De plus, trois patientes ont été exclues, car leurs tissus de recherche ont de faibles grades (c.-à-d. un grade Silverberg 1). Les RIN des tissus de recherche de trois patientes n'ont pas pu être déterminés et ces dernières n'ont pas été retenues. Enfin, sept patientes ont été exclues, car elles ont reçu des traitements néoadjuvants de chimiothérapie. Au total, 12 patientes présentent des phénotypes cliniques correspondant aux critères de sélection du LGFUS (tableau 22).¹⁰³

¹⁰³ Les rapports de chirurgie, de pathologie et les images miroirs de ces patients sont disponibles.

Tableau 22 : Les patientes du groupe de cas correspondant aux critères de sélection établis pour le Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

Patiente	Confirmation du diagnostic												Traitements		
	Description du cancer					Description des tissus ovariens de recherche							Néoadj.	Chir.	
	Type de Dx	Degré mali.	Site ana.	Histologie	Stade p. FIGO	Degré mali.	Site ana.	Histologie	Grade Silv.	P.c. de c. tum.	P.c. de c. épi.	RIN	Type trt	Âge	Statut
16	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IV	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	2	75 %	25-50%	7,2	Aucun	52	> 2 cm
29	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IIIc	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	75 %	50-75%	7,0	Aucun	61	0-1 cm
33	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IIIb	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	2	75 %	50-75%	6,4	Aucun	51	0 cm
54	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IV	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	75 %	75 %	6,3	Aucun	47	0-1 cm
55	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IIIc	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	2	75 %	50-75%	5,7	Aucun	79	0-1 cm
62	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IV	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	25-50%	75 %	6,6	Aucun	53	0-1 cm
64	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IIIc	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	75 %	75 %	6,6	Aucun	67	0 cm
67	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IIIc	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	75 %	75 %	6,1	Aucun	62	> 2 cm
87	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IIIc	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	75 %	75 %	8,5	Aucun	64	0-1 cm
95	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IV	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	2	75 %	75 %	9,6	Aucun	60	1-2cm
179	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IV	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	50-75%	75 %	5,8	Aucun	55	> 2 cm
180	Cancer	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	IIIc	Tumeur maligne	Ovaire	Épithéliale séreuse	3	75 %	75 %	9,5	Aucun	60	0-1 cm

Légende : Type de diagnostic (type de Dx), Degré de malignité (Degré mali.), Site anatomique (site ana.), Stade pathologique selon la FIGO (Stade p. FIGO) Grade Silverberg (Grade silv.), Pourcentage de cellules tumorales (P.c. de c. tum.), Pourcentage de cellules épithéliales (P.c. de c. épi.), Néoadjuvant (néoadj.), Type de traitement (Type trt), Chirurgie (Chir.) et Statut de la chirurgie (Statut).

Ces 12 patientes présentent une moyenne d'âge de 59 ans. L'âge minimal de ces patientes est de 47 ans, alors que l'âge maximal est de 79 ans. La plupart de ces patientes ont subi une chirurgie optimale (c.-à-d. un statut < 1 cm). Les tissus de recherche de ces patientes ont une histologie épithéliale séreuse. Les RIN de ces tissus de recherche ont une moyenne de 7,1 unités et ceux-ci ont varié entre une valeur de 5,7 à une valeur de 9,6 unités. De plus, la majorité des tissus de recherche ont des pourcentages de cellules tumorales et épithéliales plus grand ou égal à 75 %.

Le CRD a permis de déterminer les traitements adjuvants, les réponses aux traitements, les survies sans maladie et les survies globales de ces patientes (tableau 23 à la page suivante). Les traitements adjuvants ont été obtenus pour 11 patientes. La plupart de ces dernières ont reçu des traitements de chimiothérapie à base de *Carboplatine* et de *Paclitaxel*. Concernant les réponses aux traitements, neuf patientes présentent une réponse complète¹⁰⁴. Leurs survies sans maladie moyenne est de 14 mois. La survie sans maladie la plus courte a duré 5 mois, tandis que la plus longue est de 36 mois¹⁰⁵. Pour trois patientes, leurs réponses aux traitements n'ont pas pu être calculées. Entre autres, pour la patiente 16 aucune donnée médicale n'a été collectée à la suite de sa chirurgie. Il est possible que cette patiente ait déménagé ou changé d'hôpital pour continuer son suivi médical. Dans le cas de la patiente 55, celle-ci est décédée avant de compléter l'administration de ses traitements adjuvants de chimiothérapie. Étant donné la complexité des traitements adjuvants de la patiente 180, il n'a pas été possible d'évaluer sa réponse aux traitements. Les survies globales de 11 patientes ont été calculées. Leur survie globale moyenne est de 29 mois. Ces dernières ont varié entre 4 et 56 mois. La principale cause de décès chez ces patientes est le cancer de l'ovaire. Une seule patiente est décédée à la suite d'autres complications. En date du 1er septembre 2010, deux patientes étaient toujours en vie. La survie globale d'une patiente n'a pas pu être évaluée étant donné l'absence de la date de son dernier suivi médical et de la date de son décès.

¹⁰⁴ Pour une période de temps, aucune présence du cancer de l'ovaire n'a été détectée par l'emploi d'examen d'imagerie médicale et de marqueurs tumoraux CA-125

¹⁰⁵ Compte tenu de la collecte rétrospective des données médicales, les survies sans maladie des patientes ont pu être calculées uniquement en date du mois de septembre 2010.

Tableau 23 : Les réponses aux traitements et les survies des patientes du groupe de cas correspondent aux critères de sélection établis

Patiente	Traitement	Réponse aux traitements		Survie			
	Traitement adjuvant de chimiothérapie	Type de réponse	Survie sans maladie (en mois)	Dernier suivi médical ou date de décès	Décès	Cause du décès	Survie globale (en mois)
16	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
29	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	16	[2a6m11j]	oui	Cancer de l'ovaire	30
33	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	13	[4a1m3j]	oui	Cancer de l'ovaire	49
54	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	6	[1a10m0j]	oui	Cancer de l'ovaire	22
55	Carboplatine/Paclitaxel	N/D	N/D	[0a4m13j]	oui	Autre cause	4
62	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	18	[2a5m0j]	oui	Cancer de l'ovaire	29
64	Cisplatine	Réponse complète	11	[1a6m9j]	oui	Cancer de l'ovaire	18
67	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	5	[1a4m10j]	oui	Cancer de l'ovaire	16
87	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	36	[3a4m7j]	oui	Cancer de l'ovaire	40
95	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	13	[4a7m11j]	oui	Cancer de l'ovaire	56
179	Carboplatine/Paclitaxel	Réponse complète	11	[2a4m11j]	N/D	N/D	28
180	Cisplatine/Docetaxel	N/D	N/D	[1a10m16j]	oui	Cancer de l'ovaire	22

Légende : Non déterminé (N/D), Réponse complète : disparition de la présence du cancer de l'ovaire.

5.2 Les résultats de l'objectif 4

Cette section décrit les résultats de la réanalyse d'une étude génomique publiée en 2009 par le LGFUS. Rappelons que l'étude choisie a comparé les ratios d'événements d'épissage alternatif de 678 gènes ($\Delta\Psi$)¹⁰⁶ entre un groupe témoin et un groupe de cas. Le groupe témoin contenait 25 patientes ayant fait don de tissus ovariens considérés comme normaux. Le groupe de cas était composé de 21 patientes ayant fait don de tissus considérés comme tumoraux.

Cette réanalyse a permis d'effectuer un nouveau regroupement des patientes d'une étude génomique du LGFUS. Le nouveau regroupement des patientes a été effectué à partir du MSF et du CRD en fonction de critères de sélection qui ont été présentés précédemment (figure 37).

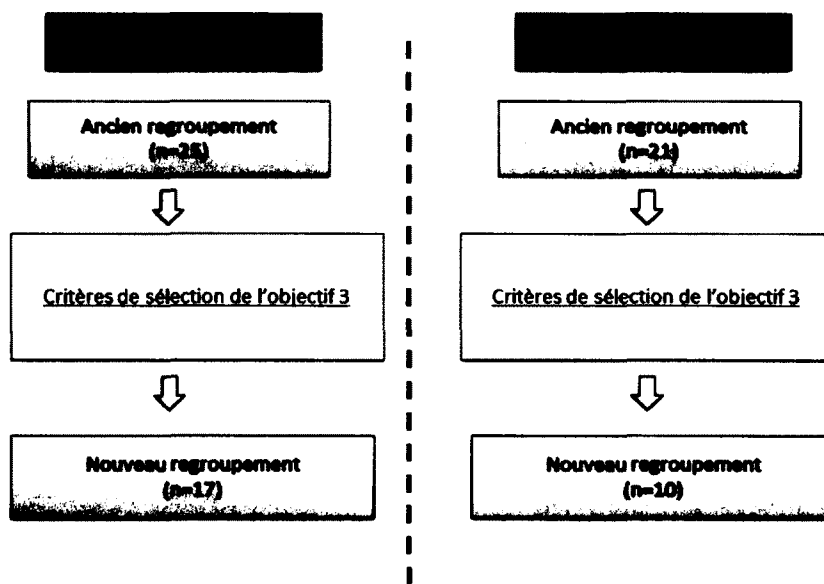


Figure 37 : Le nouveau regroupement des patientes de l'étude de Venables et ses collaborateurs (2009)

¹⁰⁶ Pour un rappel concernant les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes, le lecteur est invité à consulter la page 85 de ce document.

Pour le groupe témoin, 17 patientes ont été sélectionnées, tandis que huit patientes ont été exclues. Le tableau 24 présente les raisons d'exclusion de ces huit patientes.

Tableau 24 : Les raisons d'exclusion des patientes du groupe témoin à la suite du nouveau regroupement

Patiente	Raison(s) de l'exclusion
1	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq
24	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche était inférieure à une valeur de cinq
33	Présence de pathologie au niveau du tissu de recherche
46	Présence de pathologie au niveau du tissu de recherche
61	La patiente a reçu un traitement néoadjuvant de chimiothérapie La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq
71	Présence de pathologie au niveau du tissu de recherche
199	Présence de pathologie au niveau du tissu de recherche La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq
201	Présence de pathologie au niveau du tissu de recherche

Pour le groupe de cas, dix des 21 patientes recrutées initialement présentent un phénotype clinique correspondant aux critères de sélection établis. Les raisons d'exclusions des 11 patientes qui n'ont pas été sélectionnées sont retrouvées au tableau 25.

Tableau 25 : Les raisons d'exclusion des patientes du groupe de cas à la suite du nouveau regroupement

Patiente	Raison(s) de l'exclusion
3	La patiente a reçu un traitement néoadjuvant de chimiothérapie
5	La patiente a reçu un traitement néoadjuvant de chimiothérapie
19	Le tissu de recherche présente un faible grade Le tissu de recherche présente un faible stade pathologique
52	Le tissu de recherche présente un faible grade
63	Le tissu de recherche provient d'une tumeur métastatique
123	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq Le tissu de recherche présente un grade indéterminé Le tissu de recherche présente un stade pathologique indéterminé
197	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq

Tableau 25 : Les raisons d'exclusion des patientes du groupe de cas à la suite du nouveau regroupement (suite)

Patiente	Raison(s) de l'exclusion
203	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq
211	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq Impossible de déterminer si la patiente a reçu un traitement néoadjuvant de chimiothérapie
212	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq Impossible de déterminer si la patiente a reçu un traitement néoadjuvant de chimiothérapie
213	La qualité moléculaire (RIN) du tissu de recherche est inférieure à une valeur de cinq Impossible de déterminer si la patiente a reçu un traitement néoadjuvant de chimiothérapie

À la suite du nouveau regroupement, les $\Delta\Psi$ obtenus lors de l'ancien regroupement des patientes (c.-à-d. lors de l'étude de Venables et ses collaborateurs) ont été comparées aux $\Delta\Psi$ obtenus lors du nouveau regroupement des patientes (c.-à-d. lors du présent projet de recherche). La comparaison des $\Delta\Psi$ a été effectuée selon l'écart entre les moyennes de $\Delta\Psi$ des groupes de patientes et selon les moyennes de $\Delta\Psi$ considérées comme statistiquement significatives. Les résultats de ces comparaisons sont décrits dans les prochaines sections.

5.2.1 L'écart des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes

Pour déterminer l'impact du nouveau regroupement des patientes, l'écart entre les moyennes de $\Delta\Psi$ des groupes de patientes selon l'ancien regroupement a été comparé avec l'écart des moyennes de $\Delta\Psi$ des groupes de patientes du nouveau regroupement. Une différence d'au moins cinq unités entre les écarts calculés a été découverte chez 80 $\Delta\Psi$, soit 12 % des 678 $\Delta\Psi$ analysés au total. Le tableau 26 présente les résultats pour lesquels les différences entre les écarts ont été les plus importantes (c.-à-d. un écart d'au moins dix unités) à la suite du nouveau regroupement des patientes.

Tableau 26 : La différence entre les écarts des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes selon l'ancien et le nouveau regroupement

Nom du gène	Ancien regroupement de patientes					Nouveau regroupement de patientes					Différence entre les écarts (en valeur absolue)
	Groupe témoin (n=25)		Groupe de cas (n=21)		Écart entre les moyennes	Groupe témoin (n=17)		Groupe de cas (n=11)		Écart entre les moyennes	
	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type		Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type		
ADAMTS13	53	±30	44	±33	9	54	±30	29	±30	25	16
ATP2A1	51	±16	62	±26	-11	55	±16	54	±27	1	10
BRD8	24	±8	42	±13	-18	25	±7	33	±11	-8	10
CA12	21	±33	81	±32	-60	5	±8	78	±34	-73	13
FBLIM1	59	±13	54	±14	5	61	±14	45	±12	16	11
IKIP	48	±12	66	±20	-18	48	±12	50	±9	-2	16
LHX6	78	±9	62	±20	16	78	±10	51	±21	27	11
LOC348801	36	±39	35	±32	1	27	±34	38	±25	-11	10
MKNK1	56	±17	52	±15	4	57	±18	42	±10	15	11
OAS1	63	±33	81	±29	-18	63	±33	71	±36	-8	10
PIGQ	81	±12	72	±17	9	85	±8	64	±16	21	11

Le tableau 26 précise d'une part, la moyenne et l'écart type des $\Delta\Psi$ de gènes au sein du groupe témoin et du groupe de cas selon l'ancien regroupement. L'écart entre ces moyennes est également démontré. D'autre part, les mêmes résultats sont présentés pour les groupes de patientes obtenus à la suite du nouveau regroupement. La dernière colonne est associée à la différence entre les écarts des moyennes de $\Delta\Psi$ selon l'ancien regroupement et selon le nouveau regroupement. À partir des résultats présentés, on constate deux types de résultats. Par exemple pour le gène IKIP, l'écart entre les moyennes selon l'ancien regroupement est de -18 unités, tandis qu'avec le nouveau regroupement l'écart est de -2 unités. La différence entre ces écarts est négative, c'est-à-dire que le nouveau regroupement a diminué l'écart entre les moyennes des groupes de patientes. On constate également ce type de résultat pour les gènes ATP2A1, BRD8 et OAS1. Pour d'autres gènes tels qu'ADAMTS13, CA12, FBLIM1, LHX6, LOC348801, MKNK1 et PIGQ, le nouveau regroupement des patientes a permis d'augmenter l'écart entre les moyennes des groupes de patientes. Pour ces gènes, d'autres analyses ont été entreprises afin de déterminer si l'augmentation des écarts entre les moyennes est causée par le retrait de patientes dont les $\Delta\Psi$ sont associés à des valeurs statistiquement différentes. Le tableau 27 présente les résultats de cette comparaison.

Tableau 27 : Comparaison des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes entre les patientes sélectionnées et exclues à la suite du nouveau regroupement

Nom du gène	Groupe témoin				Test de Student ($p < 0,05$)	Groupe de cas				Test de Student ($p < 0,05$)
	Patientes sélectionnées (n=17)		Patientes non sélectionnées (n=8)			Patientes sélectionnées (n=10)		Patientes non sélectionnées (n=11)		
	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type		Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	
ADAMTS13	54	±30	52	±33	0,9157	29	±30	57	±30	0,0410
CA12	2	±6	26	±40	0,1382	78	±34	83	±31	0,7364
FBLIM1	61	±14	54	±12	0,2506	46	±12	61	±12	0,0061
LHX6	50	±39	59	±37	0,6014	41	±28	48	±39	0,6484
LOC348801	27	±34	57	±42	0,1004	38	±25	33	±39	0,7165
MKNK1	57	±18	54	±17	0,7496	42	±10	60	±12	0,0015
PIGQ	85	±8	74	±16	0,0839	64	±16	79	±15	0,0402

Pour le groupe témoin, la comparaison des moyennes de $\Delta\Psi$ des patientes à l'aide du test de Student n'a pas permis de déterminer que les patientes exclues ont des valeurs de $\Delta\Psi$ statistiquement différentes. À l'opposé pour le groupe de cas, des moyennes de $\Delta\Psi$ statistiquement différentes ont été retrouvées pour les gènes ADAMTS13, FBLIM1, MKNK1 et PIGQ. Pour mieux illustrer les résultats du tableau 27, ceux du gène MKNK1 sont présentés en détail dans les prochains paragraphes.

La figure 38 présente les résultats obtenus pour ce gène chez le groupe témoin. La comparaison des $\Delta\Psi$ de ce gène entre les patientes sélectionnées et les patientes exclues n'a pas permis de constater une différence statistiquement significative selon une valeur de seuil de 0,05. Des écarts-types différents ont été obtenus entre les patientes sélectionnées et exclues.

La figure 39 expose les résultats obtenus pour le gène MKNK1 chez le groupe de cas. La comparaison de la moyenne de $\Delta\Psi$ des patientes sélectionnées à celle des patientes exclues a permis de constater une différence statistiquement significative selon une valeur de seuil de 0,05. Des écarts-types similaires entre les patientes sélectionnées et les patientes exclues ont été obtenues.

Enfin, la figure 40 présente la comparaison des moyennes de $\Delta\Psi$ du gène MKNK1 selon l'ancien et le nouveau regroupement. On constate que le retrait des $\Delta\Psi$ des patientes exclues a permis d'obtenir des moyennes de $\Delta\Psi$ statistiquement significatives entre le groupe témoin et le groupe de cas.

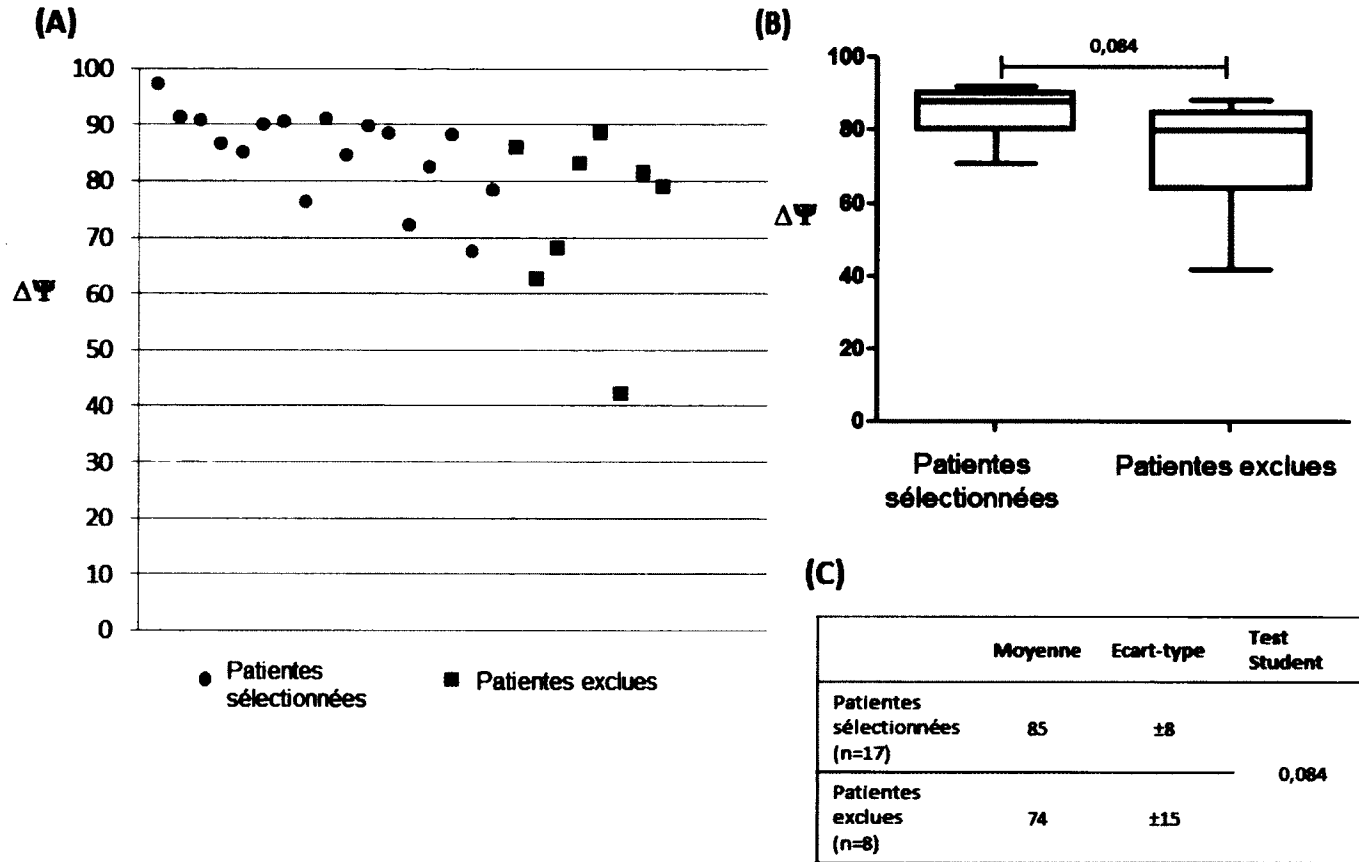


Figure 38 : L'impact du nouveau regroupement des patientes sur la moyenne des ratios d'événements d'épissage alternatif du gène *MKNK1* chez les patientes du groupe témoin

La section A présente les $\Delta\Psi$ du gène *MKNK1* des patientes du groupe témoin qui ont été sélectionnées (en vert) et qui ont été exclues (en rouge) à la suite du nouveau regroupement des patientes. Les sections B et C démontrent les moyennes de $\Delta\Psi$, les écarts-types et les résultats d'un test de Student avec une valeur de seuil de 0,05 entre les moyennes de $\Delta\Psi$ des patientes sélectionnées et exclues.

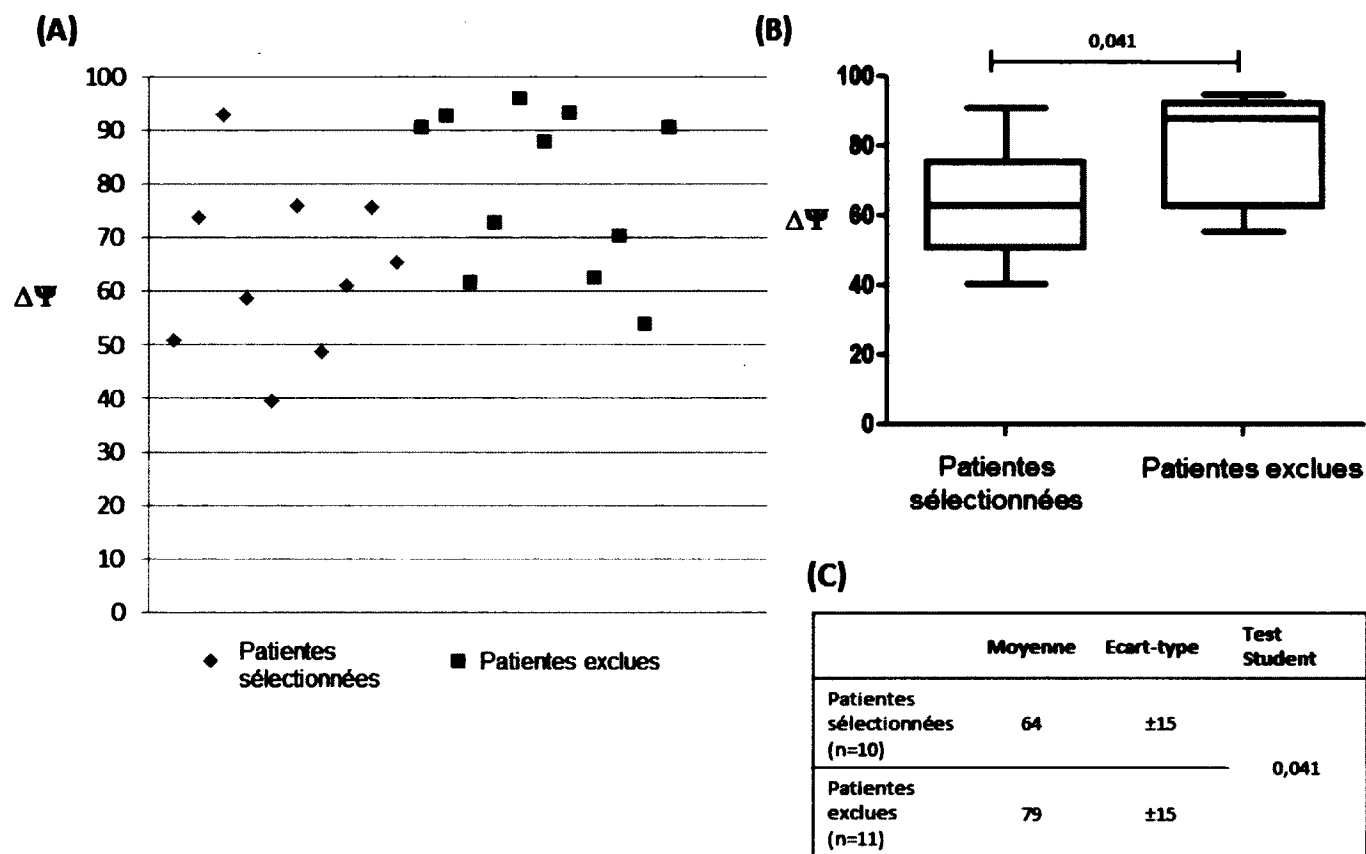


Figure 39 : L'impact du nouveau regroupement des patientes sur la moyenne des ratios d'événements d'épissage alternatif du gène *MKNK1* chez les patientes du groupe de cas

La section A présente les $\Delta\Psi$ du gène *MKNK1* provenant des patientes du groupe de cas qui ont été sélectionnées (en bleu) et exclues (en rouge) à la suite du nouveau regroupement des patientes. Les sections B et C démontrent les moyennes de $\Delta\Psi$, les écarts-types et les résultats d'un test de Student avec une valeur de seuil de 0,05 entre les moyennes de $\Delta\Psi$ des patientes sélectionnées et exclues.

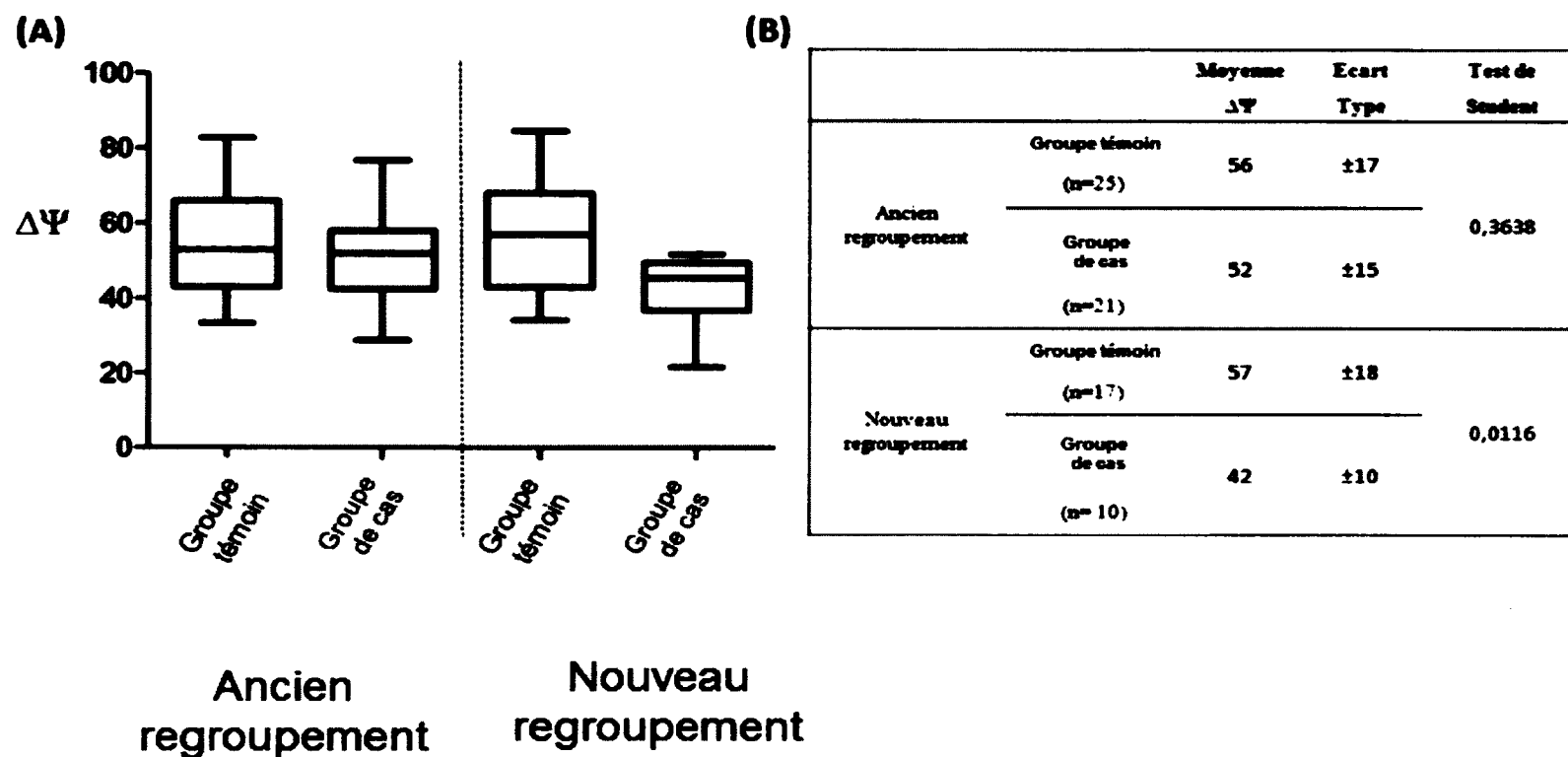


Figure 40 : La comparaison des moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif du gène *MKNK1* obtenues selon l'ancien et le nouveau regroupement des patientes

La section A présente sous forme de graphique les moyennes et les écarts type de $\Delta\Psi$ du gène *MKNK1* pour le groupe témoin et pour le groupe de cas en fonction de l'ancien et du nouveau regroupement des patientes. La section B présente les moyennes de $\Delta\Psi$, les écarts types et les résultats d'un test de Student avec une valeur de seuil de 0,05 entre ces groupes de patientes en fonction de l'ancien et du nouveau regroupement.

5.2.2 Les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes statistiquement significatives

Pour déterminer l'impact du nouveau regroupement sur les moyennes de $\Delta\Psi$ considérées comme statistiquement significatives, les moyennes selon l'ancien regroupement ont été comparées à celles du nouveau. Selon l'ancien regroupement, 288 $\Delta\Psi$ présentent des moyennes statistiquement significatives. Avec le nouveau regroupement, 170 moyennes de $\Delta\Psi$ sont statistiquement significatives. De plus, 164 moyennes sont considérées comme statistiquement significatives tant pour l'ancien regroupement que pour le nouveau des patientes (figure 41).

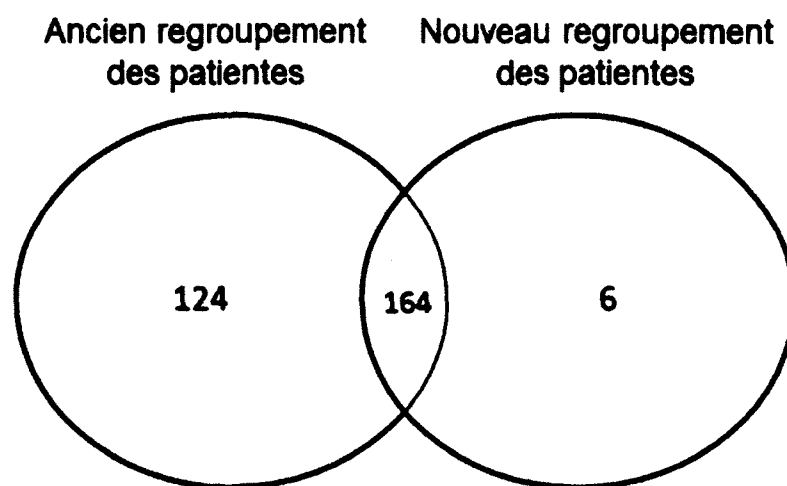


Figure 41: La comparaison du nombre de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes dont les moyennes sont statistiquement significatives selon l'ancien et le nouveau regroupement des patientes

Six moyennes de $\Delta\Psi$ sont statistiquement significatives uniquement à la suite du nouveau regroupement des patients. Les résultats associés à ces moyennes sont présentés au tableau suivant.

Tableau 28 : Les résultats des gènes, dont les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif sont nouvellement considérées comme statistiquement significatives à la suite du nouveau regroupement

Gène	Ancien regroupement				Test de Student ($p < 0,001$)	Nouveau regroupement				Test de Student ($p < 0,001$)
	Groupe témoin (n=25)		Groupe de cas (n=21)			Groupe témoin (n=17)		Groupe de cas (n=11)		
	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type		Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	Moyenne $\Delta\Psi$	Écart type	
ABCB4	10	±4	16	±8	0,0099	10	±3	15	±3	0,0008
ALS2CR19	77	±4	78	±6	0,5482	78	±3	82	±3	0,0007
CDCA1	60	±17	46	±16	0,0067	60	±20	39	±7	0,0008
FAM14B	9	±2	11	±4	0,0559	9	±2	14	±4	0,0010
OS9	35	±8	48	±15	0,0014	34	±6	52	±11	0,0004
PML	63	±5	57	±6	0,0013	64	±5	54	±5	4,92E-05

Pour mieux illustrer les résultats précédents, les résultats du gène ABCB4 sont décrits. Selon l'ancien regroupement, les patientes du groupe témoin ont une moyenne de $\Delta\Psi$ de dix unités pour ce gène et les patientes du groupe de cas ont une moyenne de 16 unités. La différence entre ces moyennes n'est pas considérée comme statistiquement significative selon un seuil d'une valeur de 0,001. Par contre, lors du nouveau regroupement, la différence entre les moyennes de ce gène est considérée comme statistiquement significative. Ce résultat permet d'avancer l'hypothèse que la version longue d'ARNm du gène ABCB4 est présente en plus grande quantité chez le groupe de cas¹⁰⁷. Les résultats du tableau 29 permettent d'avancer les mêmes hypothèses pour les versions longues d'ARNm des gènes ALS2CR19, FAM14B et OS9. Concernant les gènes PML et CDCA1, les résultats obtenus permettent de supposer que la présence de la version courte d'ARNm de ces gènes est plus importante chez le groupe de cas¹⁰⁸. Pour apporter des précisions à ces hypothèses, les séquences des versions d'ARNm de ces gènes ont été comparées à l'aide d'outils bio-informatiques afin de déterminer les possibles gains ou pertes de fonctions biologiques. Les résultats de cette comparaison sont exposés au tableau 29.

Tableau 29 : La comparaison des séquences des versions d'ARNm des gènes dont les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes qui sont nouvellement considérées comme statistiquement significatives à la suite du nouveau regroupement

Gène	RefSeq ¹⁰⁹		Possible perte ou gain de fonction biologique
	Version courte d'ARNm	Version longue d'ARNm	
ABCB4	NM_000443	NM_018849	Non
ALS2CR19	NM_152526	NM_057177	Non
CDCA1	NM_031423	NM_145697	Oui
FAM14B	NM_206949	NM_145249	Non déterminé
OS9	NM_001017957	NM_001017958	Non
PML	NM_033250	NM_033239	Non déterminé

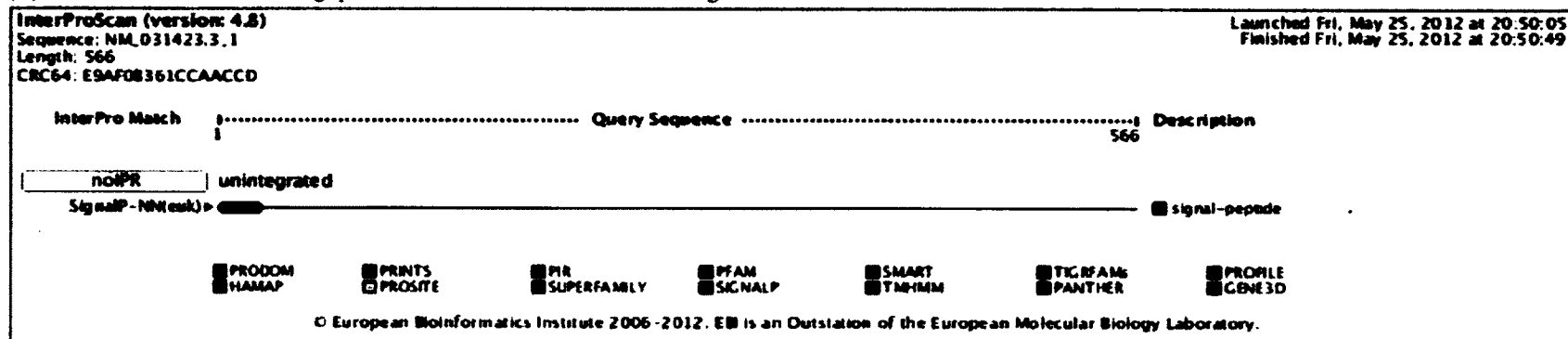
¹⁰⁷ Pour comprendre le raisonnement qui a permis d'avancer cette hypothèse, le lecteur est invité à consulter l'équation de la page 85 de ce document.

¹⁰⁸ Idem.

¹⁰⁹ Pour obtenir les séquences des ARNm associées aux RefSeq, veuillez consulter la référence suivante : National Cancer for Biotechnology Information (2011).

Parmi les gènes analysés, seul le gène CDCA1 présente une possible perte de fonction biologique. La comparaison des séquences des ARNm court et long de ce gène est illustrée à la figure 42. À partir de cette comparaison, on constate que la version courte d'ARNm du gène CDCA1 ne contient pas de séquence de liaison au complexe kinétochore NUF2. Ce résultat permet d'avancer l'hypothèse que non seulement que la version courte d'ARNm du gène CDCA1 est présente en plus grande quantité chez le groupe de cas, mais que cette version d'ARNm présente une perte de fonction biologique qui pourrait être impliqués dans le développement du cancer de l'ovaire de type épithélial.

(A) Recherche de fonction biologique chez la version courte d'ARNm du gène CDCA1



(B) Recherche de fonction biologique chez la version longue d'ARNm du gène CDCA1

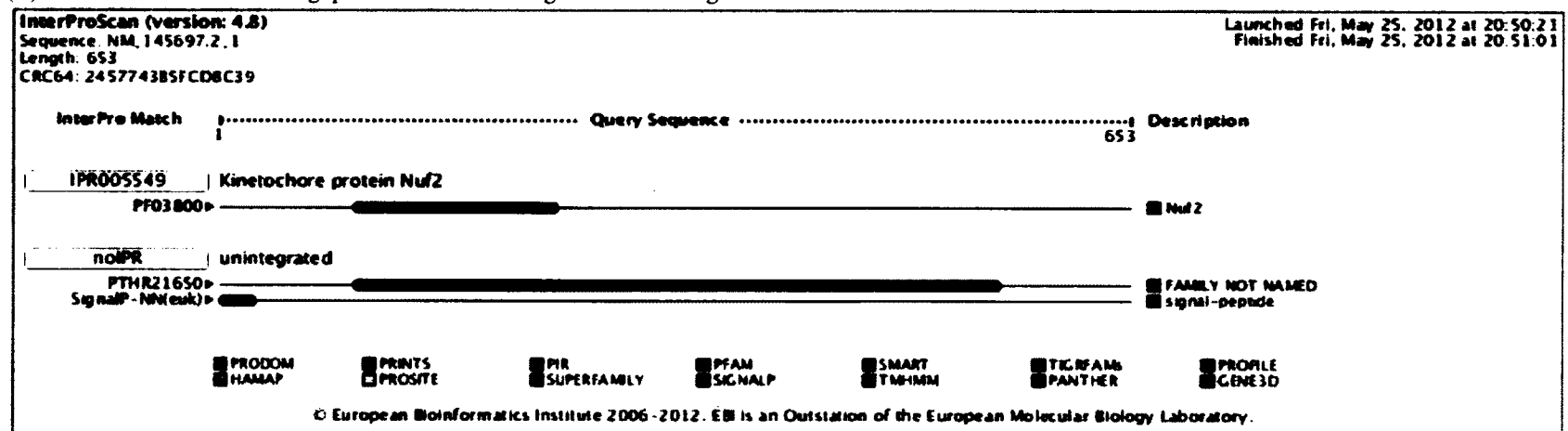


Figure 42 : La comparaison des séquences des versions courte et longue d'ARNm du gène CDCA1 afin de déterminer un gain ou une perte de fonction biologique à l'aide du logiciel InterProScan de l'European Bioinformatics Institute (2012b, site consulté le 5 juin 2012)¹¹⁰

¹¹⁰ Reproduit avec la permission de l'European Bioinformatics Institute © 2012. Pour plus de détails, voir l'annexe 1.

CHAPITRE 6 : LA DISCUSSION ET LA CONCLUSION

Ce projet de recherche a présenté une méthodologie complète incluant un modèle conceptuel (objectif 1) ainsi que deux outils informatiques (objectif 2) permettant de décrire les phénotypes cliniques de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial (COE) à partir de données médicales d'un entrepôt de données cliniques (EDC). Ce projet est innovant, car il a permis d'utiliser ce modèle et ces outils informatiques pour un laboratoire génomique afin de sélectionner des patientes recrutées en fonction de leurs phénotypes cliniques (objectif 3). À partir de cette sélection, la réanalyse d'une étude génomique (objectif 4) a eu des impacts sur l'interprétation des résultats obtenus. Les prochaines sections discutent des résultats de ces quatre objectifs. De plus, les forces et les limites ainsi que les retombées et les perspectives du présent projet de recherche sont discutées. Finalement, la conclusion est présentée.

6.1 Discussion des résultats de l'objectif 1

Le modèle conceptuel proposé repose sur une double recension des écrits. La première recension des écrits, auprès d'études génomiques portant sur le COE, a permis de comprendre que l'emploi d'une description rigoureuse des phénotypes cliniques de patientes tant au niveau de la description pathologique de leur COE (c.-à-d. le degré de malignité, l'histologie, le stade pathologique et le grade) qu'au niveau de leurs réponses aux traitements et de leurs survies est indispensable afin de valider les résultats des études génomiques. Cependant, peu d'études génomiques portant sur le COE présentent un modèle conceptuel complet pour décrire les phénotypes cliniques des patientes. Le modèle conceptuel proposé est comparable aux travaux de Kim et ses collaborateurs (2007). Ces travaux ont été choisis à titre de comparaison, car ces auteurs ont établi une approche conceptuelle afin de décrire les variables nécessaires pour répondre aux besoins des chercheurs en génomique fonctionnelle en oncologie. Les variables établies par ces auteurs ont été regroupées selon diverses thématiques dont : les données démographiques, les données pathologiques, les résultats de laboratoires, ainsi que les traitements et les issues cliniques (c.-à-d. les réponses aux traitements et les survies des patients). Ces thématiques

se retrouvent dans le modèle conceptuel proposé. Toutefois, contrairement aux travaux de Kim et ses collaborateurs (2007), un des avantages du modèle conceptuel proposé est qu'il permet de décrire les phénotypes cliniques des patientes de manière chronologique en fonction des phases de leurs prises en charge médicales. Cette organisation se base sur une seconde recension des écrits qui repose sur plusieurs références médicales provenant des directives cliniques canadiennes et américaines pour la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un COE. De plus, cette organisation a été inspirée des travaux de Scheuermann et ses collaborateurs (2009) et de Rossille et ses collaborateurs (2005). Les travaux de Scheuermann et ses collaborateurs (2009) sont à l'origine du choix des phases de la prise en charge médicale des patientes. Ces phases sont : 1) l'élaboration des diagnostics; 2) la confirmation des diagnostics; 3) les traitements; 4) les réponses aux traitements; et 5) la survie des patientes. Les travaux de Rossille et ses collaborateurs (2005) ont permis de préciser l'organisation des variables pour décrire l'ordre des traitements et les réponses aux traitements des patientes.

Le modèle conceptuel qui a été proposé est à la base du développement de deux outils informatiques. Ces outils sont plus amplement discutés dans la prochaine section.

6.2 Discussion des résultats de l'objectif 2

Les deux outils informatiques qui ont été développés lors de ce projet de recherche sont le *Master Specimen File (MSF)* et le *Clinical Response Database (CRD)*. Ces derniers ont été conçus, d'une part, pour organiser les données médicales d'un EDC selon les phases du modèle conceptuel de l'objectif 1, et d'autre part, pour transformer le format de ces données médicales afin de répondre aux besoins des chercheurs en génomique fonctionnelle. Trois besoins ont été retenus. Le premier besoin est relié à la capacité des chercheurs de sélectionner les patientes présentant des phénotypes cliniques qui correspondent à leurs critères. Le second besoin concerne l'analyse et la validation du contenu de rapports médicaux. Ce besoin est essentiel pour confirmer les diagnostics des patientes. Enfin, le troisième besoin réfère à la nécessité de visualiser les prises en charge médicales des patientes afin de déterminer leurs réponses aux traitements et leurs survies.

Peu de travaux dans les écrits ont abordé ces trois besoins. Certains auteurs se sont concentrés sur l'analyse des contenus de rapports médicaux (D'Avolio et Bui, 2008; Drake *et al.*, 2007; K. Liu *et al.*, 2005), tandis que d'autres ont travaillé sur la visualisation des prises en charge médicales des patientes (Hu *et al.*, 2011; Patel *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2006; Rossille *et al.*, 2008; Rossille *et al.*, 2005). Ces travaux ont été employés comme base pour le développement du MSF et du CRD. Ces aspects sont discutés dans les prochaines sections.

6.2.1 *Le Master Specimen File*

L'objectif du MSF est de confirmer les diagnostics des patientes et de décrire leurs tissus de recherche. De plus, le MSF permet de sélectionner des patientes dont les phénotypes cliniques correspondent aux critères de sélection établis par des chercheurs en génomique fonctionnelle. Pour répondre à ces besoins, l'architecture informatique du MSF est composée d'une base de données et d'une interface graphique permettant de sélectionner des patients en fonction de leurs phénotypes cliniques. Ce type d'architecture est employé par plusieurs auteurs (D'Avolio et Bui, 2008; Drake *et al.*, 2007; K. Liu *et al.*, 2005; Patel *et al.*, 2007). La base de données du MSF a été configurée en fonction des variables de la phase *Confirmation du diagnostic* du modèle conceptuel proposé à l'objectif 1. L'interface du MSF a été développée à partir de plusieurs travaux (D'Avolio et Bui, 2008; Drake *et al.*, 2007; Patel *et al.*, 2007). Ces travaux permettent d'analyser les contenus des rapports médicaux de patients afin d'extraire automatiquement des variables, telles que le stade pathologique leurs cancers. Toutefois, ce type d'analyse est associé à certaines difficultés. Pour surmonter ces limites, le développement du MSF a reposé sur les recommandations de Liu et ses collaborateurs (2005) qui précisent l'importance de l'interprétation d'un expert médical¹¹¹ lors de la consultation de rapports médicaux afin de transformer leurs contenus. L'interface du MSF a donc été développée afin d'extraire manuellement les contenus des rapports médicaux des patientes pour transformer ces derniers selon les valeurs du modèle conceptuel de l'objectif 1. Un des avantages du MSF est qu'il permet, non seulement, de consulter les rapports médicaux des patientes, mais aussi des photographies des images

¹¹¹ Plusieurs professionnels de la santé peuvent être considérés comme des experts médicaux incluant les archivistes médicaux, les oncologues, les pathologistes et les radiologistes.

miroirs de leurs tissus de recherche. Cet ajout essentiel pour répondre aux besoins des chercheurs en génomique fonctionnelle.

La seconde interface du MSF permet à des chercheurs en génomique fonctionnelle de sélectionner des patientes selon leurs phénotypes cliniques. Tout comme les travaux de plusieurs auteurs (D'Avolio et Bui, 2008; Drake *et al.*, 2007; K. Liu *et al.*, 2005; Patel *et al.*, 2007), le MSF permet de générer des requêtes pour sélectionner des patientes selon leurs phénotypes cliniques en spécifiant des critères de sélections. Plus précisément, l'interface du MSF permet de combiner des variables, des valeurs et des opérateurs logiques (p. ex. ET, OU et ÉGAL) retrouvés sous forme de bouton radio et de listes déroulantes afin de préciser les critères de sélection désirés. Une fois, la requête exécutée, les patientes dont les phénotypes cliniques correspondent aux critères précédemment établis peuvent être plus amplement étudiées.

Concernant la sécurité des données médicales contenues dans le MSF, plusieurs éléments ont été pris en compte. Tout d'abord, les données sont cryptées selon les normes du *Réseau de télécommunications du Québec*. De plus, pour accéder aux données du MSF, il faut d'une part s'identifier à l'aide d'un nom d'utilisateur et d'un mot de passe. Ces derniers permettent la consultation des données selon différents niveaux d'accès tel que proposé par divers auteurs (Drake *et al.*, 2007; Galligioni *et al.*, 2009; Tsiknakis *et al.*, 2007). Le MSF contient deux niveaux d'accès. Le premier niveau permet de consulter les rapports de chirurgie et de pathologie des patients par un expert médical pour représenter leur contenu selon des valeurs catégoriques, tel que par exemple le stade pathologique du cancer selon de la classification TNM. Le second niveau a été conçu pour que les chercheurs en génomique fonctionnelle soient en mesure de consulter les variables et les valeurs du MSF, qui ont été préalablement décrites par un expert médical, pour procéder à la sélection de patientes selon leurs phénotypes cliniques. Ainsi, les chercheurs en génomique fonctionnelle n'ont pas accès aux documents médicaux des patients. L'avantage de ces deux niveaux d'accès est qu'ils permettent aux chercheurs d'obtenir un niveau de détails nécessaire pour décrire le phénotype clinique des patientes tout en respectant les politiques institutionnelles et les codes d'éthiques de centres de soins et de services médicaux.

6.2.2 Le *Clinical Response Database*

Le CRD a été créé afin de visualiser les prises en charge médicales de patientes pour déterminer leurs réponses aux traitements et leurs survies. Pour répondre à ce besoin, l'architecture informatique du CRD est composée d'une base de données et d'une interface. La base de données du CRD a été configurée en fonction des variables des phases *Élaboration du diagnostic*, *Traitements*, *Réponses aux traitements* et *Survie* du modèle conceptuel de l'objectif 1. L'interface graphique du CRD permet de visualiser les phases des prises en charge médicales des patientes sous la forme d'un tableau. Chaque colonne du tableau est associée à une des phases de la prise en charge médicale du modèle conceptuel, tandis que chaque ligne correspond aux données médicales des patientes. Pour les phases *Traitements* et *Réponses aux traitements*, les données médicales des patientes sont organisées en fonction de cycles de traitements de chimiothérapie tels qu'employés par Rossille et ses collaborateurs (2005). Pour déterminer ces cycles, il a été décidé de considérer les traitements de chimiothérapie administrés au cours d'une période de temps inférieure à 30 jours comme faisant partie du même cycle. Cette décision a été prise en se basant sur les recommandations des directives cliniques du NCCN (2013). Pour chaque cycle de traitement adjuvant de chimiothérapie, l'interface du CRD permet de visualiser les résultats du marqueur tumoral CA-125 et les examens d'imagerie médicale des patientes pour déterminer leurs réponses aux traitements et leurs survies.

La visualisation de la prise en charge médicale des patientes sous forme de tableau dans le CRD se distingue de celles retrouvées au sein d'autres travaux (Hu *et al.*, 2011; RCBT, 2013a; Rogers *et al.*, 2006). Certains de ces travaux permettent de visualiser les prises en charge médicales de patients sous forme de ligne de temps, c'est-à-dire un graphique dont l'axe des X représente une échelle de temps et l'axe des Y représente sous forme d'icônes des événements associés à la prise en charge médicale des patients. Un autre exemple d'outil informatique est le logiciel ATiM du *Réseau canadien de banques de tumeurs* qui permet de représenter la prise en charge médicale selon une liste chronologique d'événements médicaux (RCBT, 2013a). Contrairement à ces travaux, la visualisation sous forme de tableau dans le CRD permet d'associer des repères temporels aux événements médicaux des patientes tels que proposés par plusieurs auteurs (Lyman *et al.*, 2008; Patel *et*

al., 2007; T. Wang *et al.*, 2008). L'utilisation de ces repères temporels fait en sorte que le CRD se démarque des travaux précédents, car ils permettent de rapidement déterminer l'ordre des traitements, les réponses aux traitements et la survie des patientes. De plus, l'emploi de ces repères temporels est une mesure de sécurité supplémentaire qui permet d'assurer l'anonymat des patientes, car aucune date n'est affichée dans le CRD.

Le MSF et le CRD ont été utilisés pour répondre aux besoins spécifiques d'un laboratoire génomique afin de sélectionner des patientes diagnostiquées pour un COE en fonction de leurs phénotypes cliniques. Les résultats de cette utilisation sont discutés à la prochaine section.

6.3 Discussion des résultats de l'objectif 3

L'utilisation des outils informatiques de l'objectif 2 est une première au *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)*. Avant le présent projet de recherche, la méthode employée initialement pour décrire les phénotypes cliniques des patientes, c'est-à-dire une révision manuelle de leurs dossiers médicaux dans ARIANE, présentait plusieurs limites. Grâce à ce projet de recherche, une collecte exhaustive des données médicales des patientes à partir des systèmes informatiques ARIANE et CIRESSS a permis de raffiner la description des phénotypes cliniques des patientes recrutés pour le LGFUS. Pour se faire, quatre étapes ont été nécessaires.

La première étape a permis de rechercher les variables du modèle conceptuel afin de déterminer leur disponibilité, leur format et leurs sources au sein de CIRESSS et d'ARIANE. La majorité des variables, incluant les rapports de chirurgie, de pathologie et les examens d'imageries médicales, ont été retrouvées sous un format non structurées, c'est-à-dire sous forme de texte libre. Ce résultat confirme les propos d'Atreja et ses collaborateurs (2008) qui précisent que plusieurs données médicales sont non structurées au sein d'un EDC. De plus, la disponibilité de certaines variables a différé. Par exemple, pour le groupe de cas, les rapports de chirurgie et de pathologies ont été retrouvés pour pratiquement toutes les patientes. À l'opposé, la disponibilité des stades pathologiques de

leurs cancers de l'ovaire ainsi que les statuts des chirurgies n'ont pas été obtenus pour toutes les patientes. Ce résultat s'explique par le fait que plusieurs des patients de ce groupe ont été diagnostiquées pour des tumeurs bénignes ou à évolution incertaine de l'ovaire. Étant donné que ces patientes ne reçoivent généralement pas de traitements adjuvants, la présence de ces patientes a influencé la disponibilité des traitements de chimiothérapie, des examens d'imagerie médicale des patientes et des résultats du CA-125 à la suite de leurs chirurgies. D'autres variables, telles les réponses aux traitements et les survies des patientes n'ont pas été retrouvées dans CIRESSS et dans ARIANE. Cela s'explique par le fait que pour décrire ces variables, il est nécessaire d'analyser la prise en charge médicale des patientes.

Lors de la deuxième étape, l'organisation des variables dans le MSF et le CRD a permis d'améliorer leur disponibilité. Par exemple dans le MSF, le regroupement des notes post-opératoires des rapports de chirurgie et des rapports de pathologies a permis de confirmer les diagnostics de 98 % des patientes. De plus, l'ajout des photographies d'images miroirs dans le MSF a facilité la description des tissus de recherche de plus de 50 % des patientes selon leurs pourcentages de cellules tumorales et épithéliales ainsi qu'en fonction de leur RIN. Le MSF et le CRD ont aussi permis de transformer les formats des variables disponibles selon les valeurs du modèle conceptuel de l'objectif 1. Par exemple, l'organisation des variables dans le CRD a permis d'analyser la prise en charge médicale des patientes afin de décrire leurs réponses aux traitements selon des valeurs catégoriques. Cet aspect est innovant, car ces données n'étaient pas disponibles auparavant pour le LGFUS.

La troisième étape a permis d'établir des critères de sélection. Pour le groupe témoin, les critères de sélection ont été établis afin de recruter des patientes dont les tissus de recherche sont absents de toutes traces de cancer de l'ovaire avec un RIN supérieur à cinq unités et l'absence de traitement néoadjuvant de chimiothérapie. Pour le groupe de cas, les critères de sélection ont été établis pour recruter les patientes diagnostiquées pour un cancer de type épithélial séreux avec un stade pathologique avancé (c.-à-dire un stade FIGO III ou IV), n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant de chimiothérapie et dont les tissus de recherche

ont un grade Silverberg élevé (c.-à-d. un grade 2 ou 3) ainsi qu'un RIN supérieur à cinq unités. De plus, pour ces patientes, leurs statuts de chirurgie, leurs traitements adjuvants de chimiothérapie, leurs réponses aux traitements, leurs réponses aux traitements et leurs survies globales devaient être disponibles. Ces critères de sélections sont comparables à ceux employés dans de récentes études génomiques portant sur le COE (Han *et al.*, 2012; Kang *et al.*, 2012; Y. Liu *et al.*, 2012)

Pour la quatrième étape, l'emploi du MSF et du CRD a permis la sélection des patientes recrutées pour le LGFUS selon les critères de sélection précédents. Cette sélection a diminué considérablement le nombre de patientes recrutées pour de fins d'analyse. Pour le groupe témoin, le nombre initial de patientes était de 41, alors qu'uniquement 21 d'entre elles présentaient des phénotypes cliniques correspondant aux critères de sélection du LGFUS. Cette diminution s'explique par le fait que plusieurs des tissus de recherche considérés comme normaux contenaient la présence de cancer. Ce résultat appuie les propos de plusieurs auteurs qui rapportent qu'une des principales difficultés lors d'études génomiques sur le cancer de l'ovaire est le recrutement de témoin, c'est-à-dire des patientes ayant fait don de tissus ovariens de recherche normaux (Ransohoff, 2005; Zorn *et al.*, 2003). Concernant la sélection des patientes du groupe de cas, leur nombre a également diminué passant initialement de 65 à 12 patientes. Cette diminution s'explique par l'utilisation de nombreux critères de sélection qui ont permis d'obtenir un groupe de patientes dont les cancers de l'ovaire sont similaires selon leurs degrés de malignité et leurs histologies. Ce regroupement est important pour la génomique fonctionnelle, car chaque sous-type histologique est associé à différentes modifications des mécanismes de gènes (Karst et Drapkin, 2010; Vaughan *et al.*, 2011).

À la suite de la sélection des patientes du groupe témoin et du groupe de cas, il a été possible de déterminer que ces groupes de patientes sont similaires selon leur âge. Le groupe témoin a une moyenne d'âge de 62 ans tandis que pour le groupe de cas, une moyenne de 59 ans a été obtenue. La moyenne d'âge du groupe de cas correspond aux données statistiques canadiennes et américaines qui précisent que l'âge moyen des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire se situe aux alentours de 60 ans (ACS, 2011i;

Santé Canada, 1999; SEER, 2012). De plus, les tissus de recherches de des patientes du groupe témoin et du groupe de cas présentent des moyennes de RIN comparables.

De plus, la plupart des patientes du groupe de cas ont reçu des traitements adjuvants de chimiothérapie à base de *Carboplatine* et de *Paclitaxel*. Ces patientes ont présenté des réponses complètes à ces traitements et leur survie sans maladie moyenne est de 14 mois. Cette moyenne s'explique, d'une part, par le fait que les chirurgies des patientes ont été effectuées par un gynéco-oncologue et, d'autre part, par le fait que la majorité de leurs chirurgies ont des statuts optimaux (ACS, 2011e; Fung-Kee-Fung *et al.*, 2011; Schorge *et al.*, 2010). Concernant la survie globale du groupe de cas, ces patientes ont présenté une moyenne de 30 mois. Cette moyenne est comparable à celles obtenues lors de plusieurs études (Bookman *et al.*, 2009; R. Ozols, 2006; Thigpen, 2012). Cependant, étant donné la collecte rétrospective des données médicales, il n'a pas été possible de déterminer leurs survies relatives.

6.4 Discussion des résultats de l'objectif 4

Les résultats de l'objectif 4 ont permis la réanalyse d'une étude génomique du LGFUS en regroupant les patientes selon leurs phénotypes cliniques à partir des critères de sélection établis lors de l'objectif 3. Le nouveau regroupement a diminué le nombre de patientes sélectionnées. Pour le groupe témoin, le nombre de patientes sélectionnées est passé de 21 à 10 (c.-à-d. une diminution de 53 %), tandis que pour le groupe de cas, le nombre est passé de 25 à 17 (c.-à-d. une diminution de 32 %). L'avantage de ce nouveau regroupement est qu'il a permis d'obtenir des groupes de patientes dont les phénotypes cliniques sont similaires. De plus, ce dernier a permis de préciser les raisons d'exclusion des patientes non sélectionnées. Le fait d'avoir exclu ces patientes a eu un impact sur l'écart entre les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes ($\Delta\Psi$) et sur les moyennes de $\Delta\Psi$ statistiquement significatives. Ces aspects sont discutés dans les prochains paragraphes.

6.4.1 L'écart entre les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes

À la suite du nouveau regroupement des patients, l'écart entre les moyennes de $\Delta\Psi$ a varié pour 12 % des 678 gènes analysés. Une augmentation de l'écart entre les moyennes de $\Delta\Psi$ a été découverte pour sept gènes. L'analyse des résultats d'un de ces gènes, soit le gène MKNK1, a clairement démontré, d'une part, que les patientes qui ont été exclues pour le groupe de cas, présentaient une moyenne de $\Delta\Psi$ statistiquement différente que celle des patientes qui ont été sélectionnées. Concernant les résultats du gène MKNK1 pour le groupe témoin, la différence entre les moyennes de $\Delta\Psi$ des patientes sélectionnées et exclues n'est pas statistiquement différente. Ce résultat s'explique en partie par le fait qu'une variabilité a été obtenue pour les $\Delta\Psi$ des patientes de ce groupe. Cette variabilité peut être reliée au fait que ces patientes ont différents diagnostics incluant des tumeurs malignes de l'utérus et des trompes de Fallope. Même si d'un point de vue pathologique leurs tissus ovariens de recherche de ces patientes semblent normaux, il est possible que d'un point de vue moléculaire ceux-ci présentent différentes modifications de mécanismes de gènes. Malheureusement, il n'a pas été possible d'analyser cet aspect au cours du présent projet de recherche.

6.4.2 Les moyennes de ratios d'événements d'épissage alternatif de gènes statistiquement significatives

Le nouveau regroupement a modifié les résultats selon un Test de Student de plusieurs moyennes de $\Delta\Psi$. Par exemple le résultat du test de Student entre les moyennes du gène TMUB2 selon l'ancien regroupement était de 0,0005, alors que pour le nouveau regroupement le résultat du même test de Student est de 0,2936. Cela peut s'expliquer par le fait des patientes, qui ont été exclues lors du nouveau regroupement, ont des valeurs extrêmes¹¹² de $\Delta\Psi$ et celles-ci ont influencées les moyennes qui ont été obtenues lors de l'ancien regroupement. Cela a eu un impact sur le nombre de moyennes de $\Delta\Psi$ considérées comme statistiquement significatives. Selon l'ancien regroupement, 288 moyennes de $\Delta\Psi$ ont été considérées comme statistiquement significatives, alors que pour le nouveau regroupement, ce nombre a diminué de 40 % pour un total de 170 moyennes de $\Delta\Psi$. Parmi

¹¹² C'est-à-dire des valeurs très basse ou très élevée à comparer à la moyenne du groupe.

ces moyennes, 164 moyennes de $\Delta\Psi$ sont considérées comme statistiquement significatives tant selon l'ancien que selon le nouveau regroupement. Aussi, les moyennes de 124 $\Delta\Psi$ ne sont plus considérées comme statistiquement significatives pour une valeur de seuil de 0,001 à la suite du nouveau regroupement. Une analyse détaillée de ces résultats a permis de constater que pour une valeur de seuil de 0,005, 48 de ces 124 moyennes de $\Delta\Psi$ (c.-à-d. 38 %) seraient considérées comme statistiquement significatives. Ces résultats permettent de constater que la majorité des moyennes statistiquement significatives lors de l'ancien regroupement sont soit encore considérées comme statistiquement significatives ou présente des résultats de tests de Student avoisinant la valeur de seuil qui a été choisie.

À l'opposé, 6 moyennes de $\Delta\Psi$ ont été nouvellement considérées comme statistiquement significatives uniquement à la suite du nouveau regroupement. Des analyses bio-informatiques ont permis d'avancer de nouvelles hypothèses concernant le gène CDCA1. Ces nouvelles hypothèses proposent que la version courte de ce gène est retrouvée en plus grande quantité chez les tissus de recherche du groupe de cas (c.-à-d. chez le cancer de l'ovaire) et que cette version soit associée à une perte de fonction biologique liée au complexe kinétochore. À l'heure actuelle, le rôle du gène CDCA1 chez le COE reste inconnu. Cependant, ce dernier est essentiel à l'attachement de microtubules au complexe kinétochore (Hayama *et al.*, 2006; D. Liu *et al.*, 2007; Ohnuma *et al.*, 2009). Lors de la division cellulaire, le complexe kinétochore a pour fonction de placer les chromosomes sur le plan équatorial. Un mauvais fonctionnement du complexe kinétochore peut engendrer une instabilité chromosomique pouvant déclencher le développement d'un cancer (Bharadwaj et Yu, 2004; Yuen *et al.*, 2005). Des auteurs ont rapporté que le gène CDCA1 pourrait jouer un rôle important dans la progression du cancer du poumon (Hayama *et al.*, 2006; Kaneko *et al.*, 2009). De plus, Ohnuma et ses collaborateurs (2009) ont analysé chez le cancer de l'estomac les mêmes versions d'ARNm du gène CDCA1¹¹³, que celles analysées lors du présent projet de recherche. Leurs travaux ont permis de supposer que la différence entre ces versions d'ARNm du gène CDCA1 peut influencer leur stabilité, leur fonctionnement et leur transcription. Des analyses supplémentaires sont nécessaires afin de

¹¹³ Ces versions sont identifiées par les RefSeqs NM_031423 et NM_145697.

prouver les hypothèses concernant le gène CDCA1 chez le COE.

6.5 Les forces et les limites

L'une des principales forces de ce projet de recherche est l'approche globale qui a été employée tant d'un point de vue conceptuel, associé à la création d'un modèle conceptuel, que d'un point de vue technique incluant la création d'outils informatiques et leur utilisation pour répondre aux besoins spécifiques d'un laboratoire de génomique fonctionnelle.

Bien que le modèle conceptuel proposé permette de décrire avec rigueur les phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire, l'ajout de phases, de variables et de valeurs pourrait raffiner ce dernier. Par exemple, l'ajout d'une phase nommé *Prévention* permettrait d'apporter d'autres perspectives médicales afin de raffiner la description du phénotype clinique des patientes. Les variables de cette phase pourraient être celles qui sont recueillies par un médecin général qui note les signes et symptômes, les antécédents personnels et familiaux, les habitudes de vie ainsi que des facteurs génétiques héréditaires des patientes. De plus, pour la phase *Traitements* de nouvelles variables permettant de décrire le bien-être des patientes, leurs toxicités aux traitements de chimiothérapies, l'activité de leurs systèmes immunitaires et leur niveau de performance¹¹⁴ pourraient s'avérer de bons ajouts. Aussi, il aurait été intéressant de raffiner certaines variables et valeurs du modèle conceptuel proposé. Par exemple, pour mieux décrire les traitements administrés aux patientes, il aurait été pertinent de préciser les doses et les temps d'administration des traitements de chimiothérapie. L'ajout d'autres types de traitements, tels que les traitements de radiothérapie et d'hormonothérapie serait intéressant. Toutefois, ces traitements sont rarement employés lors de la prise en charge médicale de patientes diagnostiquées pour un COE (NCI, 2012n). Enfin, pour faciliter l'évaluation des réponses aux traitements des patientes, il aurait été pratique de préciser la taille du cancer de l'ovaire de chaque patiente lors de leurs examens d'imagerie médicale.

¹¹⁴ Selon Blagden et ses collaborateurs (2003), le niveau de performance est une évaluation qui permet de quantifier l'état général d'un patient atteint de cancer au niveau de son bien-être et de ses activités de la vie quotidienne et est reconnue comme un facteur prédictif de survie chez les patients atteints d'un cancer.

Ces modifications pourraient s'avérer de nouvelles avenues pour la continuité de ce projet de recherche.

Une des forces de ce projet de recherche est qu'il a permis une collecte de données médicales rigoureuse pour décrire les phénotypes cliniques de patientes et l'emploi d'outils informatiques afin de faciliter leur sélection à partir de véritables données médicales provenant d'un EDC. De plus, la conception et l'utilisation de ces outils informatiques ont été validées par un pathologiste afin de répondre aux besoins retrouvés lors de l'élaboration d'études en génomique fonctionnelle en oncologie.

Une des limites du présent projet de recherche est reliée à la collecte rétrospective des données médicales au CHUS. Or, cette collecte a eu des répercussions sur l'évaluation des réponses aux traitements et des survies de certaines patientes recrutées par le LGFUS. Par exemple, des patientes ont été considérées comme perdues de vue, car elles n'ont pas complété leurs traitements adjuvants de chimiothérapie en date du mois de septembre 2010. Cette limite aurait pu être évitée si les données médicales avaient été mises à jour continuellement. Toutefois, ce type de collecte de données nécessite une gestion complexe qui n'a pas été considérée pour ce projet de recherche.

Une autre limite concerne le fait qu'aucun registre de cancer n'a été consulté pour confirmer les dates et les causes des décès des patientes recrutées pour le LGFUS. Aussi, une limite supplémentaire est le fait qu'au cours du présent projet de recherche, il n'a pas été envisagé de comparer les disponibilités des variables recherchées au CHUS avec celles pouvant être obtenues lors de la révision complète des dossiers médicaux des patientes par un expert médical, tel qu'un archiviste médical. Cette comparaison pourrait faire le sujet d'un autre projet de recherche.

L'utilisation des outils informatiques, qui ont permis de sélectionner les patientes du LGFUS selon leurs phénotypes cliniques, a eu un impact sur la réanalyse des résultats d'une étude génomique. Cependant, cette réanalyse comporte des limites. Avec un plus

grand nombre de patientes, il aurait été possible d'entreprendre des analyses statistiques permettant de comparer les réponses aux traitements et les survies globales des patientes en fonction de leurs ratios d'événements d'épissage alternatif des gènes.

6.6 Les retombées et les perspectives

Le modèle conceptuel développé pourrait s'appliquer à d'autres types de cancers et même pour d'autres maladies chroniques (p. ex. des maladies cardiovasculaires). Des démarches ont été effectuées afin d'envisager une future adaptation du modèle conceptuel chez des patients diagnostiqués pour un cancer du sein, de la prostate et du cerveau.

Le développement du MSF et du CRD au CHUS pourrait fournir un portrait global des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial lors de leurs prises en charge médicales. Ainsi, ces outils informatiques permettraient aux intervenants en milieu médical de prendre des décisions médicales fondées pour des cas complexes lors de réunion multidisciplinaire. De plus, les outils informatiques proposés pourraient s'avérer complémentaires au logiciel ATiM du *Réseau canadien de banques de tumeurs*. Le MSF et le CRD pourraient être adaptés afin de transférer certaines données médicales dénominalisées vers ATiM pour ainsi établir de nouvelles collaborations entre les chercheurs au CHUS et d'autres membres de ce réseau de recherche.

Le présent projet de recherche a eu une contribution non négligeable aux travaux des doctorants Jean-Philippe Brosseau et Jean-François Lucier, tous deux, inscrits à l'Université de Sherbrooke. Le MSF et le CRD ont permis à ces étudiants de sélectionner les patientes dont leurs phénotypes cliniques correspondaient à leurs critères de sélection. De plus, le CRD a également été utilisé dans le cadre d'un autre projet de recherche permettant l'analyse longitudinale du CA-125 pour prédire la survie de patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire.

6.7 La conclusion

La prise en charge médicale des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial est complexe, car ce cancer est généralement détecté à un stade avancé et le traitement actuellement de ce dernier ne prend pas en considération les modifications des mécanismes de gènes associés à son développement. Pour qu'un jour les résultats découlant de la génomique fonctionnelle puissent améliorer la prise en charge médicale de ces patientes, il est primordial de raffiner la description des phénotypes cliniques des patientes. L'entrepôt de données cliniques est une source de données médicales unique pour décrire les phénotypes cliniques de ces patientes. Toutefois, l'analyse des données médicales de cette source est complexe. Des outils informatiques doivent être développés afin d'organiser et d'analyser les données médicales des patientes pour décrire leurs phénotypes cliniques. Ces outils informatiques sont des leviers importants pour la génomique fonctionnelle, car la sélection des patientes selon leurs phénotypes cliniques influence l'interprétation de résultats génomiques.

REMERCIEMENTS

Le soutien de plusieurs personnes a permis de réaliser ce projet de recherche. J'aimerais d'abord souligner ma reconnaissance à mon directeur de recherche Andrew Grant pour ses idées innovatrices, pour son appui financier et pour m'avoir dirigé pendant ces années. Je tiens aussi à remercier Hanad Nwilati qui a apporté sa précieuse expertise. Sans eux, la réalisation de ce projet aurait été impossible.

De plus, ce projet de recherche a reposé sur une collaboration avec le *Laboratoire de génomique fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS)*. Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du LGFUS, dont notamment Jean-Philippe Brosseau, pour m'avoir fait une place parmi eux et également au professeur Sherif Abou Elela pour m'avoir accordé sa confiance. Je remercie également les membres de la *Collaboration en Recherche pour l'Efficacité en Diagnostic (CRED)* tant pour leurs conseils que pour leurs suggestions.

Aussi, je remercie les membres du jury, Dre Anne-Marie Mes-Masson de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et Dre Denise St-Cyr Tribble de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke d'avoir accepté de commenter ce mémoire.

Finalement, j'aimerais remercier ma famille et mes amis pour leurs encouragements et leur soutien moral sans oublier ma copine Mélissa pour sa patience, son écoute et ses conseils.

RÉFÉRENCES

- Agarwal, R., et Kaye, S. (2005). Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture? *Annals of Oncology*, 16(1), 4-6.
- Agarwal, R., et Kaye, S. (2006). Expression profiling and individualisation of treatment for ovarian cancer. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(4), 345-354.
- Aletti, G., et al. (2006). Aggressive Surgical Effort and Improved Survival in Advanced-Stage Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 107(1), 77-85.
- Ambinder, E. (2005). Electronic Health Records. *Journal of Oncology Practice*, 1(2), 57-63.
- American Cancer Society (ACS). (2011a). Chemotherapy for ovarian cancer. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-treating-chemotherapy>
- American Cancer Society (ACS). (2011b). How is ovarian cancer diagnosed? Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-diagnosis>
- American Cancer Society (ACS). (2011c). How is ovarian cancer staged? Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-staging>
- American Cancer Society (ACS). (2011d). How is ovarian cancer treated? Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-treating-general-info>
- American Cancer Society (ACS). (2011e). Ovarian cancer surgery. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-treating-surgery>
- American Cancer Society (ACS). (2011f). Survival by ovarian cancer stage. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-survival-rates>
- American Cancer Society (ACS). (2011g). Treatment of invasive epithelial ovarian cancers by stage. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-treating-by-stage>
- American Cancer Society (ACS). (2011h). Understanding Cancer Surgery: A Guide for Patients and Families. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse:
<http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/TreatmentTypes/Surgery/surgery-and-cancer>

- American Cancer Society (ACS). (2011i). What are the key statistics about ovarian cancer? Site internet consulté le 2012-11-14 à l'adresse: <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-key-statistics>
- American Cancer Society (ACS). (2011j). What is ovarian cancer? Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse: <http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-what-is-ovarian-cancer>
- American Medical Informatics Association. (2011). Glossary of Acronyms and Terms Commonly Used in Informatics. Site internet consulté le 2012-06-11 à l'adresse: <http://www.amia.org/glossary>
- Asslaber, M., et Zatloukal, K. (2007). Biobanks: transnational, European and global networks. *Briefings in Functional Genomics & Proteomics*, 6(3), 193-201.
- Association d'Anémie Falciforme du Québec. (2011). L'anémie falciforme. Site internet consulté le 2012-11-26 à l'adresse: <http://www.anemie-falciforme.org/anemie-falciforme-drepanocytose.php#.ULOddYfxn9Y>
- Atreja, A., et al. (2008). Using Technology to Promote Gastrointestinal Outcomes Research: A Case for Electronic Health Records. *American Journal of Gastroenterology*, 103(9), 2171-2178.
- Avril, N. (2007). PET and PET/CT in ovariance cancer. Dans R. Reznik (Ed.), *Cancer of the Ovary* (pp. 156-172). New York (United-States). Cambridge University Press.
- Baldwin, L. A., et al. (2012). Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 120(3), 612-618.
- Balleyguier, C., et Pomel, C. (2006). Interaction radiologue-chirurgien pour la prise en charge des cancers de l'ovaire. Dans J.-P. Guastalla et I. Ray-Coquard (Eds.), *Les cancers ovariens* (pp. 145-152). Paris (France). Springer-Verlag.
- Banerjee, D., et al. (2010). Systemic Therapy for Ovarian Cancer, Current Treatment, Recent Advances, and Unmet Needs. Dans S. Kaye (Ed.), *Emerging Therapeutic Targets in Ovarian Cancer* (pp. 1-34). New York (United States of America). Springer.
- Bast, R. C., et al. (2009). The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer*, 9(6), 415-428.
- Bell-McGuinn, K., et Leitao, M. (2011). Surface epithelial tumours : Clinical introduction. Dans R. Soslow et C. Tornos (Eds.), *Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors* (pp. 47-54). New York (United States of America). Springer.
- Bell, J. (2004). Predicting disease using genomics. *Nature*, 429(6990), 453-456.
- Bellazzi, R., et Zupan, B. (2008). Predictive data mining in clinical medicine: Current issues and guidelines. *International Journal of Medical Informatics*, 77(2), 81-97.
- Bensaber, B., et al. (2000). PIERCE : Prototypage Informatique en Recherche Clinique. Dans M. Fieschi, O. Bouhaddou, R. Beuscart, et al. (Eds.), *L'informatique au service du patient* (pp. 123-132). Paris (France). Springer-Verlag.
- Berchuck, A., et al. (2005). Patterns of Gene Expression That Characterize Long-term Survival in Advanced Stage Serous Ovarian Cancers. *Clinical Cancer Research*, 11(10), 3686-3696.
- Bergman, C. (2003a). Diagnosis and Staging. Dans R. Ozols (Ed.), *Ovarian Cancer: American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology* (pp. 101-112). New York (United States of America). BC Decker.

- Bergman, C. (2003b). Screening. Dans R. Ozols (Ed.), *Ovarian Cancer: American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology* (pp. 83-90). New York (United States of America). BC Decker.
- Betsou, F., et al. (2009). Human biospecimen research: experimental protocol and quality control tools. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(4), 1017-1042.
- Bevilacqua, G., et al. (2010). The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Archiv*, 456(4), 449-454.
- Bharadwaj, R., et Yu, H. (2004). The spindle checkpoint, aneuploidy, and cancer. *Oncogene*, 23(11), 2016-2027.
- Blagden, S., et al. (2003). Performance status score: do patients and their oncologists agree? *British Journal of Cancer*, 89(6), 1022-1027.
- Boente, M., et Carson, L. (2003). Surgical Cytoreduction. Dans R. Ozols (Ed.), *Ovarian Cancer: American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology* (pp. 113-118). New York (United States of America). BC Decker.
- Bonome, T., et al. (2005). Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary. *Cancer Res*, 65(22), 10602-10612.
- Bookman, M., et al. (2009). Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, 27(9), 1419-1425.
- Botsis, T., et al. (2010). Secondary Use of EHR: Data Quality Issues and Informatics Opportunities. *AMIA Summits on Translational Science Proceedings, 2010*, 1-6.
- Bouteille, C., et al. (2010). Cancer de l'ovaire chirurgie prophylactique. *Réseau de cancérologie Rhône-Alpes*. Site internet consulté le 2012-05-13 à l'adresse: <http://www.rrc-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-GYN-1012CHIRPROO.pdf>
- Bouwmeester, W., et al. (2012). Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Medicine*, 9(5), 1-12.
- Boyd, C., et al. (2007). Framework for Evaluating Disease Severity Measures in Older Adults With Comorbidity. *The Journal of Gerontology. Serie A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(3), 286-295.
- Boyd, J., et Berchuck, A. (2005). Oncogenes and tumor suppressor genes. Dans W. Hoskins, C. Perez, R. Young, et al. (Eds.), *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (pp. 93-122). Philadelphia (United States of America). Lippincott Williams & Wilkins.
- Brooks, S., et al. (2006). Ovarian Cancer: A Clinician's Perspective. *Pathology Case Reviews*, 11(1), 3-8.
- Burke, M., et Patchefsky, A. (2003). Pathology. Dans R. Ozols (Ed.), *Ovarian cancer : American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology* (pp. 113-118). New York (United States of America). BC Decker.
- Cancer de l'ovaire Canada. (n.d.). Dépister le cancer de l'ovaire. Site internet consulté le 2012-04-19 à l'adresse: <http://ovairecanada.org/KnowledgeAwareness/Detecting-Ovarian-Cancer?lang=fr-ca>
- Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR). (2004). Politique sur la constitution de banques de données de recherche et la gestion des dossiers de recherche dans les établissements du CRIR. Site internet consulté le 2013-05-15 à l'adresse: http://www.crir.ca/public/d3a5c6b6-9122-45ff-abda-217be6be3ff5/comite_d_ethique/politique_banquededonne.pdf 9.pdf

- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). (2012). Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de santé (CIRESSS). Site internet consulté le 2012-06-09 à l'adresse: <http://www.crc.chus.qc.ca/fr/services-outils/centre-informatise-de-recherche-evaluative-en-services-et-soins-de-sante-ciresss/>
- Cho, K. R., et Shih Ie, M. (2009). Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*, 4, 287-313.
- Chon, H., et Lancaster, J. (2011). Microarray-based gene expression studies in ovarian cancer. *Cancer Control*, 18(1), 8-23.
- Collins, F., *et al.* (2003). A vision for the future of genomics research. *Nature*, 422(6934), 835-847.
- Compton, C. (2011). *Those Biomarkers Come from Biospecimens: Garbage In, Garbage Out*. Paper presented at the 3rd Oncology Biomarkers Conference, San Diego (United States of America).
- Creswell, J. W. (2002). *Educational research: Planning, conducting, and evaluating quantitative and qualitative research*. Upper Saddle River, NJ. Merrill Prentice Hall.
- D'Avolio, L., et Bui, A. (2008). The Clinical Outcomes Assessment Toolkit: A Framework to Support Automated Clinical Records-based Outcomes Assessment and Performance Measurement Research. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 15(3), 333-340.
- Daniel, C., *et al.* (2009). Dossier patient informatisé à visée de recherche biomédicale. *La Presse Médicale*, 38(10), 1468-1475.
- del Carmen, M., *et al.* (2006). Preoperative preparation and surgical instrumentation. Dans R. Bristow et B. Young Karlan (Eds.), *Surgery for ovarian cancer: principles and practice* (pp. 39-56). Oxon (United Kingdom). Taylor & Francis.
- Dizon, S., *et al.* (2004a). What are the symptoms of ovarian cancer? Dans S. Dizon, N. R. Abu-Rustum et A. Gibbs Brown (Eds.), *100 Questions & Answers About Ovarian Cancer* (pp. 19-22). Subury (United States of America). Jones & Bartlett Publishers.
- Dizon, S., *et al.* (2004b). What happens if the cancer comes back ? Dans S. Dizon, N. R. Abu-Rustum et A. Gibbs Brown (Eds.), *100 Questions & Answers About Ovarian Cancer* (pp. 112-113). Subury (United States of America). Jones & Bartlett Learning.
- Dodge, J., *et al.* (2011). Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Current Oncology*, 19(4), 244-257.
- Doyle, E. M., *et al.* (2007). Histological grading of epithelial ovarian carcinomas. *Journal of Obstetrics & Gynecology*, 27(1), 71-74.
- Drake, T., *et al.* (2007). A system for sharing routine surgical pathology specimens across institutions: the Shared Pathology Informatics Network. *Human pathology*, 38(8), 1212-1225.
- Dressman, H. K., *et al.* (2007). An integrated genomic-based approach to individualized treatment of patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 25(5), 517-525.
- Eisenhauer, E., *et al.* (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), 228-247.
- European Bioinformatics Institute. (2012). InterPro protein sequence analysis & classification. Site internet consulté le 2012-05-02 à l'adresse: <http://www.ebi.ac.uk/interpro/>

- European Bioinformatics Institute (EBI). (2012a). EMBOSS Transeq. Site internet consulté le 2012-05-02 à l'adresse: http://www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/
- European Bioinformatics Institute (EBI). (2012b). InterProScan. Site internet consulté le 2012-05-02 à l'adresse: <http://www.ebi.ac.uk/Tools/pfa/iprscan/>
- Exarchos, T., *et al.* (2007). A framework for cancer decision support based on profiling by integrating clinical and genomic data: application to colon cancer. Dans A. Charalambopoulos, D. I. Fotiadis et D. Polyzos (Eds.), *Advanced Topics In Scattering And Biomedical Engineering* (pp. 261-268). Danvers (United States of America). World Scientific Publishing.
- Fehrmann, R., *et al.* (2007). Profiling Studies in Ovarian Cancer: A Review. *The Oncologist*, 12(8), 960-966.
- Fekete, T., *et al.* (2012). Meta-analysis of gene expression profiles associated with histological classification and survival in 829 ovarian cancer samples. *International journal of cancer*, 131(1), 95-105.
- Finlayson, T., *et al.* (2004). Assessing symptoms, disease severity, and quality of life in the clinical context: a theoretical framework. *American Journal of Managed Care*, 10(5), 336-344.
- Fleming, G., *et al.* (2009). Epithelial Ovarian Cancer. Dans R. Barakat, M. Markman et M. Randall (Eds.), *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (pp. 763-836). Philadelphia (United States of America). Lippincott Williams & Wilkins.
- Fung-Kee-Fung, M., *et al.* (2011). Optimal Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario. *Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 4-3 Version 3*.
- Fung-Kee-Fung, M., *et al.* (2007). Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Current Oncology*, 14(5), 195-208.
- Galligioni, E., *et al.* (2009). Development and daily use of an electronic oncological patient record for the total management of cancer patients: 7 years' experience. *Annals of Oncology*, 20(2), 349-352.
- Girard, N., et Mornex, F. (2011). Principes de la chimioradiothérapie concomitante. Dans J.-F. Morère, F. Mornex et D. Soulières (Eds.), *Thérapeutique du cancer* (pp. 17-22). Paris (France). Springer-Verlag.
- Gómez-Raposo, C., *et al.* (2010). Molecular characterization of ovarian cancer by gene-expression profiling. *Gynecologic Oncology*, 118(1), 88-92.
- Grandy, G. (2010). Instrumental Case Study. Dans A. J. Mills, G. Durepos et E. Wiebe (Eds.), *Encyclopedia of Case Study Research. Encyclopedia of Case Study Research* (pp. 474-476). Thousand Oaks, CA. SAGE Publications, Inc.
- Grant, A., *et al.* (2006). Integrating feedback from a clinical data warehouse into practice organisation. *International Journal of Medical Informatics*, 75(3), 232-241.
- Grizzle, W. E., *et al.* (2008). Quality Assurance in Tissue Resources Supporting Biomedical Research. *Cell Preservation Technology*, 6(2), 113-118.
- Hackl, H., *et al.* (2010). Information technology solutions for integration of biomolecular and clinical data in the identification of new cancer biomarkers and targets for therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 128(3), 488-498.
- Hain, S. (2006). PET and PET/CT Imaging in Testicular and Gynecologic Cancers. Dans P. Valk, D. Delbeke, D. Bailey, *et al.* (Eds.), *Positron emission tomography: clinical practice* (pp. 225-227). London (United Kingdom). Springer-Verlag.

- Han, Y., *et al.* (2012). Integrated Analysis of Gene Expression Profiles Associated with Response of Platinum/Paclitaxel-Based Treatment in Epithelial Ovarian Cancer. *PloS one*, 7(12), e52745.
- Hanahan, D., et Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
- Hartmann, L., *et al.* (2005). Gene Expression Profiles Predict Early Relapse in Ovarian Cancer after Platinum-Paclitaxel Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, 11(6), 2149-2155.
- Hayama, S., *et al.* (2006). Activation of CDCA1-KNTC2, members of centromere protein complex, involved in pulmonary carcinogenesis. *Cancer research*, 66(21), 10339-10348.
- Health Information and Management System. (2012). Electronic health record. Site internet consulté le 2012-06-13 à l'adresse: http://www.himss.org/asp/topics_ehr.asp
- Helleman, J., *et al.* (2006). Molecular profiling of platinum resistant ovarian cancer. *Int J Cancer*, 118(8), 1963-1971.
- Hewitt, R. (2011). Biobanking: the foundation of personalized medicine. *Current Opinion in Oncology*, 23(1), 112-119.
- Hlady Rispal, M. (2002). L'identification des spécificités de la méthode des cas. *La méthode des cas: Application à la recherche en gestion* (pp. 77-80). Bruxelles. De Boeck.
- Hogg, R., et Friedlander, M. (2004). Biology of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Screening Women at High Genetic Risk. *Journal of Cinical Oncology*, 22(7), 1315-1327.
- Holschneider, C., et Berek, J. (2000). Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in Surgical Oncology*, 19(1), 3-10.
- Hu, H., *et al.* (2011). DW4TR: A Data Warehouse for Translational Research. *Journal of Biomedical Informatics*, 44(6), 1004-1019.
- Husseinzadeh, N. (2011). Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecologic Oncology*, 120(1), 152-159.
- Ignoffo, R., *et al.* (2008). What Happens in Chemotherapy. Dans M. Dollinger et E. Rosenbaum (Eds.), *Everyone's guide to cancer therapy: how cancer is diagnosed, treated, and managed day to day* (pp. 74-86). Kansas City (United States of America). Andrews McMeel Publishing.
- Iizumi, M., *et al.* (2008). Drug development against metastasis-related genes and their pathways: a rationale for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1786(2), 87-104.
- Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). (2008). Profil moléculaire des tumeurs. Site internet consulté le 2013-03-02 à l'adresse: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/36888.html>
- Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). (2011). Améliorer les résultats en santé par des soins basés sur des données scientifiques. *Stratégie de recherche axée sur le patient du Canada*. Site internet consulté le 2012-06-15 à l'adresse: <http://www.irsc-cihr.gc.ca/f/44000.html>
- Ishioka, S.-i., *et al.* (2003). Comparison of the usefulness between a new universal grading system for epithelial ovarian cancer and the FIGO grading system. *Gynecologic Oncology*, 89(3), 447-452.

- Johns Hopkins Pathology. (2001). Recurrent Ovarian Epithelial Cancer. Site internet consulté le 2012-05-13 à l'adresse: <http://pathology2.jhu.edu/ovca/treatment.cfm#surgery>
- Kaku, T., *et al.* (2003). Histological classification of ovarian cancer. *Medical Electron Microscopy*, 36(1), 9-17.
- Kanas, G., *et al.* (2010). Use of electronic medical records in oncology outcomes research. *Clinico Economics and Outcomes Research*, 2010(2), 1-14.
- Kaneko, N., *et al.* (2009). siRNA-mediated knockdown against CDCA1 and KNTC2, both frequently overexpressed in colorectal and gastric cancers, suppresses cell proliferation and induces apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 390(4), 1235-1240.
- Kang, J., *et al.* (2012). A DNA Repair Pathway-Focused Score for Prediction of Outcomes in Ovarian Cancer Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(9), 670-681.
- Karst, A., *et al.* (2010). Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *Journal of Oncology*, 2010, 1-14.
- Kavanagh, J., *et al.* (2006). Cancer of ovary. Dans J. Benedet, S. Pecorelli, H. Y. Ngan, *et al.* (Eds.), *Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers* (pp. 95-121). Oxford (United Kingdom). Elsevier.
- Kawamoto, K., *et al.* (2009). A national clinical decision support infrastructure to enable the widespread and consistent practice of genomic and personalized medicine. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 9(1), 17.
- Khoury, M., *et al.* (2007). The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine*, 9(10), 665-674.
- Kim, S., *et al.* (2007). Information requirements of cancer center researchers focusing on human biological samples and associated data. *Information Processing and Management*, 43(5), 1383-1401.
- Kobel, M., *et al.* (2008). Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med*, 5(12), e232.
- Konstantinopoulos, P., *et al.* (2008). Gene-expression profiling in epithelial ovarian cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*, 5(10), 577-587.
- Koolman, J., *et al.* (2005). Molecular genetics: overview. Dans J. Koolman *et al.* (Eds.), *Color Atlas Of Biochemistry* (pp. 236-237). Stuttgart (Germany). Georg Thieme Verlag.
- Kulasingam, V., *et al.* (2010). Integrating high-throughput technologies in the quest for effective biomarkers for ovarian cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(5), 371-379.
- Kurman, R., *et al.* (2008). Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(4), 351-356.
- La société de Gynéco-oncologie du Canada (GOC). (2006). La chimiothérapie intrapéritonéale pour traiter le cancer de l'ovaire : Une stratégie complexe, mais une option captivante! Site internet consulté le 2012-07-18 à l'adresse: http://www.g-o-c.org/uploads/ip%20-%20goc%20position%20stmt%20_fre_%20jan%2010%2006.pdf

- Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS). (2010). Documentation : Association Screens. 05. *Association Screen: Ovary*. Site internet consulté le 2010-05-02 à l'adresse: <http://palace.lgfus.ca/data/related/95>
- Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke (LGFUS). (2012). À propos de nous. Site internet consulté le 2012-05-24 à l'adresse: <http://lgfus.ca/public/fr>
- Lawrenson, K., et Gayther, S. A. (2009). Ovarian Cancer: A Clinical Challenge That Needs Some Basic Answers. *PLoS Med*, 6(2).
- Le dictionnaire Larousse Médical. (2006a). Ascite. Site internet consulté le 2013-05-25 à l'adresse: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/93#t11380>
- Le dictionnaire Larousse Médical. (2006b). Épiploon. Site internet consulté le 2013-05-13 à l'adresse: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/344#t12872>
- Le dictionnaire Larousse Médical. (2006c). Hypoxie. Site internet consulté le 2013-05-25 à l'adresse: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/492#t13775>
- Le dictionnaire Larousse Médical. (2006d). Pleurésie. Site internet consulté le 2013-05-08 à l'adresse: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/776#t3397>
- Le, T., et al. (2009). Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 31(7), 668-680.
- Levêque, J., et al. (2005). Cancer ovarien. Dans B. Blanc et L. Siproudhis (Eds.), *Pelvi-périnéologie* (pp. 407-420). Paris (France). Springer-Verlag.
- Liu, D., et al. (2007). Human NUF2 interacts with centromere-associated protein E and is essential for a stable spindle microtubule-kinetochore attachment. *The Journal of biological chemistry*, 282(29), 21415-21424.
- Liu, K., et al. (2005). Automating Tissue Bank Annotation from Pathology Reports – Comparison to a Gold Standard Expert Annotation Set. *AMIA Annual Symposium Proceedings, 2005*, 460-464.
- Liu, Y., et al. (2012). Integrated Analysis of Gene Expression and Tumor Nuclear Image Profiles Associated with Chemotherapy Response in Serous Ovarian Carcinoma. *PloS one*, 7(5), e36383.
- Loscalzo, J., et al. (2007). Human disease classification in the postgenomic era: A complex systems approach to human pathobiology. *Molecular Systems Biology*, 2007(3), 124.
- Ludwig, J., et Weinstein, J. (2005). Biomarkers in Cancer Staging, Prognosis and Treatment Selection. *Nature Reviews Cancer*, 5(11), 845-856.
- Lyman, J., et al. (2008). The Development of Health Care Data Warehouse to Support Data Mining. *Clinics in Laboratory Medicine*, 28(1), 55-71.
- Markman, M. (2007). The CA125 antigen level as a prognostic versus a predictive test in epithelial ovarian cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*, 4(11), 628-629.
- Martin-Sanchez, F., et al. (2004). Synergy between medical informatics and bioinformatics: facilitating genomic medicine for future health care. *Journal of Biomedical Informatics*, 37(1), 30-42.
- Mathew, J. P., et al. (2007). From Bytes to Bedside: Data Integration and Computational Biology for Translational Cancer Research. *PLoS Comput Biol*, 3(2), 0153-0163.
- Matlin, A., et al. (2005). Understanding alternative splicing: towards a cellular code. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6(5), 386-398.

- Mayo clinic. (2010). Ovarian cancer. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse: <http://www.mayoclinic.com/health/ovarian-cancer/DS00293>
- McCluggage, W. (2008). My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *Journal of Clinical Pathology*, 61(2), 152-163.
- Menon, S. (2004). Ovarian cancer screening. *Canadian Medical Association Journal*, 171(4), 323-324.
- Menon, U. (2007). Ovarian cancer: challenges of early detection. *Nature Clinical Practice Oncology*, 4(9), 498-499.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, et Régie de l'assurance maladie du Québec. (2009). Fichier des tumeurs du Québec - Guide d'utilisation (version 2.1). Site internet consulté le 2012-06-07 à l'adresse: [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/santpub/tumeurs.nsf/61a4a0842e5cbd34852568d500653357/b3308f6567f27b99852578310070a577/\\$FILE/guide%20j65%20version%202-1_decembre09.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/santpub/tumeurs.nsf/61a4a0842e5cbd34852568d500653357/b3308f6567f27b99852578310070a577/$FILE/guide%20j65%20version%202-1_decembre09.pdf)
- Mohanty, S., et al. (2008). The development and deployment of Common Data Elements for tissue banks for translational research in cancer - an emerging standard based approach for the Mesothelioma Virtual Tissue Bank. *BMC Cancer*, 8(8), 91.
- Moore, D. H., et al. (2004). An assessment of age and other factors influencing protocol versus alternative treatments for patients with epithelial ovarian cancer referred to member institutions: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 94(2), 368-374.
- Morozova, O., et Marra, M. (2008). Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. *Genomics*, 92(5), 255-264.
- Morrison, J., et al. (2012). L'administration d'une chimiothérapie avant la chirurgie permet-elle d'améliorer la survie ou la qualité de vie chez les femmes atteintes du cancer épithélial avancé de l'ovaire ? *Cochrane Summaries*. Site internet consulté le 2013-05-02 à l'adresse: <http://summaries.cochrane.org/fr/CD005343/ladministration-dune-chimiotherapie-avant-la-chirurgie-permet-elle-dameliorer-la-survie-ou-la-qualite-de-vie-chez-les-femmes-atteintes-du-cancer-epithelial-avance-de-lovaire>
- Moss, E., et al. (2005). The role of CA125 in clinical practice. *Journal of Clinical Pathology*, 3(58), 308-312.
- Mueller, O., et al. (2004). RNA Integrity Number (RIN) – Standardization of RNA Quality Control. Agilent Technologies. Site internet consulté le 2012-05-23 à l'adresse: <http://www.ksre.ksu.edu/igenomics/doc1079.ashx>
- Na, Y. J., et al. (2009). Ovarian cancer: markers of response. *Int J Gynecol Cancer*, 19 Suppl 2, S21-29.
- Nadkarni, P. (2003). The challenges of recording phenotype in a generalizable and computable form. *Pharmacogenomics Journal*, 3(1), 8-10.
- National Cancer Institute (NCI). (2011a). Metastatic Cancer. *National Cancer Institute FactSheet*. Site internet consulté le 2012-07-03 à l'adresse: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/metastatic>
- National Cancer Institute (NCI). (2011b). Ovarian Cancer Screening. *Ovarian Cancer Screening (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-07-16 à l'adresse: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/ovarian/Patient/page3>
- National Cancer Institute (NCI). (2011c). What is screening? *Ovarian Cancer Screening (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-04-19 à l'adresse: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/ovarian/Patient/page1>

- National Cancer Institute (NCI). (2012a). Cellular Classification of Ovarian Epithelial Cancer. *Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page2>
- National Cancer Institute (NCI). (2012b). Defining Cancer. *What Is Cancer?* Site internet consulté le 2012-07-03 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>
- National Cancer Institute (NCI). (2012c). Diagnosis. *What You Need To Know About Ovarian Cancer*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary/page6>
- National Cancer Institute (NCI). (2012d). Drugs Approved for Ovarian Cancer. *Cancer Drug Information*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/ovariancancer>
- National Cancer Institute (NCI). (2012e). Electronic medical record. *NCI Dictionary of Cancer Terms*. Site internet consulté le 2012-06-11 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/dictionary?CdrID=561399>
- National Cancer Institute (NCI). (2012f). Evidence of Benefit. *Ovarian Cancer Screening (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/ovarian/HealthProfessional/page3>
- National Cancer Institute (NCI). (2012g). Follow-up Care. *What You Need To Know About Ovarian Cancer*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary/page11>
- National Cancer Institute (NCI). (2012h). General Information About Ovarian Epithelial Cancer. *Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page1>
- National Cancer Institute (NCI). (2012i). Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment. *Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page6>
- National Cancer Institute (NCI). (2012j). Stage I and Stage II Ovarian Epithelial Cancer Treatment. *Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page4>
- National Cancer Institute (NCI). (2012k). Stage III and Stage IV Ovarian Epithelial Cancer Treatment. *Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page5>

- National Cancer Institute (NCI). (2012l). Stage Information for Ovarian Epithelial Cancer. *Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®)*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page3>
- National Cancer Institute (NCI). (2012m). Staging. *What You Need To Know About Ovarian Cancer*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary/page7>
- National Cancer Institute (NCI). (2012n). Treatment. *What You Need To Know About Ovarian Cancer*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary/page8>
- National Cancer Institute (NCI). (2012o). Understanding Cancer. *What You Need To Know About Ovarian Cancer*. Site internet consulté le 2012-05-14 à l'adresse:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/ovary/page3>
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2011). Nucleotide. Site internet consulté le 2011-11-02 à l'adresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2013. Site internet consulté le 2013-07-12 à l'adresse: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf¹¹⁵
- Niland, J., et Rouse, L. (2010). Clinical Research Systems and Integration with Medical Systems. Dans M. F. Ochs, J. T. Casagrande et R. V. Davuluri (Eds.), *Biomedical Informatics for Cancer Research* (pp. 17-37). New York (United States of America). Springer.
- Office québécois de la langue française (OQLF). (1982). Mitotique. *Le grand dictionnaire terminologique - fiche terminologique*. Site internet consulté le 2012-06-17 à l'adresse: http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8450285
- Office québécois de la langue française (OQLF). (1990). Nécrose. *Le grand dictionnaire terminologique - fiche terminologique*. Site internet consulté le 2012-06-17 à l'adresse: http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=17487913
- Office québécois de la langue française (OQLF). (1998). Stroma. *Le grand dictionnaire terminologique - fiche terminologique*. Site internet consulté le 2012-06-17 à l'adresse: http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8391173
- Office québécois de la langue française (OQLF). (2001). Génomique fonctionnelle. *Le grand dictionnaire terminologique - fiche terminologique*. Site internet consulté le 2012-04-18 à l'adresse:
http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8366617
- Office québécois de la langue française (OQLF). (2005a). Chromatine. *Le grand dictionnaire terminologique - fiche terminologique*. Site internet consulté le 2012-06-17 à l'adresse: http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8354352

¹¹⁵ Référencé avec permission à partir du NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer V.2.2013. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. Tous droits réservés. Page consultée le 12 juillet 2013. Pour consulter la version la plus récente et complète, visitez le www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES® et tout autre contenu du NCCN sont des marques déposées par le National Comprehensive Cancer Network, Inc.

- Office québécois de la langue française (OQLF). (2005b). Puce à ADN. *Le grand dictionnaire terminologique - fiche terminologique*. Site internet consulté le 2012-06-17 à l'adresse: http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8354904
- Office québécois de la langue française (OQLF). (2010). Nucléole. *Le grand dictionnaire terminologique - fiche terminologique*. Site internet consulté le 2012-06-17 à l'adresse: http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8450688
- Ohnuma, S., et al. (2009). Cancer-associated splicing variants of the CDCA1 and MSMB genes expressed in cancer cell lines and surgically resected gastric cancer tissues. *Surgery*, 145(1), 57-68.
- Oikonomopoulou, K., et al. (2008). Prediction of ovarian cancer prognosis and response to chemotherapy by a serum-based multiparametric biomarker panel. *British journal of cancer*, 99(7), 1103-1113.
- Oldenhuis, C., et al. (2008). Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European Journal of Cancer*, 44(7), 946-953.
- Olivier, R., et al. (2006). The role of gene expression profiling in the clinical management of ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 42(17), 2930-2938.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). (2008a). Modern Imaging in oncology. Dans P. Boyle et B. Levin (Eds.), *World Cancer report* (pp. 97-98). Lyon (France). International Agency for Research on Cancer.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). (2008b). Ovarian Cancer. Dans P. Boyle et B. Levin (Eds.), *World Cancer report* (pp. 424-427). Lyon (France). International Agency for Research on Cancer.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). (2008c). Principles of Cancer therapy: Medical oncology. Dans P. Boyle et B. Levin (Eds.), *World Cancer report* (pp. 62-67). Lyon (France). International Agency for Research on Cancer.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). (2008d). Screening for Ovarian Cancer. Dans P. Boyle et B. Levin (Eds.), *World Cancer report* (pp. 314-315). Lyon (France). International Agency for Research on Cancer.
- Oza, A. M., et al. (2011). Progression-free survival in advanced ovarian cancer- a Canadian review and expert panel perspective. *Current Oncology*, 18(suppl. 2), 20-27.
- Ozols, R. (2006). Challenges for chemotherapy in ovarian cancer. *Annals of oncology*, 17 (Suppl 5), 181-187.
- Ozols, R., et al. (2005). Epithelial Ovarian Cancer. Dans W. Hoskins, C. Perez, R. Young, et al. (Eds.), *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (pp. 895-988). Philadelphia (United States of America). Lippincott Williams & Wilkins.
- Paolaggi, J.-B., et Coste, J. (2001). Méthodologie médicale. La validation des instruments de mesure et des tests utilisés en médecine Dans J.-B. Paolaggi et J. Coste (Eds.), *Le Raisonnement médical - De la science à la pratique clinique* (pp. 49-60). Paris (France). Éditions ESTEM.
- Parmanto, B., et al. (2005). A framework for designing a healthcare outcome data warehouse. *Perspectives in Health Information Management*, 2(3).
- Patel, A. A., et al. (2007). A novel cross-disciplinary multi-institute approach to translational cancer research: lessons learned from Pennsylvania Cancer Alliance Bioinformatics Consortium (PCABC). *Cancer Inform*, 3(3), 255-274.

- Prefontaine, M., et Walker-Dilks, C. (2009). PET imaging in ovarian cancer: recommendations *Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series* (Vol. 7). Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO).
- Prokosch, H., et Ganslandt, T. (2009). Perspectives for medical informatics. Reusing the electronic medical record for clinical research. *Methods of Information in Medicine*, 48(1), 38-44.
- Pusztai, L. (2006). Chips to bedside: incorporation of microarray data into clinical practice. *Clinical Cancer Research*, 12(24), 7209-7214.
- Quevillon, E., et al. (2005). InterProScan: protein domains identifier. *Nucleic acids research*, 1(33), 116-120.
- Ransohoff, D. (2005). Bias as a threat to the validity of cancer molecular-marker research. *Nature Reviews Cancer*, 5(2), 142-151.
- Raspollini, M., et Taddei, G. (2007). Tumor markers in ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 97(3), 175-181.
- Ray-Coquard, I. (2002). Tumeur des cordons sexuels et du stroma. *Encyclopédie Orphanet*. Site internet consulté le 2012-08-26 à l'adresse: <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-STROMA.pdf>
- Réseau canadien de banques de tumeurs (RCBT). (2013a). ATiM - Application de gestion avancée des tissus. Site internet consulté le 2013-03-02 à l'adresse: <http://www.ctrnet.ca/atim>
- Réseau canadien de banques de tumeurs (RCBT). (2013b). Procédures normalisées de fonctionnement - Clinical Annotation. Site internet consulté le 2013-03-02 à l'adresse: <http://www.ctrnet.ca/download/17/e>
- Réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine, d'Alsace et de Franche-Comté. (2011). Classification des tumeurs de l'ovaire. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse: http://www.oncologik.fr/images/5/5f/Public_ovaire_classif_OMS.pdf
- Rich, W. (2010). CA-125. *Gynecologic Oncology Associates*, . Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse: <http://www.gynoncology.com/ca-125/>
- Riegman, P., et al. (2007). Biobanking for interdisciplinary clinical research. *Pathobiology*, 74(4), 239-244.
- Riegman, P., et al. (2008). Biobanking for better healthcare. *Molecular Oncology*, 2(3), 213-222.
- Robinson, P. (2012). Deep phenotyping for precision medicine. *Human Mutation*, 33(5), 777-780.
- Rogers, J., et al. (2006). The CLEF Chronicle: Patient Histories derived from Electronic Health Records. Dans R. S. Barga et X. Zhou (Eds.), *Proceedings of the 22nd International Conference on Data Engineering Workshops* (pp. 109). Atlanta (United States of America). IEEE Computer Society.
- Rossille, D., et al. (2008). Integrating clinical, gene expression, protein expression and preanalytical data for in silico cancer research. *Studies in Health Technology and Informatics*, 136, 455-460.
- Rossille, D., et al. (2005). Modelling a decision-support system for oncology using rule-based and case-based reasoning methodologies. *International Journal of Medical Informatics*, 74(2), 299-306.
- Rustin, G. J., et al. (2011). Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer*, 21(2), 419-423.

- Sabatier, R., *et al.* (2009). Gene expression profiling and prediction of clinical outcome in ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 72(2), 98-109.
- Safran, C., *et al.* (2007). Toward a National Framework for the Secondary Use of Health Data: An American Medical Informatics Association White Paper. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 14(1), 1-9.
- Salani, R., et Bristow, E. R. (2009). First Steps- I've been diagnosed with ovarian cancer. Dans R. Salani et E. R. Bristow (Eds.), *Johns Hopkins Patients' Guide to Ovarian Cancer* (pp. 1-10). Sudbury (United States of America). Jones & Bartlett Publishing.
- Sankaranarayanan, R., et Ferlay, J. (2006). Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 20(2), 207-225.
- Santé Canada. (1999). Women and Cancer. Site internet consulté le 2012-11-14 à l'adresse: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/pubs/women-femmes/cancer-eng.php>
- Sarkar, I. (2010). Biomedical informatics and translational medicine. *Journal of Translational Medicine*, 8(22), 1-12.
- Sato, Y., *et al.* (2003). Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, 22(1), 52-56.
- Schadt, E., *et al.* (2003). A new paradigm for drug discovery: integrating clinical, genetic, genomic and molecular phenotype data to identify drug targets. *Biochemical Society Transactions*, 31(2), 437-443.
- Scheuermann, R. H., *et al.* (2009). Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. *Summit on Translat Bioinforma, 2009*, 116-120.
- Schorge, J., *et al.* (2010). Surgical debulking of ovarian cancer: what difference does it make? *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 3(3), 111-117.
- Schulze, T. G., et McMahon, F. J. (2004). Defining the Phenotype in Human Genetic Studies: Forward Genetics and Reverse Phenotyping. *Human Heredity*, 58(3), 131-138.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2003). Classification of ovarian cancer. *Epithelial Ovarian Cancer*. Site internet consulté le 2012-05-13 à l'adresse: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/75/annex2.html>
- Seidman, J. D., *et al.* (2006). Testing of two binary grading systems for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum. *Gynecologic Oncology*, 103(2), 703-708.
- Shimizu, Y., *et al.* (1998). Toward the Development of a Universal Grading System for Ovarian Epithelial Carcinoma: I. Prognostic Significance of Histopathologic Features Problems Involved in the Architectural Grading System. *Gynecologic Oncology*, 70(1), 2-12.
- Silverberg, S. G. (2000). Histopathologic Grading of Ovarian Carcinoma: A Review and Proposal. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 19(1), 7-15.
- Société canadienne du cancer (SCC). (2007). Cancer de l'ovaire : Comprendre le diagnostic. Site internet consulté le 2012-05-12 à l'adresse: http://www.cancer.ca/~media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/liste%20de%20Fichiers/Fichiers%20pour%20documentation%20-%20Library%20PDFs%20French/Ovarian%20UYD_fr_july2010.ashx

- Société canadienne du cancer (SCC). (2010). Qu'est-ce que le cancer de l'ovaire? Site internet consulté le 2012-05-13 à l'adresse:
http://www.cancer.ca/Quebec/About%20cancer/Types%20of%20cancer/What%20is%20ovarian%20cancer.aspx?sc_lang=fr-CA&r=1
- Société canadienne du cancer (SCC). (2012a). Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Site internet consulté le 2012-09-15 à l'adresse:
<http://www.cancer.ca/~media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/liste%20de%20fichiers/PDF%20-%20Policy%20-%20Canadian%20Cancer%20Statistics%20-%20French/Canadian%20Cancer%20Statistics%202012f.ashx>
- Société canadienne du cancer (SCC). (2012b). Vue d'ensemble du cancer métastatique. *Encyclopédie canadienne du cancer*. Site internet consulté le 2012-08-26 à l'adresse: <http://info.cancer.ca/cce-ecc/default.aspx?cceid=3591&se=yes&Lang=F>
- Société canadienne du cancer (SCC). (2013a). Anatomie et physiologie de l'ovaire. *Encyclopédie canadienne du cancer*. Site internet consulté le 2013-03-04 à l'adresse: <http://info.cancer.ca/cce-ecc/default.aspx?cceid=953&se=yes&Lang=F>
- Société canadienne du cancer (SCC). (2013b). Diagnostiquer le cancer de l'ovaire. Site internet consulté le 2013-05-07 à l'adresse: [https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/diagnosis/?region=qc&p=1#Analyses biochimiques sanguines](https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/diagnosis/?region=qc&p=1#Analyses%20biochimiques%20sanguines)
- Spentzos, D., *et al.* (2005). Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 23(31), 7911-7918.
- Spentzos, D., *et al.* (2004). Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 22(23), 4700-4710.
- Steeg, P. S. (2003). Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nat Rev Cancer*, 3(1), 55-63.
- Stratton, M., *et al.* (2009). The cancer genome. *Nature*, 458(7239), 719-724.
- Sung, N., *et al.* (2003). Central Challenges Facing the National Clinical Research Enterprise. *Journal of the American Medical Association*, 289(10), 1278-1287.
- Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). (2012). SEER Stat Fact Sheets: Ovary. Site internet consulté le 2012-05-13 à l'adresse: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
- Tambasco, M., *et al.* (2009). Quantifying the architectural complexity of microscopic images of histology specimens. *Micron*, 40(4), 486-494.
- Thigpen, T. (2012). A rational approach to the management of recurrent or persistent ovarian carcinoma. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(1), 114-130.
- Tornos, C., et Soslow, R. (2011). Frozen Section of Ovarian Lesions. Dans R. Soslow et C. Tornos (Eds.), *Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors* (pp. 15-45). New York (United States of America). Springer.
- Tothill, R. W., *et al.* (2008). Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res*, 14(16), 5198-5208.
- Tsiknakis, M., *et al.* (2007). Developing a European grid infrastructure for cancer research: vision, architecture and services. *E cancer medical science*, 1(56), 1-18.
- U.S. Food and Drug Administration and American Society of Clinical Oncology. (2006). Ovarian Cancer Endpoints Workshop - Meeting Summary. Site internet consulté le 2012-04-30 à l'adresse:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094598.pdf>

- Ushijima, K. (2010). Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *Journal of Oncology*, 2010(Article ID 497429), 7.
- Uyar, D., et al. (2005). Treatment patterns by decade of life in elderly women with ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 98(3), 403-408.
- Vaughan, S., et al. (2011). Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature Reviews Cancer*, 11(10), 719-725.
- Venables, J., et al. (2009). Cancer-associated regulation of alternative splicing. *Nature Structural & Molecular Biology*, 16(6), 670-676.
- Verheul, H. M. W., et Pinedo, H. M. (2007). Clinical implications of drug resistance. Dans H. M. Pinedo et G. Giaccone (Eds.), *Drug Resistance in the Treatment of Cancer* (pp. 199-202). Cambridge (United Kingdom). Cambridge University Press.
- Wang, T., et al. (2008). Aligning temporal data by sentinel events: discovering patterns in electronic health records. *Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems*, 457-466.
- Wang, V., et al. (2005). Ovarian cancer is a heterogeneous disease. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 161(2), 170-173.
- Watson, R., et al. (2010). Integrating biobanks: addressing the practical and ethical issues to deliver a valuable tool for cancer research. *Nature Reviews Cancer*, 10(9), 646-651.
- Wikimedia Commons. (2013). Female shadow anatomy without labels. Site internet consulté le 2013-04-30 à l'adresse: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Female_shadow_anatomy_without_labels.png?uselang=fr
- Wikipédia l'encyclopédie libre. (2011). Human body diagrams. Site internet consulté le 2013-02-23 à l'adresse: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Line.png>
- Wikipédia l'encyclopédie libre. (2012a). Chromosome. Site internet consulté le 2012-04-18 à l'adresse: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Chromosome>
- Wikipédia l'encyclopédie libre. (2012b). Organe. Site internet consulté le 2012-06-21 à l'adresse: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Organe>
- Wikipédia l'encyclopédie libre. (2012c). Régulation de l'expression des gènes. Site internet consulté le 2012-04-18 à l'adresse: http://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9gulation_de_l'expression_des_g%C3%A8nes
- Wikipédia l'encyclopédie libre. (2012d). Regulation of gene expression. Site internet consulté le 2012-04-18 à l'adresse: http://en.wikipedia.org/wiki/Regulation_of_gene_expression
- Winawer, M. (2006). Phenotype definition in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 8(3), 462-476.
- Wolfman, D., et al. (2009). Diagnostic imaging techniques in gynecologic oncology. Dans R. Barakat, M. Markman et M. Randall (Eds.), *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (pp. 219-230). Philadelphia (United States of America). Lippincott Williams & Wilkins.
- Yamada, Y. (2008). The electronic health record as a primary source of clinical phenotype for genetic epidemiological studies. *Genomic Medicine*, 2(1), 5.
- Yuen, K., et al. (2005). The kinetochore and cancer: what's the connection? *Current Opinion in Cell Biology*, 17(6), 576-582.
- Zerhouni, E. (2007). Translational research: moving discovery to practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(1), 126-128.

- Zhang, B., *et al.* (2011). An overview of biomarkers for the ovarian cancer diagnosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 158(2), 119-123.
- Zorn, K., *et al.* (2005). Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res*, 11(18), 6422-6430.
- Zorn, K., *et al.* (2003). Choice of normal ovarian control influences determination of differentially expressed genes in ovarian cancer expression profiling studies. *Clinical Cancer Research*, 9(13), 4811-4818.

ANNEXES






Annexe 1 : Permissions de reproduction des figures

Figure 1

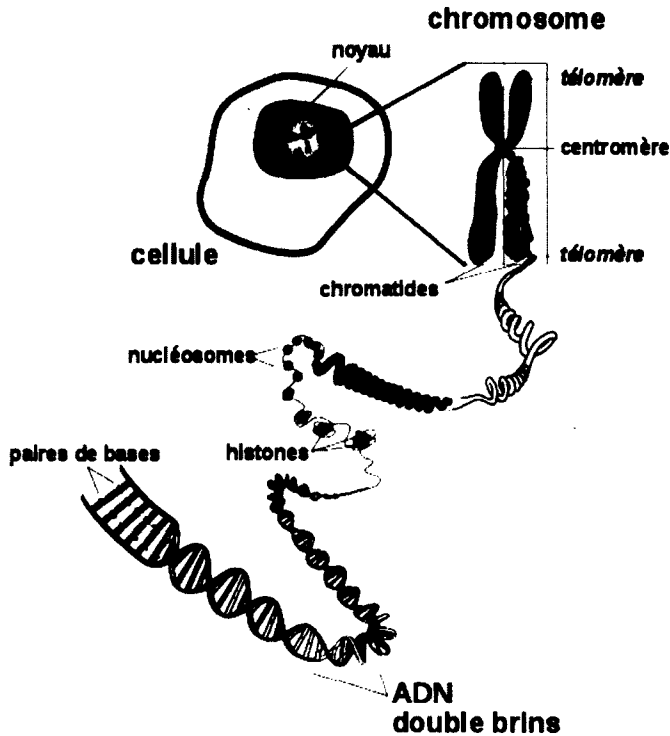
File:Chromosome fr.svg

Wikimedia Commons est disponible en français.

From Wikimedia Commons, the free media repository

-  **Download**
all sizes
-  **Use this file**
on the web
-  **Use this file**
on a wiki
-  **Email a link**
to this file
-  **Information**
about reusing

[x]



Size of this preview: 560 × 600 pixels.

Sélecteur de langue : Toutes les langues

Full resolution (SVG file, nominally 700 × 750 pixels, file size: 349 KB)

This image rendered as PNG in other widths: 200px, 500px, 1000px, 2000px.

Summary

Description	Français : description de la structure d'un chromosome. Deutsch : Modell der Feinstruktur eines Chromosomes.
Date	3 February 2007
Source	http://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/chromosome.shtml
Author	NIH, User:Phrood, En rouge
Other versions	Deutsch : Image:Chromosom und DNA.png Deutsch : Image:Chromosom Chromatide Feinstruktur.png Deutsch : Image:Chromosom.svg Nederlands : Image:Chromosoom Dutch text.png 中文 : Image:Chromosome zh.svg

Licensing

The source image *"may be used without special permission"*.

- User:Phrood, changed the text and added some colors.
- I, User:En rouge, translated text into french (and added 'nucléosomes' legend)



I, the copyright holder of this work, release this work into the **public domain**. This applies worldwide.

In some countries this may not be legally possible; if so:

*I grant anyone the right to use this work for **any purpose**, without any conditions, unless such conditions are required by law.*



This image is in the **public domain** because it contains materials that originally came from the *National Institutes of Health* (<http://www.nih.gov>).

Please ensure that this image was actually created by the US Federal government; the NIH frequently uses commercial images which are not public domain. Email the source site if it is not clearly stated that this specific work is in the public domain.



This SVG file uses embedded text that can be easily translated into your language using this automated tool (<http://toolserver.org/~jarry/svgtranslate/index.php?svg=File%3AChromosome+fr.svg&userlang=en>). [Learn more.](#)

You can also download it and translate it manually using a text editor.



العربية | беларуская (тарашкевіца) | bosanski | català | český | dansk | Deutsch | Ελληνικά | English | Esperanto | español | eesti | ڊوماسي | suomi | français | galego | עברית | hrvatski | magyar | Հայերեն | italiano | 日本語 | ქართული | ಕನ್ನಡ | 한국어 | lietuvių | македонски | മലയാളം | Bahasa Melayu | Plattdüütsch | Nederlands | norsk (nynorsk) | norsk (bokmål) | polski | português | русский | slovenščina | shqip | српски / srpski | svenska | Türkçe | татарча/tatarça | українська | Tiếng Việt | Volapük | 中文 | 中文（简体） | +/- ([//commons.wikimedia.org/w/index.php?title=Template:Translation_possible/lang&action=edit](http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=Template:Translation_possible/lang&action=edit))

File history

Click on a date/time to view the file as it appeared at that time.

	Date/Time	Thumbnail	Dimensions	User	Comment
current	17:16, 7 February 2008		700 × 750 (349 KB)	Mr H. (talk contribs)	
	13:50, 3 February 2008		666 × 738 (331 KB)	En rouge (talk contribs)	
	13:23, 3 February 2008		666 × 738 (328 KB)	En rouge (talk contribs)	
	12:52, 3 February 2008		666 × 738 (328 KB)	En rouge (talk contribs)	= Summary = {{Information Description={{ fr description (Source= http://www.genome.gov/Pages/Hyperion//DIR/VIP/C Date=2007-02-03 Author=NIH, User:Phrood, [[User:En rouge

- You cannot overwrite this file.
- Edit this file using an external application (See the setup instructions for more information)

File usage on Commons

The following page links to this file:

- File:Chromosom.svg

File usage on other wikis

The following other wikis use this file:

- Usage on fa.wikipedia.org
 - ژن‌شناسی پزشکی
- Usage on fr.wikipedia.org
 - Chromosome
 - Acide désoxyribonucléique
 - Utilisateur:Mr H./page de travail/brouillon 3

Metadata

This file contains additional information, such as EXIF metadata, probably added from the digital camera or scanner used to create or digitize it. If the file has been modified from its original state, some details may not fully reflect the modified file.

Retrieved from "http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Chromosome_fr.svg&oldid=56962754"

Categories: [Chromosomes](#) | [Biology diagrams](#) | [Nucleosomes](#) | [Schemes in French](#)

- This page was last modified on 21 July 2011, at 18:41.
- Text is available under the [Creative Commons Attribution/Share-Alike License](#); additional terms may apply. See [Terms of Use](#) for details.

File:Molbio-Header-2.svg

Wikimedia Commons est disponible en français.

[x]

From Wikimedia Commons, the free media repository



Molbio-Header-2.svg (SVG file, nominally 60 × 197 pixels, file size: 18 KB)

This image rendered as PNG in other widths: 200px, 500px, 1000px, 2000px.

Summary

Description	An iconic representation of gene_expression.
Date	2009-09-06 11:00 (UTC)
Source	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Molbio-Header.svg
Author	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Molbio-Header.svg: Vivian13 ▪ derivative work: Pixeltoo (talk)

This is a *retouched picture*, which means that it has been digitally altered from its original version. Modifications: *horizontal*→*vertical*. The original can be viewed here: **Molbio-Header.svg**. Modifications made by *pixeltoo*.



I, the copyright holder of this work, hereby publish it under the following license:

I, the copyright holder of this work, release this work into the **public domain**. This applies worldwide.



In some countries this may not be legally possible; if so:

I grant anyone the right to use this work for any purpose, without any conditions, unless such conditions are required by law.

Original upload log

This image is a derivative work of the following images:

- File:Molbio-Header.svg licensed with PD-self
 - 2008-09-04T09:03:15Z Vivian13 197x60 (17670 Bytes) == `{{int:filedesc}}` == == `{{int:filedesc}}` == `{{Information |Description= This is just a beta version! |Source={{own}} |Date= |Author=[[User:Squidonius|Squidonius]] ([[User talk:Squidonius|talk]]) |other_versions= }}` == `Licensing: == {{PD-self}}`
 - 2008-09-04T09:00:20Z Vivian13 197x60 (17670 Bytes) == `{{int:filedesc}}` == == `{{int:filedesc}}` == `{{Information |Description= This is just a beta version! |Source={{own}} |Date= |Author=[[User:Squidonius|Squidonius]] ([[User talk:Squidonius|talk]]) |other_versions= }}` == `Licensing: == {{PD-self}}`

Uploaded with derivativeFX

File history

Click on a date/time to view the file as it appeared at that time.

	Date/Time	Thumbnail	Dimensions	User	Comment
current	11:02, 6 September 2009		60 × 197 (18 KB)	Pixeltoo (talk contribs)	<code>{{Information Description=An iconic representation of gene_expression. Source=*File:Molbio-Header.svg Date=2009-09-06 11:00 (UTC) Author=*File:Molbio-Header.svg: Vivian13 *derivative work: ~~~ Permission=see below other</code>

- You cannot overwrite this file.
- Edit this file using an external application (See the setup instructions for more information)

File usage on Commons

There are no pages that link to this file.

File usage on other wikis

The following other wikis use this file:

- Usage on fr.wikipedia.org
 - Protéine
 - Histone
 - Synthèse des protéines
 - Code génétique
 - Ribosome
 - Transcription (biologie)
 - Traduction génétique
 - Théorie fondamentale de la biologie moléculaire
 - Acide ribonucléique de transfert
 - Acide désoxyribonucléique
 - Promoteur (biologie)
 - ARN polymérase
 - Acide ribonucléique messenger
 - Facteur d'initiation
 - Édition (biologie)
 - Gène soumis à empreinte
 - Gène Hox
 - Phosphorylation
 - Protéolyse
 - Interférence par ARN
 - Facteur de transcription
 - Termineur (génétique)
 - Épissage
 - Modification post-traductionnelle
 - Méthylation
 - Expression génétique
 - Petit ARN interférent
 - IRES (biologie)
 - Boîte TATA
 - Polyadénylation
 - Région non traduite
 - Site d'initiation de la transcription
 - Amplificateur (biologie)
 - Modification post-transcriptionnelle
 - Coiffe (biologie)

- Régulation de l'expression des gènes
- Régulation post-transcriptionnelle
- Dégradation des ARNm non-sens
- Modèle:Palette Expression des gènes
- Catégorie:Expression génétique
- Régulation de la transcription
- Régulation post-traductionnelle
- Régulation de la traduction
- Protéines Cdx
- Épigenétique
- Extinction de gène
- Knock-out (génétique)
- Facteur général de transcription
- Gene targeting
- Méthylthiolation

View more global usage of this file.

Metadata

This file contains additional information, such as EXIF metadata, probably added from the digital camera or scanner used to create or digitize it. If the file has been modified from its original state, some details may not fully reflect the modified file.

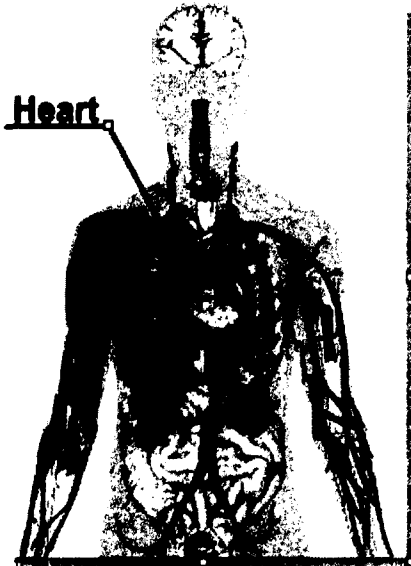
Retrieved from "<http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Molbio-Header-2.svg&oldid=43162516>"

Categories: [Biotechnology](#) | [DNA](#) | [Protein biosynthesis](#) | [RNA](#)

-
- This page was last modified on 26 August 2010, at 09:36.
 - Text is available under the Creative Commons Attribution/Share-Alike License; additional terms may apply. See Terms of Use for details.

File:Human body diagrams - adding line to human body image with organs.png

From Wikipedia, the free encyclopedia



No higher resolution available.

Human_body_diagrams_-_adding_line_to_human_body_image_with_organ.png (212 × 281 pixels, file size: 71 KB, MIME type: image/png)



This is a file from the Wikimedia Commons. Information from its **description page** there is shown below.

Commons is a freely licensed media file repository. You can help.

Summary

Description **English:** Part of tutorial in Human body diagrams, explaining how to derive a diagram from body image with organs already added.

Date 29 May 2011

Source Own work

Author Mikael Häggström

Licensing

I, the copyright holder of this work, hereby publish it under the following license:

This file is made available under the Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication

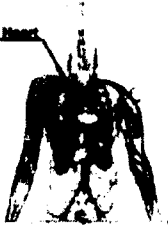
(//creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.en) .



The person who associated a work with this deed has dedicated the work to the public domain by waiving all of his or her rights to the work worldwide under copyright law, including all related and neighboring rights, to the extent allowed by law. You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, all without asking permission.

File history

Click on a date/time to view the file as it appeared at that time.

	Date/Time	Thumbnail	Dimensions	User	Comment
current	17:50, 29 May 2011		212 × 281 (71 KB)	Mikael Häggström	{{Information Description = {{en 1=f}} Source ={{own}} Author =Mikael Häggström Date =f Permission = other_versions = }}

File usage

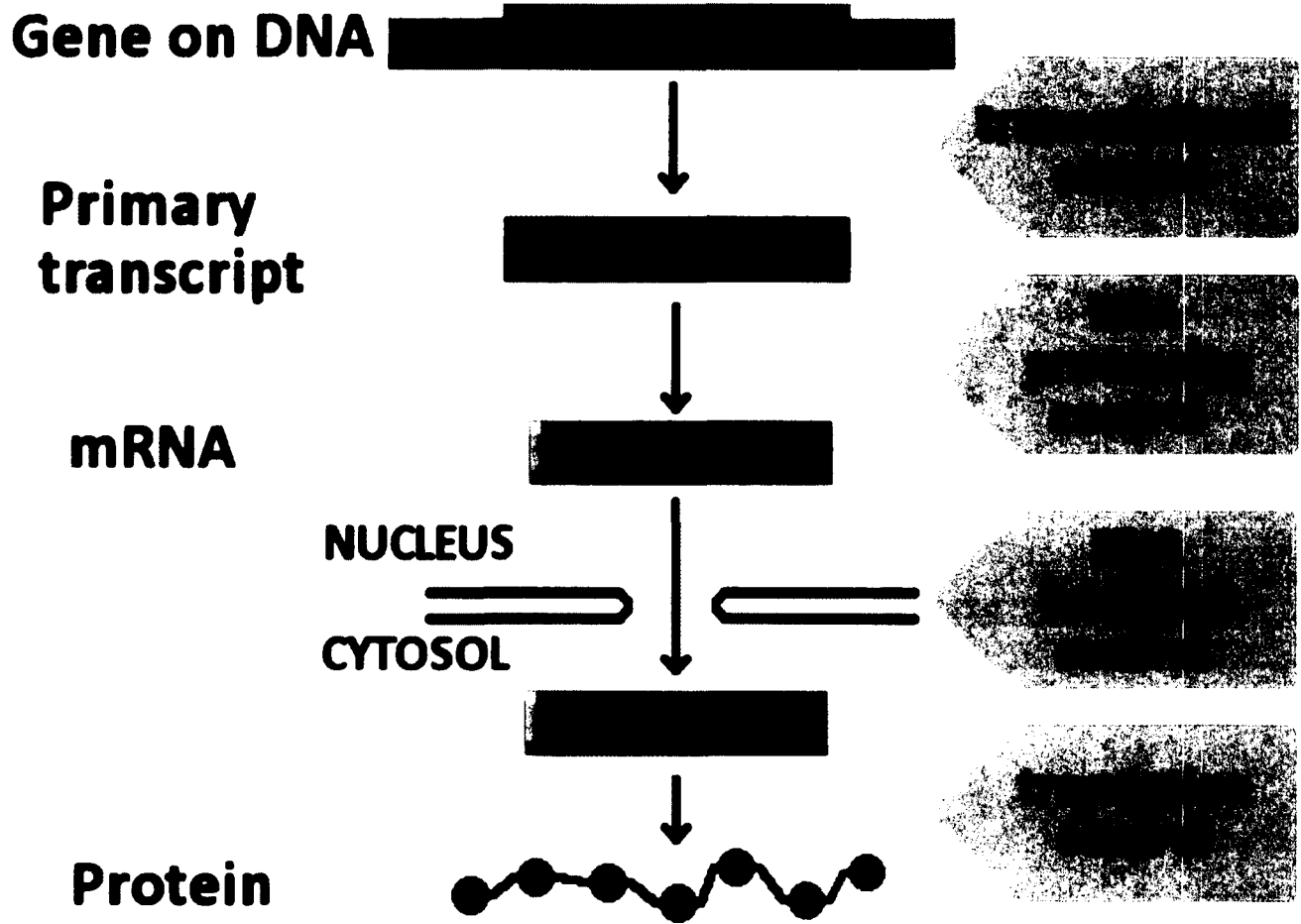
No pages on the English Wikipedia link to this file. (Pages on other projects are not counted.)

Retrieved from "http://en.wikipedia.org/wiki/File:Human_body_diagrams_-_adding_line_to_human_body_image_with_organ.png"

Figure 2


File:Gene expression control.png

From Wikipedia, the free encyclopedia



No higher resolution available.

Gene_expression_control.png (800 × 581 pixels, file size: 90 KB, MIME type: image/png)

 This is a file from the Wikimedia Commons. Information from its **description page there** is shown below.
Commons is a freely licensed media file repository. You can help.

Summary

Description **English:** A diagram showing at which stages in the DNA-mRNA-protein pathway expression can be controlled.

Date 28 January 2009

Source Own work

Author ArneLH

Licensing

I, the copyright holder of this work, hereby publish it under the following licenses:

This file is licensed under the Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported ([//creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en](http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en)) license.

You are free:

- **to share** – to copy, distribute and transmit the work
- **to remix** – to adapt the work



Under the following conditions:

- **attribution** – You must attribute the work in the manner specified by the author or licensor (but not in any way that suggests that they endorse you or your use of the work).
- **share alike** – If you alter, transform, or build upon this work, you may distribute the resulting work only under the same or similar license to this one.




Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the **GNU Free Documentation License**, Version 1.2 or any later version published by the Free Software Foundation; with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts. A copy of the license is included in the section entitled *GNU Free Documentation License*.

You may select the license of your choice.

File history

Click on a date/time to view the file as it appeared at that time.

	Date/Time	Thumbnail	Dimensions	User	Comment
current	22:30, 28 January 2009		800 × 581 (90 KB)	ArneLH	{{Information Description={{en A diagram showing at which stages in the DNA-mRNA-protein pathway expression can be controlled.}} Source=Own work by uploader Author=ArneLH Date= Permission= other_versions=}} <!-- {{ImageUpload full

File usage

The following pages on the English Wikipedia link to this file (pages on other projects are not listed):

- Regulation of gene expression

Global file usage

The following other wikis use this file:

- Usage on en.wikibooks.org
 - Structural Biochemistry/Gene Expression
 - Principles of Biochemistry/Expression of gene
- Usage on nl.wikipedia.org
 - Gebruiker:ArneLH
 - Genexpressie
- Usage on sr.wikipedia.org
 - Regulacija genske ekspresije
- Usage on th.wikipedia.org
 - การควบคุมการแสดงออกของยีน

Retrieved from "http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gene_expression_control.png"

Figure 3

Toward an Ontological Treatment of Disease and Diagnosis

Richard H. Scheuermann, PhD,^{1,1} Werner Ceusters, MD,^{2,4} and Barry Smith, PhD^{1,3,4}

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ▼

Copyright ©2009 AMIA - All rights reserved.

This is an Open Access article: verbatim copying and redistribution of this article are permitted in all media for any purpose

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Go to:

Many existing biomedical vocabulary standards rest on incomplete, inconsistent or confused accounts of basic terms pertaining to diseases, diagnoses, and clinical phenotypes. Here we outline what we believe to be a logically and biologically coherent framework for the representation of such entities and of the relations between them. We defend a view of disease as involving in every case some physical basis within the organism that bears a disposition toward the execution of pathological processes. We present our view in the form of a list of terms and definitions designed to provide a consistent starting point for the representation of both disease and diagnosis in information systems in the future.

Introduction

Go to:

The goal of this communication is to outline a terminological framework that encompasses diseases, their causes and manifestations, and diagnostic acts and other entities pertaining to the ways diseases are recognized and interpreted in the clinic. Inspection reveals that such entities have thus far not been adequately treated in standard vocabulary resources. The National Cancer Institute Thesaurus (NCIT), for example, identifies 'Chronic Phase of Disease' as a subtype of 'Finding', which it defines as:

Objective evidence of disease perceptible to the examining physician (sign) and subjective evidence of disease perceived by the patient (symptom) [1].

This definition implies, however, that a disease does not exist except as one or other form of evidence. It thus illustrates a common conflation between processes on the side of the organism and the evidence for the existence of such processes. That this conflation is problematic is revealed when we need to link observable clinical phenomena to hypothesized unobservable biological causes.

A misplaced focus on observables is reflected also in the traditional practice of classifying diseases on the basis of patterns of similarities in signs and symptoms. This practice creates problems in face of the wide variations in clinical presentations of many diseases [2] and of the increasing importance for our understanding of the ways disease correlates with genetic and environmental variables [3]. The effective study of such correlations requires clinical research to be applied to ever larger pools of subjects drawn from geographically separated populations in multi-institution studies, requiring that the healthcare institutions involved embrace common standardized terminologies in capturing and sharing their data. The definitions presented here are designed to provide the resources in terminology and disease classification to support such standardization.

The approach we recommend rests on an account of diseases as dispositions rooted in physical disorders in the organism and realized in pathological processes. This approach helps us to do justice (1) to the existence of pre-clinical manifestations of disease (disorders can exist before they are realized in overt pathological processes); (2) to the combinations of disease and predispositions to disease which can exist within a single patient (as when an instance of disease of type A in a given patient is a risk factor for a second disease of type B); and (3) to the fact that the disease course and the clinical picture may vary widely between patients who have the same

disease.

Materials and methods

Go to:

We reviewed the current definitions of terms pertaining to disease and diagnosis in standard terminology resources and found them to capture inadequately the logical relationships between the terms defined, thus providing an inadequate foundation for information integration and reasoning. We created our definitions drawing on best practices in ontology development as promulgated within the OBO Foundry [4]. These definitions apply to the terms as used in the context of this paper. Thus we do not claim that 'disease' as here defined denotes what clinician in every case refer to when they use the term 'disease'. Rather, our definitions are designed to make clear that such clinical use is often ambiguous.

Results

Go to:

While it is generally good practice to provide precise definitions for the terms assembled in a terminology, some terms must remain undefined in order to avoid circularity or infinite regress. The undefined terms are of three sorts: either (i) they are non-technical terms derived from ordinary English; (ii) they are technical terms derived from basic science; or (iii) they are primitive terms specific to our domain of interest. Some terms in group (iii) require special attention. While, *ex hypothesi*, we cannot provide definitions for these terms, we can provide some elucidation and illustrative examples.

Informal Elucidations of Primitive Terms

Physical components are anatomical structures and other physical entities within or on the surface of the body, including organs, cells, portions of blood, body flora, pathogens, toxins, and their combinations. *Bodily qualities* are for example the color or mass of a physical component. *Bodily processes* are processes unfolding in or on the body in which physical components serve as participant. We use '*bodily feature*' as an abbreviation for a physical component, a bodily quality, or a bodily process. (Disjunctive terms of this sort fall short of ontological best practice; they are employed here in order to simplify our treatment of established disjunctive terms such as 'sign' and 'phenotype'.)

A *disposition* is an attribute of an organism in virtue of which it will initiate certain specific sorts of processes when certain conditions are satisfied. Examples are: our disposition to crave liquid following dehydration; the disposition of an epithelial cell in the G2 phase of the cell cycle to become diploid following mitosis. In any organism there is a wide variety of dispositions, some associated with health, others with disease. We use '*realization*' to refer to the process through which a disposition is realized, and we shall identify diseases as dispositions realized in pathological processes.

Each disposition in the organism has a *physical basis*. The *physical basis of a disease* is some combination of physical components within the organism, typically at multiple levels of granularity.

When we say that some bodily feature of an organism is *clinically abnormal*, this signifies that it: (1) is not part of the life plan for an organism of the relevant type (unlike aging or pregnancy), (2) is causally linked to an elevated risk either of pain or other feelings of illness, or of death or dysfunction, and (3) is such that the elevated risk exceeds a certain threshold level [5]. This treatment of 'abnormal' is distinct from those statistical treatments which do not take account of the overlap in the distribution of test results between normal and abnormal populations or of normal distribution extremes. What are standardly called 'normal variants' (for example a left lung with three lobes) do not satisfy criteria (2) and (3).

We use '*homeostasis*' to designate a disposition of the whole organism (or of some causally relatively isolated part of the organism, such as a single cell) to regulate its bodily processes in such a way as (1) to maintain bodily qualities within a certain range or profile and (2) to respond successfully to departures from this range caused by internal influences or environmental influences such as poisoning. When bodily processes yield qualities outside the homeostatic range, the organism initiates processes designed to return the qualities to a value within this range. In some cases, homeostasis can be lost and then re-gained at a level that is clinically abnormal, for example in the case of adaptation to major injury. In other cases the organism will pass a point where it falls irreversibly outside the realm of homeostasis.

Definitions of Terms Referring to Entities on the Side of the Organism

We pursue a view of disease as resting in every case on some (perhaps as yet unknown) physical basis [6]. When, for example, there is a persistent elevated level of glucose in the blood, this is because (1) some physical structure or substance in the organism is disordered (e.g. loss of beta cells in pancreatic islets) as a result of which (2) there exists a disposition (diabetes) for the organism to act in a certain abnormal way. The disposition in question is realized by pathological processes (diabetic nephropathy) including manifestations that can be recognized as signs of the disorder (proteinuria).

There is a range of values for a set of bodily feature types whose maintenance is continuously sought by an organism in homeostasis (e.g. 65 – 110 mg glucose/dL serum). This range for each given organism will vary in light of environmental and behavioral changes. For example it will reflect raised heart beat frequency while taking exercise.

Abnormal Homeostasis =def. – Homeostasis that is clinically abnormal for an organism of a given type and age in a given environment.

Normal Homeostasis =def. – Homeostasis of a type that is not clinically abnormal.

Disorder =def. – A causally relatively isolated combination of physical components that is (a) clinically abnormal and (b) maximal, in the sense that it is not a part of some larger such combination.

Although each single cell within a tumor is disordered in its own right, for us the disorder is the tumor as a whole; it is the maximal collection of all disordered cells. Other examples of disorders are: mutated genomic DNA, portions of endotoxin in blood, blood with reduced blood cortisol levels causing adrenal crisis. Such disorders are the physical basis of disease. A disease comes into existence because some physical component becomes malformed. The disorder might be a malformation or involve a virus or toxin coming in from the outside, or it arises because the absence of a normal bodily component leads to abnormal functioning.

Pathological Process =def. – A bodily process that is a manifestation of a disorder.

Some pathological processes are changes in the way a normal physiological function is realized (e.g. hyperventilation); some have no normal physiological counterpart (e.g. acute inflammation).

Disease =def. – A disposition (i) to undergo pathological processes that (ii) exists in an organism because of one or more disorders in that organism.

Epilepsy as a disease that disposes to the occurrence of seizures (pathological processes) due to an underlying abnormality in the neuronal circuitry of the brain (physical basis); AIDS as a disease that disposes to non-HIV pathogen persistence and duplication (pathological processes) following opportunistic infections that take advantage of a weakened immune system (physical basis).

Predisposition to Disease of Type X =def. – A disposition in an organism that constitutes an increased risk of the organism's subsequently developing the disease X.

A predisposition is a disposition to acquire a further disposition. Some diseases, for example AIDS, are predispositions to further diseases. The case of moderate genetic risk factors tells us that not all predispositions to disease are themselves diseases.

Etiological Process =def. – A process in an organism that leads to a subsequent disorder.

Example: toxic-chemical exposure resulting in a mutation in the genomic DNA of a cell.

The etiological process creates the physical basis of that disposition to pathological processes which is the disease. With some diseases it may be possible to associate specific etiological determinants – processes which must take place if a disease is to exist. Some etiological processes, in contrast, will be causes of clinical phenotypes, such as inflammation, which are common to many diseases. They will be comparable to the environmental processes that modify the presentation and course of the disease.

Etiological processes do not form a natural kind. To be etiological is to be such as to have brought about an outcome of a certain sort: pathological processes realizing one disease may lead to dysfunction that gives rise to the further disease of depression.

Disease Course =def. – The totality of all processes through which a given disease instance is realized.

Transient Disease Course =def. – A disease course that terminates in a return to normal homeostasis.

Chronic Disease Course =def. – A disease course that (a) does not terminate in a return to normal homeostasis and (b) would, absent intervention, fall within an abnormal homeostatic range.

Examples: acquired deafness; intermittent seizures in a person suffering from epilepsy.

Progressive Disease Course =def. – A disease course that (a) does not terminate in a return to homeostasis and (b) would, absent intervention, involve an increasing deviation from homeostasis

Example: malignant cancer.

Note that for any given patient it may at any given point in time be difficult to determine which type of disease course is involved. A single episode of transient paralysis may be insufficient to arrive at a diagnosis of multiple sclerosis until a second episode occurs. Although the disposition was present at the time of the initial episode, our ability to diagnose the underlying disorder is limited by the manifestations that have been observed up to that point in time.

Definitions of Terms Referring to Genetic Disorders

Genetic Disorder =def. – A disorder whose etiology involves an abnormality in the nucleotide sequence of an organism's genome.

Constitutional Genetic Disorder =def. – A genetic disorder inherited during conception that is borne by all cells in the organism.

Examples: mutation in the hexosaminidase gene leading to Tay-Sachs disease.

Acquired Genetic Disorder =def. – A genetic disorder acquired by a single cell in an organism that leads to a population of cells within the organism bearing the disorder.

Example: a point mutation acquired in the *H-ras* gene in colorectal adenoma cells.

Constitutional Genetic Disease =def. – A disease whose physical basis is a constitutional genetic disorder.

Examples: *chronic*: color blindness, polydactyly; *progressive*: Down syndrome, Tay-Sachs disease.

Acquired Genetic Disease =def. – A disease whose physical basis is an acquired genetic disorder.

Examples: *chronic*: benign colonic neoplasia (here the physical basis is an APC mutation); *progressive*: malignant colon cancer (here the physical basis is a combination of APC, ras and p53 mutations).

Genetic Predisposition to Disease of Type X =def.

– A predisposition to disease of type X whose physical basis is a constitutional abnormality in an organism's genome.

This abnormality is the physical basis for the increased risk of acquiring disease X. Examples: p53 mutation in Li-Fraumeni Syndrome predisposing to cancer; ApoE alleles predisposing to Alzheimer's.

Definitions of Terms Referring to Infections

Infectious Disorder =def. – A disorder whose etiology includes the presence of a pathogenic organism within a host organism or an abnormal imbalance in the normal resident organismal flora.

Infectious Disease =def. – A disease whose physical basis is an infectious disorder.

Examples: *transient*: seasonal flu; *chronic*: genital herpes; *progressive*: Ebola hemorrhagic fever.

Secondary Infection =def. – A disorder consisting in the presence of a pathogenic organism within a host organism that occurs due to the disposition established by a prior infection with a pathogenic organism of a different kind (e.g. cryptosporidiosis in a patient suffering from AIDS).

Definitions of Terms Relating to Clinical Evaluations

In many cases, organisms harbor disorders before the associated dispositions are realized in changes that are

observable. Once observable, these changes are usually first recognized by patients (symptoms) and subsequently observed by clinicians (signs). Although the terms 'sign' and 'symptom' are frequently used in this way to distinguish sources of evidence, the distinction may be of limited utility. We believe that a more rigorous treatment of the distinction would be through the explicit representation of the agents (clinician, patient, family member, lab technician) involved in different sorts of observations. However, because the distinction of 'sign' and 'symptom' is routinely drawn by clinicians in the conduct of patient care, we include definitions for these terms as follows.

Sign =def. – A bodily feature of a patient that is observed in a physical examination and is deemed by the clinician to be of clinical significance.

We can distinguish a further use of 'sign' in the context 'sign of'. Two clinicians may observe the same clinically abnormal bodily feature, e.g. a hand tremor, in a single patient but interpret it differently, either as a 'sign of a distinct disorder (where the patient has two disorders) or of one disorder but about which they differ in opinion about the relevant disease type (e.g. hyperthyroidism or Parkinson's).

Vital sign =def. – A physical sign in which a non-zero value is standardly considered to be an indication that the organism is alive.

The relative values for vital signs are often used as measures that can indicate the presence of disease.

Symptom =def. – A bodily feature of a patient that is observed by the patient and is hypothesized by the patient to be a realization of a disease.

Again we can distinguish the special usage 'symptom of': a clinician may attribute a symptom as being a *symptom of* some specific disease. On some readings of the term, 'symptom' refers paradigmatically to pains and other feelings and sensations which are such that they can be observed *only* by the patient.

Neither signs nor symptoms form a natural kind, but are rather composite classes – fiat collections of bodily features delineated by certain socially established cognitive practices on the parts of clinicians and patients.

Clinical History =def. – A series of statements representing health-relevant features of a patient.

The term 'clinical history' is also sometimes used to refer to the collection of disease courses in a given patient. Even a patient who never went to the doctor may have a clinical history on this reading.

Clinical History Taking =def. – An interview in which a clinician elicits a clinical history from a patient or from a third party who is reporting on behalf of the patient.

Physical Examination =def. – A sequence of acts of observing and measuring bodily features of a patient performed by a clinician; measurements may occur with and without elicitation.

Laboratory Test =def. – A measurement assay that has as input a patient-derived specimen, and as output a result representing a quality of the specimen.

Laboratory Finding =def. – A representation of a quality of a specimen that is the output of a laboratory test and that can support an inference to an assertion about some quality of the patient.

Normal Value =def. – A value for a quality reported in a lab report and asserted by the testing lab or the kit manufacturer to be normal based on a statistical treatment of values from a reference population.

Manifestation of a Disease =def. – A bodily feature of a patient that is (a) a deviation from clinical normality that exists in virtue of the realization of a disease and (b) is observable.

Observability includes observable through elicitation of response or through the use of special instruments.

Preclinical Manifestation of a Disease =def. – A manifestation of a disease that exists prior to its becoming detectable in a clinical history taking or physical examination.

Clinical Manifestation of a Disease =def. – A manifestation of a disease that is detectable in a clinical history taking or physical examination.

Phenotype =def. – A (combination of) bodily feature(s) of an organism determined by the interaction of its genetic make-up and environment.

Clinical Phenotype =def. – A clinically abnormal phenotype.

Disease Phenotype =def. – A clinical phenotype that is characteristic of a single disease.

Note that, according to our definition, a disease phenotype can exist without being observed. Indeed, as technology advances, our ability to detect the underlying components of a disease phenotype will expand. The *full* disease phenotype would incorporate the abnormal phenotypes realized at each stage of the disease course. We can also distinguish a less and a more inclusive reading of 'disease phenotype'. Under the former, a disease phenotype may be a single type of abnormality characteristic of a given disease; under the latter a disease phenotype is a maximal combination of such single phenotypes, ordered in a temporal sequence characteristic of one or more typical courses for the given disease.

Clinical Picture =def. – A representation of a clinical phenotype that is inferred from the combination of laboratory, image and clinical findings about a given patient.

Diagnosis =def. – A conclusion of an interpretive process that has as input a clinical picture of a given patient and as output an assertion to the effect that the patient has a disease of such and such a type.

A diagnosis is a continuant entity that, once made, will survive through time, and is often supplanted by further diagnoses. The diagnostic process is thus iterative: the clinician is forming hypotheses during history taking, testing these during physical exam, forming new hypotheses as a result, and so on.

Discussion

Go to:

The following figure summarizes the view of disease and diagnosis presented here. As a result of an etiological process, a physical change occurs in the healthy individual giving rise to a disorder whose realizations, which are initially undetectable (pre-clinical manifestation), and then become detectable as symptoms and signs (clinical manifestations). The latter constitute in their totality the phenotype for the given disease as instantiated in this specific patient. They can be observed through physical examination and laboratory testing of specimens derived from the patient, the results of which can be recorded in the medical record as a clinical picture. The clinical picture is interpreted by the physician in arriving at a diagnosis, which serves in turn as the foundation for the development of a patient management plan.



Acknowledgments

Go to:

For helpful discussions of this proposal we thank L. Cowell, W. Hogan, A. James, J. Loscalzo, B. Peters, N. Williams, and the attendees of the 2008 'Signs, Symptoms and Findings: First Steps Toward an Ontology of Clinical Phenotypes' and 'Infectious Disease Ontology' workshops. This work is supported by the NIH – N01AL40076, N01AL40041, U54RR023468 and U54HG004928, and by the Oishei Foundation.

References

Go to:

1. <http://nciterns.nci.nih.gov/12/22/2008>.
2. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi A-L. Human disease classification in the postgenomic era: A complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol.* 2007;3:124. [PMC free article] [PubMed]
3. Butte AJ, Kohane IS. Creation and implications of a phenome-genome network. *Nat Biotechnol.* 2006;24(1):55–62. [PMC free article] [PubMed]
4. Smith B, Ashburner M, Rosse C, Bard J, Bug W, Ceusters W, Goldberg LJ, Eilbeck K, Ireland A, Mungall CJ, Leontis N, Rocca-Serra P, Ruttenberg A, Sansone SA, Scheuermann RH, Shah N, Whetzel PL, Lewis S. The OBO Foundry: Coordinated evolution of ontologies to support biomedical data integration. *Nature Biotechnology.* 2007;25(11):1251–1255. [PMC free article] [PubMed]
5. Schulz S, Johansson I. Continua in biological systems. *The Monist.* 2007;90(4):499–522.

6. Williams N. The factory model of disease. *The Monist*. 2007;90(4):555-584.

Articles from Summit on Translational Bioinformatics are provided here courtesy of **American Medical Informatics Association**

Figure 4

**NATURE PUBLISHING GROUP LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Feb 24, 2013

This is a License Agreement between Vincent Normandeau-Babin ("You") and Nature Publishing Group ("Nature Publishing Group") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Nature Publishing Group, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3095380843831
License date	Feb 24, 2013
Licensed content publisher	Nature Publishing Group
Licensed content publication	Nature Reviews Cancer
Licensed content title	Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells
Licensed content author	Patricia S. Steeg
Licensed content date	Jan 1, 2003
Volume number	3
Issue number	1
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Requestor type	academic/educational
Format	electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Figures	FIGURE 1 Metastasis is a complex, multistep process
Author of this NPG article	no
Your reference number	
Title of your thesis / dissertation	Description des phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir d'un entrepôt de données cliniques : un support pour la génomique fonctionnelle
Expected completion date	Jun 2013

Estimated size (number of pages) 200

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

Terms and Conditions for Permissions

Nature Publishing Group hereby grants you a non-exclusive license to reproduce this material for this purpose, and for no other use, subject to the conditions below:

1. NPG warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of this material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to Nature Publishing Group and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version). If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted by NPG with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.
2. Permission granted free of charge for material in print is also usually granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to the work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version. Where print permission has been granted for a fee, separate permission must be obtained for any additional, electronic re-use (unless, as in the case of a full paper, this has already been accounted for during your initial request in the calculation of a print run). NB: In all cases, web-based use of full-text articles must be authorized separately through the 'Use on a Web Site' option when requesting permission.
3. Permission granted for a first edition does not apply to second and subsequent editions and for editions in other languages (except for signatories to the STM Permissions Guidelines, or where the first edition permission was granted for free).
4. Nature Publishing Group's permission must be acknowledged next to the figure, table or abstract in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figure/table/abstract, and must be hyperlinked to the journal's

homepage.

5. The credit line should read:

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

For AOP papers, the credit line should read:

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)

Note: For republication from the *British Journal of Cancer*, the following credit lines apply.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication) For AOP papers, the credit line should read:

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)

6. Adaptations of single figures do not require NPG approval. However, the adaptation should be credited as follows:

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

Note: For adaptation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

7. Translations of 401 words up to a whole article require NPG approval. Please visit

<http://www.macmillanmedicalcommunications.com> for more information. Translations of up to a 400 words do not require NPG

approval. The translation should be credited as follows:

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication).

Note: For translation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

We are certain that all parties will benefit from this agreement and wish you the best in the use of this material. Thank you.

Special Terms:

v1.1

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number RLNK500963479. Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

**Make Payment To:
Copyright Clearance Center
Dept 001
P.O. Box 843006
Boston, MA 02284-3006**

For suggestions or comments regarding this order, contact RightsLink Customer Support: customercare@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

Figures 9 et 10



75 Avec vous dans le combat pour la vie
With you in the fight for life

Choisir une province/un territoire

Accueil • Qui sommes-nous? • Nous joindre • English

Recherche...

À PROPOS DU
CANCER

PRÉVENTION

RECHERCHE SUR LE CANCER

ALLEZ-Y SOUTIEN / SERVICES

COMMENT NOUS
AIDER

PUBLICATIONS

Qui sommes-nous?

Caractères Envoyer par courriel Imprimer

Code d'éthique relatif à la collecte de fonds

Nos bureaux

Vidéo promotionnelle

Salle des nouvelles

Notre mission, notre vision et nos valeurs

Membres du conseil d'administration

Message de la présidente

Message de la directrice générale

Histoire de la Société au Québec

Nos activités

Organigramme

Plan stratégique national

Rapport annuel

États financiers

Magazine Interaction

Alliés dans la lutte contre le cancer

Calendrier des événements

Perspectives de carrière

Nous joindre

Autres façons de demeurer en contact

À propos de notre site

Mise en garde

Politique rédactionnelle

Modalités d'utilisation

À moins d'indication contraire, toute l'information figurant sur le site www.cancer.ca, incluant sans toutefois s'y limiter le texte, les éléments graphiques, les logos, les icônes, les images de même que les clips audio et vidéo, appartiennent à la Société canadienne du cancer et sont protégés par le droit d'auteur. Cette information est réservée à des fins d'information personnelle.

Sauf dans les cas décrits ci-dessous, les renseignements contenus sur le site Web de la Société canadienne du cancer ne peuvent être copiés, reproduits, transmis, affichés, diffusés, octroyés en vertu d'une sous-licence, modifiés, stockés en vue d'un usage futur ou autrement utilisés, en tout ou en partie, sans le consentement écrit de la Société canadienne du cancer.

- Les utilisateurs peuvent effectuer des copies temporaires dans la mémoire vive ou la mémoire tampon d'un seul ordinateur, aux fins de la navigation sur le site Web, et peuvent imprimer une copie permanente de chaque page du site Web à des fins personnelles et non commerciales.
- Il est possible de copier ou de reproduire des extraits de ce site Web sans autorisation en vue de les imprimer à des fins éducatives et non commerciales. L'utilisateur doit faire mention de la source de la citation ou de l'extrait en incluant le nom complet de la Société canadienne du cancer, le titre et l'adresse URL de la page Web, de même que la date où l'information a été tirée.

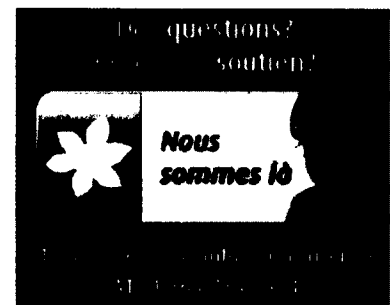
Les renseignements figurant sur le site www.cancer.ca sont sujets à modification sans préavis.

Marques de commerce

Société canadienne du cancer, le logo Société canadienne du cancer, *Relais pour la vie*, le logo *Relais pour la vie*, CancerConnection/Cancer J'écoute, Service d'information sur le cancer, Joignez le combat *Encyclopédie canadienne du cancer*, *Policiers contre le cancer*, Le logo *Policiers contre le cancer*, *Mois de la jonquille*, *Journées de la jonquille*, *Flip! Flap! Flop!*, *Bon sens sous le soleil*, *Sept règles de santé*, *Vivre avec le cancer*, *Surmonter le cancer*, *Toujours femme*, *Une étape à la fois*, *Téléassistance pour fumeurs*, et les autres marques sont des marques déposées de la Société canadienne du cancer.

Dernière modification le: 28 février 2013

[Retour au début](#)



action



Inscrivez-vous à notre **Infolettre Interaction** ▶



Devenez bénévole

Partager cette page sur



Figure 11

File:Female shadow anatomy without labels.png



Download
all sizes

Wikimedia Commons is available in [français](#).

[x]



Use this file
on the web

From Wikimedia Commons, the free media repository



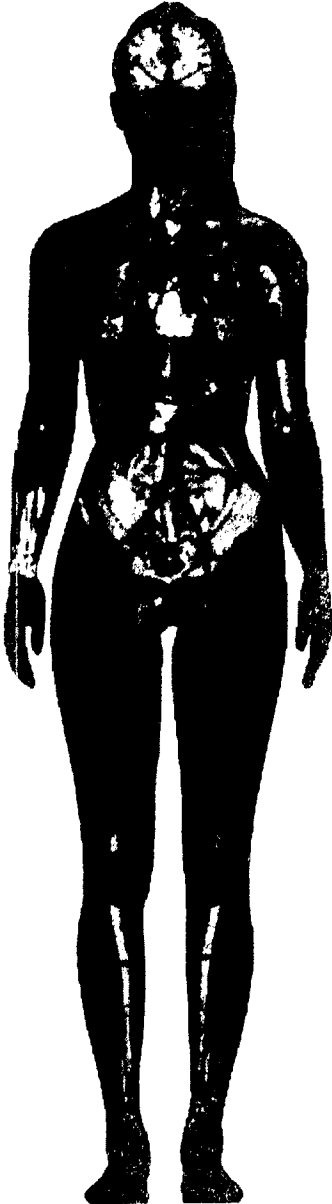
Use this file
on a wiki



Email a link
to this file



Information
about reusing



Size of this preview: 197 × 598 pixels.



Full resolution (763 × 2,315 pixels, file size: 1.07 MB, MIME type: image/png)

This SVG image contains embedded raster graphics. Such images are liable to produce



inferior results when scaled to different sizes. If appropriate to do so, they should be replaced with images created using vector graphics.

Summary

Description	English: Template for use in Inkscape to make diagrams. Further information at project main page: Human body diagrams. To discuss image, please see Talk:Human body diagrams
Date	22 April 2013
Source	All used images are in public domain.
Author	Mikael Häggström
Other versions	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%; text-align: center;">  </div> <div style="width: 60%;"> <p>File:Female_shadow_anatomy_without_labels.svg is a vector version of this file. It should be used in place of this raster image when superior.</p> <hr/> <p>File:Female shadow anatomy without labels.png ♦ File:Female_shadow_anatomy_without_labels.svg</p> <hr/> <p>For more information about vector graphics, read about Commons transition to SVG. There is also information about MediaWiki's support of SVG images.</p> <hr/> </div> <div style="width: 20%; text-align: center;">  </div> </div> </div>

Licensing



I, the copyright holder of this work, release this work into the **public domain**.

This applies worldwide.

In some countries this may not be legally possible; if so:

*I grant anyone the right to use this work **for any purpose**, without any conditions, unless such conditions are required by law.*

Human body diagrams

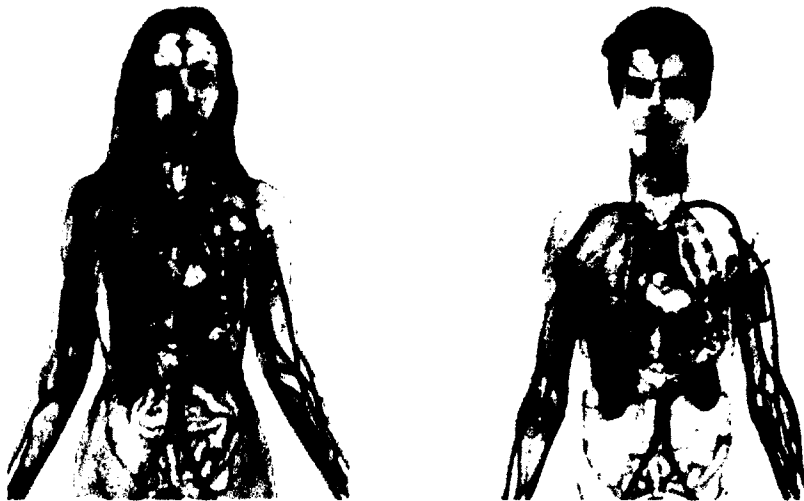
Main article at: Human body diagrams

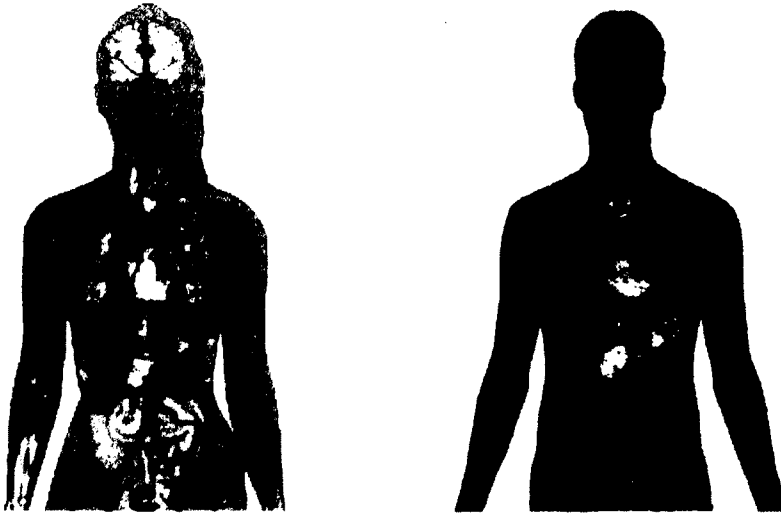
Template location:Template:Human body diagrams

How to derive an image

Derive directly from raster image with organs

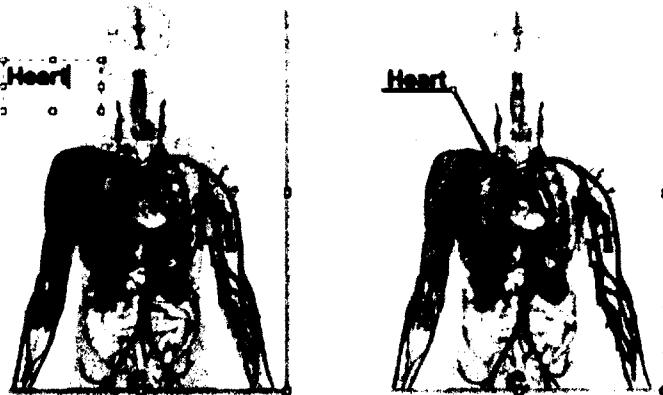
The raster (.png format) images below have most commonly used organs already included, and text and lines can be added in almost any graphics editor. This is the easiest method, but does not leave any room for customizing what organs are shown.





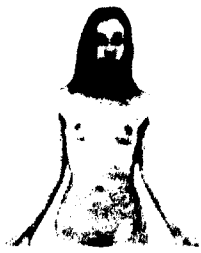
Full-body image is available

Adding text and lines:



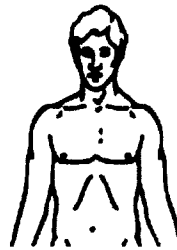
Derive "from scratch"

By this method, body diagrams can be derived by pasting organs into one of the "plain" body images shown below. This method requires a graphics editor that can handle transparent images, in order to avoid white squares around the organs when pasting onto the body image. Pictures of organs are found on the project's main page. These were originally adapted to fit the male shadow/silhouette.



Photograph

Shadow/silhouette.
List of organs.

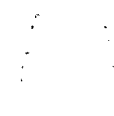


Photograph

Shadow/silhouette. Drawing

Organs:

More organs are found at: Human body diagrams/Organs



Intestine

Liver

Stomach

Heart and
lungs

Rib cage

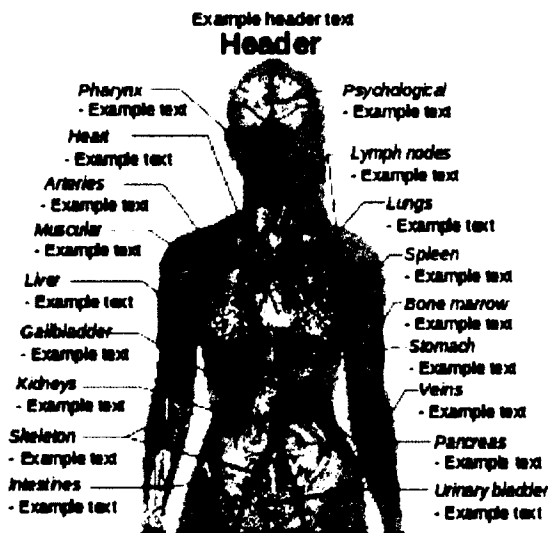


Kidneys

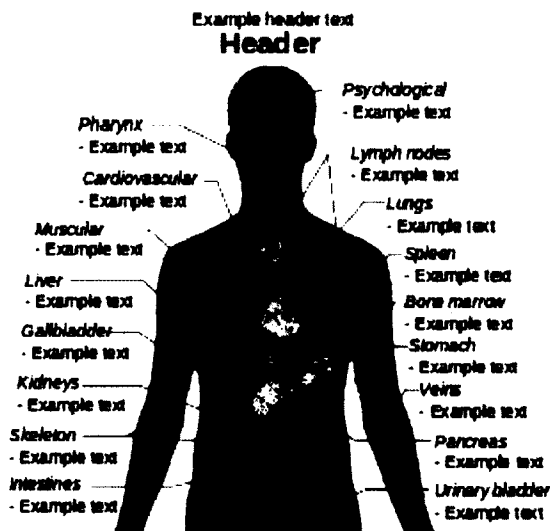
Derive by vector template

The Vector templates below can be used to derive images with, for example, Inkscape. This is the method with the greatest potential.

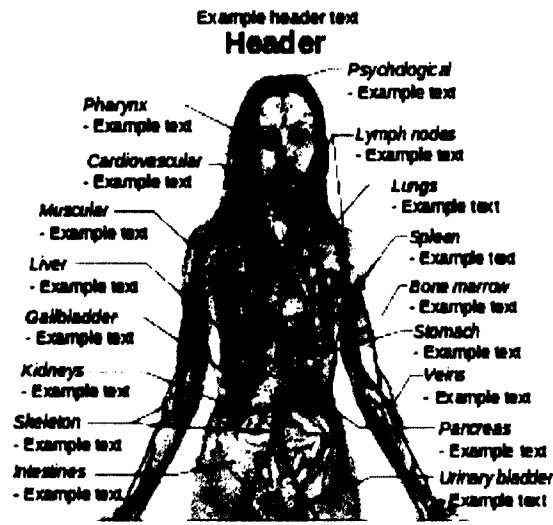
See Human body diagrams/Inkscape tutorial for a basic description in how to do this.



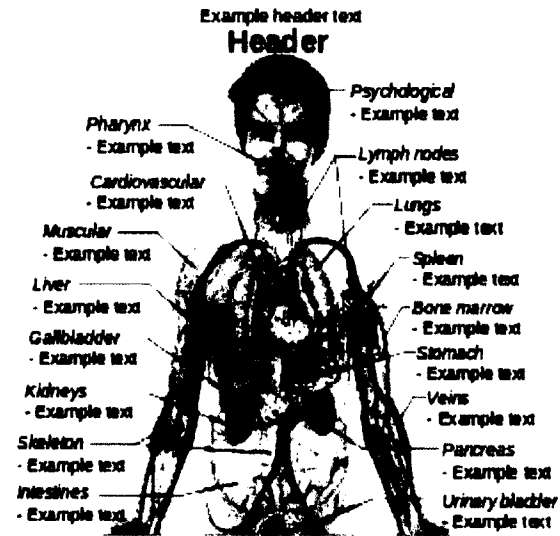
Female shadow/silhouette. Full-body image is available.



Man shadow/silhouette.



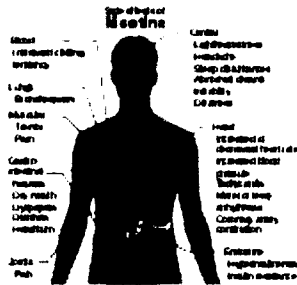
Female photograph



Male photograph

Examples of derived works

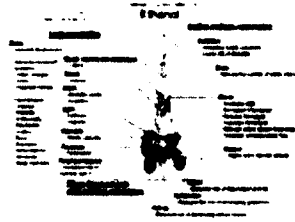
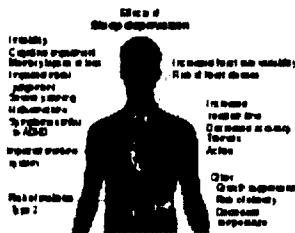
More examples



Side effects of nicotine

Surface projections of the organs of the trunk

Chemical basis of love



Effects of sleep deprivation.

Effects of ethanol.

Symptoms of fibromyalgia



Health effects of some common types of pollution.

Licensing



All the images on this page are released into the **public domain** by their creators. This applies worldwide.

In case this is not legally possible, the creators grant anyone the right to use these works **for any purpose**, without any conditions, unless such conditions are required by law.

This media file is uncategorized.

Please help improve this media file by adding it to one or more categories, so it may be associated with related media files (how?), and so that it can be more easily found.




Please notify the uploader with

```
{{subst:Please link images|File:Female shadow anatomy
without labels.png}} ~~~~
```

File history

Click on a date/time to view the file as it appeared at that time.

	Date/Time	Thumbnail	Dimensions	User	Comment
current	09:12, 22 April 2013		763 × 2,315 (1.07 MB)	Mikael Häggström (talk contribs)	<div> <div>{{ Information</div> <div> Description =</div> <div> {{ en 1=4 }}</div> <div> Source =</div> <div> {{ own }}</div> <div> Author</div> <div>= Mikael</div> <div>Häggström</div> <div> Date = 4</div> <div> Permission =</div> <div> other_versions</div> <div>= }}</div> </div>

- You cannot overwrite this file.

File usage on Commons

The following page links to this file:

- [File:Female shadow anatomy without labels.svg](#)

Metadata

This file contains additional information, such as EXIF metadata, probably added from the digital camera or scanner used to create or digitize it. If the file has been modified from its original state, some details may not fully reflect the modified file.

Horizontal resolution	35.43 dpc
Vertical resolution	35.43 dpc
Software used	<ul style="list-style-type: none">▪ www.inkscape.org

Retrieved from "http://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Female_shadow_anatomy_without_labels.png&oldid=95042994"

Category: Media needing categories as of 22 April 2013

-
- This page was last modified on 24 April 2013, at 01:34.
 - Text is available under the Creative Commons Attribution/Share-Alike License; additional terms may apply. By using this site, you agree to the Terms of Use and Privacy Policy.

Figure 12



**National
Comprehensive
Cancer
Network®**

275 Commerce Drive
Suite 300
Fort Washington, PA 19034
215.690.0300
Fax: 215.690.0280
For Clinicians: NCCN.org
For Patients: NCCN.com

July 23, 2013

Vincent Normandeau-Babin, M.Sc. (c)
Université de Sherbrooke
3201, rue Jean Mignault
Sherbrooke, Canada - Québec J1E 4K8

Dear Vincent,

On behalf of the National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), I am writing to grant you permission to reproduce **Figures OV-1, OV-3, OV-4, OV-5, OV-6 and Figure OV-E** from the **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer (V.2.2013)** as described in your original request for as an educational thesis in print format. Permission is granted solely for the purposes described herein, which you represent and warrant to be for non-promotional educational use only. The following qualifications also apply to the permission granted by this letter:

1. You agree to include a citation giving full credit to the NCCN Guidelines® as follows:
Referenced with permission from the **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer (V.2.2013)**. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. All rights reserved. Accessed [Month and Day, Year]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
2. Permission is granted solely for the purposes described within your original request and expires after one year. An extension on your permission request may be requested at that time.
3. You agree that you will not translate, change, adapt, delete, extract portions, or modify the content of the **NCCN Guidelines® for Ovarian Cancer V.2.2013** unless explicit permission is provided above.
4. Permission is for reproduction of the NCCN Guidelines in print media only. **No Electronic Rights** (including CD-ROM and Internet) are granted, with the exception of those outlined above. Reproduction of the NCCN Guidelines into any other medium, including but not limited to electronic media, is explicitly prohibited. You further agree that any reproduction of the NCCN Guidelines will include NCCN's URL address www.nccn.org, to link to the most updated version of the **NCCN Guidelines® for Ovarian Cancer**.
5. Permission is granted for reproduction in the English language only.
6. You acknowledge that the NCCN is sole owner of the NCCN Guidelines, and any derivative works created from the guidelines. You further acknowledge that National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®, NCCN Guidelines®, NCCN Compendium®, NCCN Templates®, GUS™, NCCN Flash Updates™, NCCN Trends™ Surveys & Data, and NCCN Oncology

City of Hope

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Duke Comprehensive
Cancer Center

Fox Chase Cancer Center

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Fred Hutchinson Cancer
Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Arthur G. James Cancer
Hospital and Richard J. Solove
Research Institute at
The Ohio State University

The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer Center
at Johns Hopkins

Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

H. Lee Moffitt Cancer Center
& Research Institute at the
University of South Florida

Roswell Park Cancer Institute

Siteman Cancer Center at
Barnes-Jewish Hospital and
Washington University
School of Medicine

St. Jude Children's
Research Hospital/
University of Tennessee
Cancer Institute

Stanford Comprehensive
Cancer Center

University of Alabama
at Birmingham Comprehensive
Cancer Center

UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

University of Michigan
Comprehensive
Cancer Center

UNMC Eppley Cancer
Center at The Nebraska
Medical Center

The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center

Vanderbilt-Ingram
Cancer Center

Insights Reports™ are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. You agree that you shall not use the Marks in any manner or for any purpose other than to acknowledge ownership of the NCCN Guidelines as described in this letter. Your use of the Marks and/or Guidelines for the purposes described herein in no way constitutes an endorsement of your works or opinions by the NCCN. You acknowledge that use of the Marks and reprinting of the Guidelines pursuant to the permission granted hereunder shall not create in your favor any right, title, or interest in or to the Marks and/or the Guidelines. The permission granted hereunder is for a one-time use of the Marks and/or Guidelines. You agree that each use of the Marks and/or the Guidelines by you, beyond or in addition to that described herein, shall require written approval by the NCCN.

7. Your use of the Marks and/or Guidelines as described herein shall signify your acceptance of the terms and conditions of this letter. The NCCN reserves the right to at any time revoke the permission granted hereunder if, in its discretion, the NCCN determines that you have violated or are in violation of the terms of this letter of permission.

Thank you for your interest in the work of the NCCN.

Sincerely,

Kimberly Brydges

Kimberly C. Brydges
Business Development Specialist
National Comprehensive Cancer Network

Additional Information on the NCCN Guidelines:

The NCCN Guidelines® - the recognized standard for clinical policy in oncology - are the most comprehensive and most frequently updated clinical practice guidelines available in any area of medicine. Covering 97 percent of all patients with cancer and updated on a continual basis, the NCCN Guidelines are developed through an explicit review of the evidence integrated with expert medical judgment and recommendations by multidisciplinary panels from NCCN Member Institutions. There are 47 individual panels, comprising nearly 950 clinicians and oncology researchers from the 23 NCCN Member Institutions and their affiliates. Specific treatment recommendations are implemented through performance measurement. NCCN Guidelines Panels address cancer detection, prevention and risk reduction, workup and diagnosis, treatment, and supportive care.

NCCN Guidelines have become the most widely used guidelines in oncology practice and have been requested by cancer care professionals in more than 115 countries. There has also been substantial international interest in translating the NCCN Guidelines into a variety of languages. Select NCCN Guidelines have been translated into Chinese, German, Italian, Japanese, Korean, Polish, Portuguese, Russian, Spanish, and Turkish.

Figure 13

**WOLTERS KLUWER HEALTH LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Feb 23, 2013

This is a License Agreement between Vincent Normandeau-Babin ("You") and Wolters Kluwer Health ("Wolters Kluwer Health") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3094930931282
License date	Feb 23, 2013
Licensed content publisher	Wolters Kluwer Health
Licensed content publication	International Journal of Gynecological Pathology
Licensed content title	Prognostic Value of Histologic Grading of Ovarian Carcinomas.
Licensed content author	Sato, Yuichiro; Shimamoto, Tomihiro; Amada, Satoshi; Asada, Yujiro; Hayashi, Tohru
Licensed content date	Jan 1, 2003
Volume Number	22
Issue Number	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual
Author of this Wolters Kluwer article	No
Title of your thesis / dissertation	Description des phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir d'un entrepôt de données cliniques : un support pour la génomique fonctionnelle
Expected completion date	Jun 2013
Estimated size(pages)	200
Billing Type	Invoice
Billing address	3201, rue Jean Mignault

Sherbrooke, QC J1E 4K8
Canada

Customer reference info

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

Terms and Conditions

1. A credit line will be prominently placed and include: for books - the author(s), title of book, editor, copyright holder, year of publication; For journals - the author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number and inclusive pages.
2. The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, or authors of the material, or to Wolters Kluwer.
3. Permission is granted for a one time use only within 12 months from the date of this invoice. Rights herein do not apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works. Once the 12-month term has expired, permission to renew must be submitted in writing.
4. Permission granted is non-exclusive, and is valid throughout the world in the English language and the languages specified in your original request.
5. Wolters Kluwer cannot supply the requestor with the original artwork or a "clean copy."
6. The requestor agrees to secure written permission from the author (for book material only).
7. Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer imprint (Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Igaku-Shoin, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg - English Language).
8. If you opt not to use the material requested above, please notify Rightslink within 90 days of the original invoice date.
9. Please note that articles in the ahead-of-print stage of publication can be cited and the content may be re-used by including the date of access and the unique DOI number. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic version of the issue.

Disclaimer: Articles appearing in the Published Ahead-of-Print section have been peer-reviewed and accepted for publication in the

relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as publish ahead-of-print may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Accordingly, Lippincott Williams & Wilkins, the editors and authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.

10. This permission does not apply to images that are credited to publications other than Wolters Kluwer journals. For images credited to non-Wolters Kluwer journal publications, you will need to obtain permission from the journal referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of the image(s) or table(s).
11. The following statement needs to be added when reprinting the material in Open Access publications: 'promotional and commercial use of the material in print, digital or mobile device format is prohibited without the permission from the publisher Lippincott Williams & Wilkins. Please contact journalpermissions@lww.com for further information.
12. Other Terms and Conditions:

v1.5

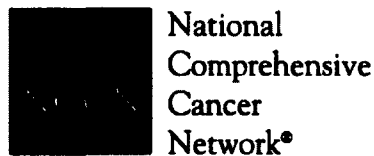
If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number RLNK500963296. Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

**Make Payment To:
Copyright Clearance Center
Dept 001
P.O. Box 843006
Boston, MA 02284-3006**

For suggestions or comments regarding this order, contact RightsLink Customer Support: customercare@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

Figures 14, 15, 16, 17 et Tableau 9



275 Commerce Drive
Suite 300
Fort Washington, PA 19034
215.690.0300
Fax: 215.690.0280
For Clinicians: NCCN.org
For Patients: NCCN.com

July 23, 2013

Vincent Normandeau-Babin, M.Sc. (c)
Université de Sherbrooke
3201, rue Jean Mignault
Sherbrooke, Canada - Québec J1E 4K8

Dear Vincent,

On behalf of the National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), I am writing to grant you permission to reproduce **Figures OV-1, OV-3, OV-4, OV-5, OV-6 and Figure OV-E** from the **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer (V.2.2013)** as described in your original request for as an educational thesis in print format. Permission is granted solely for the purposes described herein, which you represent and warrant to be for non-promotional educational use only. The following qualifications also apply to the permission granted by this letter:

1. You agree to include a citation giving full credit to the NCCN Guidelines® as follows:
Referenced with permission from the **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Ovarian Cancer (V.2.2013)**. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2013. All rights reserved. Accessed [Month and Day, Year]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
2. Permission is granted solely for the purposes described within your original request and expires after one year. An extension on your permission request may be requested at that time.
3. You agree that you will not translate, change, adapt, delete, extract portions, or modify the content of the **NCCN Guidelines® for Ovarian Cancer V.2.2013** unless explicit permission is provided above.
4. Permission is for reproduction of the NCCN Guidelines in print media only. **No Electronic Rights** (including CD-ROM and Internet) are granted, with the exception of those outlined above. Reproduction of the NCCN Guidelines into any other medium, including but not limited to electronic media, is explicitly prohibited. You further agree that any reproduction of the NCCN Guidelines will include NCCN's URL address www.nccn.org, to link to the most updated version of the **NCCN Guidelines® for Ovarian Cancer**.
5. Permission is granted for reproduction in the English language only.
6. You acknowledge that the NCCN is sole owner of the NCCN Guidelines, and any derivative works created from the guidelines. You further acknowledge that National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®, NCCN Guidelines®, NCCN Compendium®, NCCN Templates®, GUS™, NCCN Flash Updates™, NCCN Trends™ Surveys & Data, and NCCN Oncology

City of Hope

Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Duke Comprehensive
Cancer Center

Fox Chase Cancer Center

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Fred Hutchinson Cancer
Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Arthur G. James Cancer
Hospital and Richard J. Solove
Research Institute at
The Ohio State University

The Sidney Kimmel
Comprehensive Cancer Center
at Johns Hopkins

Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

H. Lee Moffitt Cancer Center
& Research Institute at the
University of South Florida

Roswell Park Cancer Institute

Siteman Cancer Center at
Barnes-Jewish Hospital and
Washington University
School of Medicine

St. Jude Children's
Research Hospital/
University of Tennessee
Cancer Institute

Stanford Comprehensive
Cancer Center

University of Alabama
at Birmingham Comprehensive
Cancer Center

UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

University of Michigan
Comprehensive
Cancer Center

UNMC Eppley Cancer
Center at The Nebraska
Medical Center

The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center

Vanderbilt-Ingram
Cancer Center

Insights Reports™ are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. You agree that you shall not use the Marks in any manner or for any purpose other than to acknowledge ownership of the NCCN Guidelines as described in this letter. Your use of the Marks and/or Guidelines for the purposes described herein in no way constitutes an endorsement of your works or opinions by the NCCN. You acknowledge that use of the Marks and reprinting of the Guidelines pursuant to the permission granted hereunder shall not create in your favor any right, title, or interest in or to the Marks and/or the Guidelines. The permission granted hereunder is for a one-time use of the Marks and/or Guidelines. You agree that each use of the Marks and/or the Guidelines by you, beyond or in addition to that described herein, shall require written approval by the NCCN.

7. Your use of the Marks and/or Guidelines as described herein shall signify your acceptance of the terms and conditions of this letter. The NCCN reserves the right to at any time revoke the permission granted hereunder if, in its discretion, the NCCN determines that you have violated or are in violation of the terms of this letter of permission.

Thank you for your interest in the work of the NCCN.

Sincerely,

Kimberly Brydges

Kimberly C. Brydges
Business Development Specialist
National Comprehensive Cancer Network

Additional Information on the NCCN Guidelines:

The NCCN Guidelines® - the recognized standard for clinical policy in oncology - are the most comprehensive and most frequently updated clinical practice guidelines available in any area of medicine. Covering 97 percent of all patients with cancer and updated on a continual basis, the NCCN Guidelines are developed through an explicit review of the evidence integrated with expert medical judgment and recommendations by multidisciplinary panels from NCCN Member Institutions. There are 47 individual panels, comprising nearly 950 clinicians and oncology researchers from the 23 NCCN Member Institutions and their affiliates. Specific treatment recommendations are implemented through performance measurement. NCCN Guidelines Panels address cancer detection, prevention and risk reduction, workup and diagnosis, treatment, and supportive care.

NCCN Guidelines have become the most widely used guidelines in oncology practice and have been requested by cancer care professionals in more than 115 countries. There has also been substantial international interest in translating the NCCN Guidelines into a variety of languages. Select NCCN Guidelines have been translated into Chinese, German, Italian, Japanese, Korean, Polish, Portuguese, Russian, Spanish, and Turkish.

Figure 18



RightsLink

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: The CLEF Chronicle: Patient Histories Derived from Electronic Health Records

Conference Proceedings: Data Engineering Workshops, 2006. Proceedings. 22nd International Conference on

Author: J. Rogers; C. Puleston; A. Rector

Publisher: IEEE

Date: 2006

Copyright © 2006, IEEE

Logged in as:
Vincent Normandeau
Account #:
3000626313

[Logout](#)

Thesis / Dissertation Reuse

The IEEE does not require individuals working on a thesis to obtain a formal reuse license, however, you may print out this statement to be used as a permission grant:

Requirements to be followed when using any portion (e.g., figure, graph, table, or textual material) of an IEEE copyrighted paper in a thesis:

- 1) In the case of textual material (e.g., using short quotes or referring to the work within these papers) users must give full credit to the original source (author, paper, publication) followed by the IEEE copyright line © 2011 IEEE.
- 2) In the case of illustrations or tabular material, we require that the copyright line © [Year of original publication] IEEE appear prominently with each reprinted figure and/or table.
- 3) If a substantial portion of the original paper is to be used, and if you are not the senior author, also obtain the senior author's approval.

Requirements to be followed when using an entire IEEE copyrighted paper in a thesis:

- 1) The following IEEE copyright/ credit notice should be placed prominently in the references: © [year of original publication] IEEE. Reprinted, with permission, from [author names, paper title, IEEE publication title, and month/year of publication]
- 2) Only the accepted version of an IEEE copyrighted paper can be used when posting the paper or your thesis on-line.
- 3) In placing the thesis on the author's university website, please display the following message in a prominent place on the website: In reference to IEEE copyrighted material which is used with permission in this thesis, the IEEE does not endorse any of [university/educational entity's name goes here]'s products or services. Internal or personal use of this material is permitted. If interested in reprinting/republishing IEEE copyrighted material for advertising or promotional purposes or for creating new collective works for resale or redistribution, please go to http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/rights_link.html to learn how to obtain a License from RightsLink.

If applicable, University Microfilms and/or ProQuest Library, or the Archives of Canada may supply single copies of the dissertation.

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2013 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#).
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

Figure 19

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Feb 24, 2013

This is a License Agreement between Vincent Normandeau-Babin ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard,Langford Lane Kidlington,Oxford,OX5 1GB,UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Vincent Normandeau-Babin
Customer address	3201, rue Jean Mignault Sherbrooke, QC J1E 4K8
License number	3095401139396
License date	Feb 24, 2013
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Journal of Biomedical Informatics
Licensed content title	DW4TR: A Data Warehouse for Translational Research
Licensed content author	Hai Hu,Mick Correll,Leonid Kvecher,Michelle Osmond,Jim Clark,Anthony Bekhash,Gwendolyn Schwab,De Gao,Jun Gao,Vladimir Kubatin,Craig D. Shriver,Jeffrey A. Hooke,Larry G. Maxwell,Albert J. Kovatich,Jonathan G. Sheldon,Michael N. Liebman,Richard J. Mural
Licensed content date	December 2011
Licensed content volume number	44
Licensed content issue number	6
Number of pages	16
Start Page	1004
End Page	1019
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	Description des phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir d'un entrepôt de données cliniques : un support pour la génomique fonctionnelle
Expected completion date	Jun 2013
Estimated size (number of pages)	200
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.
3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as

follows:

“Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER].”
Also Lancet special credit - “Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier.”

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may

constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. **Warranties:** Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. **Indemnity:** You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. **No Transfer of License:** This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. Translation: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article. If this license is to re-use 1 or 2 figures then permission is granted for non-exclusive world rights in all languages.

16. Website: The following terms and conditions apply to electronic reserve and author websites:

Electronic reserve: If licensed material is to be posted to website, the web site is to be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course if:

This license was made in connection with a course,

This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting,

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

17. Author website for journals with the following additional clauses:

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image, and the permission granted is limited to the personal version of your paper. You are not allowed to download and post the published electronic version of your article (whether PDF or HTML, proof or final version), nor may you scan the printed edition to create an electronic version. A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> . As part of our

normal production process, you will receive an e-mail notice when your article appears on Elsevier's online service ScienceDirect (www.sciencedirect.com). That e-mail will include the article's Digital Object Identifier (DOI). This number provides the electronic link to the published article and should be included in the posting of your personal version. We ask that you wait until you receive this e-mail and have the DOI to do any posting.

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

18. Author website for books with the following additional clauses: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. A hyper-text must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version.

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

19. Website (regular and for author): A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx>. or for books to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>

20. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

21. Other Conditions:

v1.6

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number RLNK500963515. Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

**Make Payment To:
Copyright Clearance Center
Dept 001
P.O. Box 843006
Boston, MA 02284-3006**

For suggestions or comments regarding this order, contact RightsLink Customer Support: customer care@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

Figure 20

asuggitt@gmail.com de la part de Aaron Suggitt [Aaron.Suggitt@ctrnet.ca]Actions

À : Normandeau-Babin, Vincent

13 mai 2013 11:53

Hello Vincent,

You are free to use ATiM screenshots in your thesis. ATiM is open-source and free for non-commercial use.

--

Aaron Suggitt

IT Manager

Canadian Tumour Repository Network

E: Aaron.Suggitt@ctrnet.ca

P: 204-787-1416

On Mon, May 13, 2013 at 9:46 AM, <vincent.normandeau-babin@usherbrooke.ca> wrote: This is an automated message from your <http://www.ctrnet.ca/contact> site. For security purposes, no form data has been filled into this e-mail's headers, including the From field. Though this means you cannot hit Reply to answer this message, it does prevent your form from being used to send malicious spam. If you have any questions about this security feature, contact your web developer.

- Contact Form -

Your Name * = Vincent Normandeau-Babin

Your E-mail Address * = vincent.normandeau-babin@usherbrooke.ca

Your Comment or Questions = Hi,

I would like to obtain a permission for the reproduction of a screen shot of the software ATim interface for my master thesis in clinical science at the Université de Sherbrooke.

The title of my thesis is : "Description des phénotypes cliniques des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire de type épithélial à partir d'un entrepôt de données cliniques : un support pour la génomique fonctionnelle"

For more details please contact me at my email adress.

Thank you

Figure 30

Normandeau-Babin, Vincent

À :

Klinck, Roscoe

Éléments envoyés 1 mai 2013 11:01

Salut Roscoe,

pour les corrections de mon mémoire, on m'a demandé d'obtenir par écrit (ou email) une confirmation pour reproduire les images que j'ai incluses.

Pourrais-je avoir une confirmation pour reproduire l'image suivante:

<http://palace.lgfus.ca/data/related/95/gene/516207>

Merci et bonne journée

--

Vincent Normandeau-Babin, M.Sc. (c)

Professionnel de recherche - informatique biomédicale

Collaboration en Recherche pour l'Efficacité en Diagnostic (www.cred.ca)

tel: (819) 821-8000 x75955

Klinck, Roscoe

1 mai 2013 11:05

Salut Vincent,

Oui, sans problème, je t'accorde notre permission.

Roscoe

Figure 31



Copyright and Disclaimers

[PubMed](#)[Entrez](#)[BLAST](#)[OMIM](#)[Taxonomy](#)[Structure](#)[NCBI](#)[SITE MAP](#)

Copyright Status

Information that is created by or for the US government on this site is within the public domain. Public domain information on the National Library of Medicine (NLM) Web pages may be freely distributed and copied. However, it is requested that in any subsequent use of this work, NLM be given appropriate acknowledgment.

NOTE: This site contains resources such as, but not limited to, PubMed Central (see [PMC Copyright Notice](#)), Bookshelf (see [Bookshelf Copyright Notice](#)), OMIM, and PubChem which incorporate material contributed or licensed by individuals, companies, or organizations that may be protected by U.S. and foreign copyright laws. All persons reproducing, redistributing, or making commercial use of this information are expected to adhere to the terms and conditions asserted by the copyright holder. Transmission or reproduction of protected items beyond that allowed by [fair use](#) (PDF) as defined in the copyright laws requires the written permission of the copyright owners.

Molecular Database Availability

Databases of molecular data on the NCBI Web site include such examples as nucleotide sequences (GenBank), protein sequences, macromolecular structures, molecular variation, gene expression, and mapping data. They are designed to provide and encourage access within the scientific community to sources of current and comprehensive information. Therefore, NCBI itself places no restrictions on the use or distribution of the data contained therein. Nor do we accept data when the submitter has requested restrictions on reuse or redistribution. However, some submitters of the original data (or the country of origin of such data) may claim patent, copyright, or other intellectual property rights in all or a portion of the data (that has been submitted). NCBI is not in a position to assess the validity of such claims and since there is no transfer of rights from submitters to NCBI, NCBI has no rights to transfer to a third party. Therefore, NCBI cannot provide comment or unrestricted permission concerning the use, copying, or distribution of the information contained in the molecular databases.

Disclaimer

Liability: For documents and software available from this server, the U.S. Government does not warrant or assume any legal liability or responsibility for the accuracy, completeness, or usefulness of any information, apparatus, product, or process disclosed.

Endorsement: NCBI does not endorse or recommend any commercial products, processes, or services. The views and opinions of authors expressed on NCBI's Web sites do not necessarily state or reflect those of the U.S. Government, and they may not be used for advertising or product endorsement purposes.

External Links: Some NCBI Web pages may provide links to other Internet sites for the convenience of users. NCBI is not responsible for the availability or content of these external sites, nor does NCBI endorse, warrant, or guarantee the products, services, or information described or offered at these other Internet sites. Users cannot assume that the external sites will abide by the same [Privacy Policy](#) to which NCBI adheres. It is the responsibility of the user to examine the copyright and licensing restrictions of linked pages and to secure all necessary permissions.

Pop-Up Advertisements: When visiting our Web site, your Web browser may produce pop-up advertisements. These advertisements were most likely produced by other Web sites you visited or by third party software installed on your computer. The NLM does not endorse or recommend products or services for which you may view a pop-up advertisement on your computer screen while visiting our site.

Medical Information

It is not the intention of NLM to provide specific medical advice but rather to provide users with information to better understand their health and their diagnosed disorders. Specific medical advice will not be provided, and NLM urges you to consult with a qualified physician for diagnosis and for answers to your personal questions.

Conditions of Use

This site is maintained by the U.S. Government and is protected

by various provisions of Title 18 of the U.S. Code. Violations of Title 18 are subject to criminal prosecution in a federal court. For site security purposes, as well as to ensure that this service remains available to all users, we use software programs to monitor traffic and to identify unauthorized attempts to upload or change information or otherwise cause damage. In the event of authorized law enforcement investigations and pursuant to any required legal process, information from these sources may be used to help identify an individual.

Revised: October 28, 2009.

Figures 32, 33, 34 et 42



About us EBI Terms of Use of the EBI Services

1. EMBL-EBI requires attribution for any of its services or data that it is subsequently used in another product or service.
2. The public databases of EMBL-EBI are freely available by any individual and for any purpose.
3. Software which can be run on the EMBL-EBI web pages may be used by any individual for any purpose unless specific exceptions are stated. The only exceptions with respect to software will be the prohibition of downloading, redistributing or re-engineering the software, and these exceptions only apply if explicitly stated.
4. Users of EMBL-EBI services agree not to attempt to use any part of EMBL-EBI computers, files or networks apart from through the service interfaces provided.
5. If any single organisation (user) exploits EMBL-EBI services to a level that prevents, or looks set to prevent, EMBL-EBI providing services to others, EMBL-EBI may discontinue service to that user. EMBL-EBI will then contact the user to discuss their needs and how (and if) these can be met. Suggested solutions may include such heavy users licensing for their own in-house use third-party software used in EMBL-EBI services (e.g. from biowisdom, QBioCom, Wash. University, U. of Virginia, NCBI). With permission from the user, EMBL-EBI may divulge their identity to such third parties, and jointly propose possible solutions.
6. EMBL-EBI does not guarantee the accuracy of any data or databases nor the suitability of databases, software and services for any purpose.
7. For planning and scientific review purposes, EMBL-EBI will keep records of usage. EMBL-EBI may make information about the total volume of usage of particular software or databases to third parties organisations who supply the software or databases. Logs of usage may also be maintained for the purposes of monitoring and improving services, and measuring the impact a particular service has on our resources. These logs will be kept in confidence and not made available for other purposes or to third parties. EMBL-EBI regards the nature of the work carried out by any individual user as confidential, and shall make every reasonable attempt to prevent breaches of that confidentiality (link to Privacy Statement).
8. EMBL-EBI does not accept responsibility for the consequences of any breach of the confidentiality of EMBL-EBI site by third parties who by any means gain illegitimate access to information from EMBL-EBI.
9. EMBL-EBI itself places no restrictions on the use or redistribution of the data available via its services. However, some of the original data may be subject to patent, copyright, or other intellectual property rights claimed by third parties. It is the responsibility of users of EMBL-EBI services to ensure that their exploitation of the data does not infringe the rights of such third parties. EMBL-EBI can neither comment on the validity of their claims nor grant unrestricted permission regarding the use of the data.
10. EMBL-EBI will make all reasonable effort to maintain continuity of service and provide adequate warning of any changes or discontinuities. However, EMBL-EBI accepts no responsibility for the consequences of any temporary or permanent

discontinuity in service.

11. Any feedback on services and software provided by EMBL-EBI will be treated as non-confidential unless the individual or organisation providing the feedback states otherwise.
12. EMBL is not liable to you or third parties claiming through you, for any loss or damage.
13. These Terms of Use reflect the enduring principles under which EMBL-EBI services are offered. We will not, without good reason, alter them, and where alterations are inevitable, we will attempt to give reasonable notice of such alterations. However, we do reserve the right to alter these terms at any time in order to ensure their appropriateness to EMBL-EBI mission.
14. Any questions or comments concerning these terms of use can be addressed to:
The Administrator

**Annexe 2 : Approbation du protocole de recherche du Laboratoire de Génomique
Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke par le comité d'éthique du Centre
hospitalier universitaire de Sherbrooke**

APPROBATION

**Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Membres du Comité:**

APRIL Marie-Josée, Ph.D. éthicienne, Faculté de Médecine, vice-présidente
BEAUPRÉ, Me Michèle, avocate, extérieur
BOLDUC, Brigitte, pharmacienne, CHUS
BOURGAULT, Patricia, Ph.D., École des sciences infirmières, FMSS
CABANA, François, M.D., orthopédiste, CHUS
CLICHE, Jocelyne, représentante du public
CLOUTIER, Sylvie, pharmacienne, CHUS
CLOUTIER, Yvan, éthicien, extérieur
DESROSIERS, Nicole, représentante du public
GAGNÉ, Ginette, représentante du publique
GIRARDIN, Colette, M.D. département de pédiatrie, CHUS
GRÉGOIRE, Nathalie, avocate, extérieur
LEBLOND, Julie, pharmacienne, CHUS
ROBERGE, Jean-Pierre, représentant du public
ROUSSEAU, Marie-Pierre, Pharmacienne, CHUS
TÉTRAULT, Jean-Pierre, anesthésiologiste, CHUS, président

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation : S/O

Approbation demandée par: Dr Sherif Abouelela

Pour le projet # 04-126-R4

Annotation fonctionnelle d'isoformes alternatifs essentiels.

Approbation donnée par la vice-présidence le 8 avril 2009 pour 12 mois.

- Protocole complet :
- formulaire de consentement principal :
- Autre formulaire de consentement :
- Questionnaire(s) :
- Amendement # : Date amendement :
- Autre : Renouvellement d'approbation jusqu'au 8 avril 2010

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.

Signé par:

Marie-Josée April, Ph.D.
Vice-présidente du comité

8 avril 2009

Date de signature

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN SANTÉ CHEZ L'HUMAIN DU CHUS

**RAPPORT ANNUEL ET DEMANDE DE
RENOUVELLEMENT D'APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHE**

Numéro du projet : 04-126-M1

Chercheur principal : Dr Sherif Abou Elela

STATUT ACTUEL DU PROJET (cocher toutes les cases pertinentes)

X	STATUT	Commentaire (raison, date, etc.)
<input type="checkbox"/>	Pas débuté	
<input checked="" type="checkbox"/>	Projet en cours	Débuté le : 2006-01-01
<input type="checkbox"/>	Recrutement terminé	Date :
<input type="checkbox"/>	Projet terminé	Compléter le formulaire CRC/RC7
<input type="checkbox"/>	Projet interrompu	Date/ Raison :
<input type="checkbox"/>	Projet abandonné par le chercheur	Date/ Raison :
<input type="checkbox"/>	Projet annulé par la Cie	Date / Raison :
<input type="checkbox"/>	Projet en attente	Raison :
<input type="checkbox"/>	Autre	

SUJETS DE L'ÉTUDE : indiquez ci-après le type de sujets qui participent à cette étude

- Hommes Femmes Femmes enceintes : mois
- Majeurs aptes Majeurs inaptes Majeurs inaptes en situation d'urgence
- Sujets sains Autochtones Prisonniers
- Sujets malades (préciser)
- Mineurs (< 18 ans) âgés de avec intervention sans intervention
- Nouveau-nés âgés de avec intervention sans intervention

Spécimens humains :

- Sang ml Embryons Fœtus Tissus (préciser) : Tissus tumoraux du sein et de l'ovaire ainsi que tissus normaux.

Spécifier la provenance : Banques FRSQ, OTB (Ontario Tumor Bank), ARTB (Alberta Research Tumor Bank).

- Recherche sur dossier seulement (identifier ci-dessus les sujets dont vous utiliserez les dossiers)
- Recherche sur banques de données (préciser) :

Autre :

[REDACTED]

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN SANTÉ CHEZ L'HUMAIN DU CHUS

NOMBRE DE SUJETS (patients, contrôles, dossiers, spécimens, données, etc.)

Nombre de sujets initialement prévus : 800

Nombre de sujets recrutés depuis le début : 526

- Dont la participation active est en cours : 526
- Qui ont complété l'étude jusqu'à la fin :
- Qui ont été retirés de l'étude : 0
 - Raison(s) :
- Qui se sont retirés de l'étude : 0
 - Raison(s) si connue(s) :
- Participation active terminée mais qui sont sous suivi à long terme :
 - Durée du suivi à long terme :

Si l'un des événements suivants s'est produit depuis la dernière approbation et que vous n'en avez pas avisé le CÉR, veuillez joindre votre avis au présent rapport en utilisant le formulaire approprié. (voir site Web du CRC à l'adresse www.crc.chus.qc.ca)

Événements indésirables sérieux : Locaux (rapporter dans les 24 heures de l'événement)
 Extérieurs (rapport dans les 60 jours de réception des rapports)

Événements ayant causé l'arrêt temporaire du projet

Des problèmes dans l'exécution du projet

Amendements /modifications au protocole

Modifications au formulaire de consentement

Autre :

Nom de la personne ayant complété ce formulaire : Sherif Abou Elela

Téléphone : (819)564-5275 Télavertisseur : (819)564-5392 Courriel :
sherif.abou.elela@usherbrooke.ca

Signature : _____ Date : 20 mars 2009



**RENSEIGNEMENTS
SUR LES PROTOCOLES DE RECHERCHE
SOU MIS POUR ÉVALUATION**

(Pour instructions poser la souris sur les points jaunes comme ici)

NOUVEAU PROJET

ÉTUDE ANNEXE
(ancillary study/ sub-study)

ÉTUDE SUBSÉQUENTE
(follow-up study, open-label extension)

]

TYPE D'ÉVALUATION DEMANDÉE

*(cf. Pour les étapes à suivre, consultez le Guide du chercheur – CRC-RC2
à crc.chus.qc.ca/pdf/crc_rc2.pdf)*

COMPLÈTE (9 exemplaires)

ALLÉGÉE (3 exemplaires)

NUMÉRO DU PROJET: _____

(Ne rien écrire; à compléter par le CRC)

Supprimé : décembre 2003

I. IDENTIFICATION

PROJET

#1 TITRE DU PROJET : Annotation fonctionnelle d'isoformes alternatifs essentiels

Titre abrégé : Annotation d'isoformes alternatifs

Si essai pharmacologique : Phase I II III IV S/O

EQUIPE ET RECHERCHE

#2 CHERCHEUR / CHERCHEUSE :

Sherif AbouElsela

(* si ce n'est déjà fait, SVP fournir un curriculum vitae)

#3 COORDONNÉES (service, numéro de page(s), etc.)

Département de microbiologie et infectiologie, Faculté de Médecine

#4 COLLABORATEUR(S) ET COORDONNÉS

Benoit Chabot, dép. microbiologie et infectiologie; Raymond Wellinger, dép. de microbiologie et infectiologie; Claudine Rancourt, dép. de microbiologie; Jean-Pierre Perreault, dép. biochimie, Roscoe Klinck, prof. associé dép. microbiologie et infectiologie, Arndt benecke IHES France, Masad Damha McGill University

#5 PROJET ÉLABORÉ DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME D'ÉTUDES ?

oui non

#6 SI OUI, NOM DE L'ÉTUDIANT(E):

#7 PROGRAMME D'ÉTUDES POURSUIVI PAR L'ÉTUDIANT(E) :

maîtrise doctorat études post-doctorales résidence

Discipline : _____

#8 PERSONNE RESSOURCE ET COORDONNÉS (infirmière, assistant/e de recherche, résident/e)

Roscoe Klinck PhD, coordonnateur du projet

Supprimé : décembre 2003

#9 TAILLE DE L'ÉCHANTILLON DE CE NOMBRE COMBIEN DE SUJETS À RECRUTER LOCALEMENT 100 S/O

- Majeurs inaptés Spécifier le nombre
- Majeurs inaptés en situation urgente Spécifier le nombre
- Mineurs âgés de _____ à _____ ans Spécifier le nombre
- Majeurs aptes Masculin Féminin
- Sains Malades (spécifier) : _____
- Embryon humain Fœtus humain

~~Tissus humains et données biologiques~~
 (prévoir) Tissus cancer de sein et cancer de foie ainsi que tissus normaux de la banque de tissus et données du réseau cancer FRSQ axe sein/foie; cellules leucémiques humaines provenant de la banque de cellules leucémiques du Québec subventionnée par le réseau cancer du FRSQ

- L'étude comprend-elle la mise en banque de tissus / liquides biologiques ? Oui Non
- L'étude comprend-elle des analyses d'ADN de tissus / liquides biologiques ? Oui Non
- (Si oui, compléter le point 14 de la section IV)

COMMENTAIRES :

DURÉE DU PROJET

#10 DURÉE PRÉVUE DU PROJET : 4 ans
 Date prévue du début du projet : 01/2008 Date prévue de fin du projet : 12/2009
 Durée de la période de recrutement localement : S/O Durée prévue de la participation des sujets : S/O

LIEU DE L'ÉTUDE

- #11 CHUS-FLEURIMONT* CHUS-HÔTEL-DIEU FACULTÉ DE MÉDECINE
 AUTRES* (CLSC, Cabinet privé, Clinique, etc.)

* Préciser si le protocole sera réalisé à l'extérieur des constituantes légales et/ou affiliées du CHUS ou de la Faculté de médecine: OUI NON

SI OUI, préciser en quoi l'accomplissement des tâches professionnelles ou professorales du chercheur exige que ce protocole soit réalisé à l'extérieur et justifier ce choix: (utiliser une autre page si nécessaire)

SVP joindre une lettre d'approbation du doyen (ou son délégué) ou du DSP confirmant que l'accomplissement des tâches professionnelles ou professorales du chercheur exige que ce protocole soit réalisé à l'extérieur des constituantes légales ou affiliées du CHUS (voir Réglementation concernant l'évaluation et la gestion de la recherche clinique du CHUS, nov. 2001, p. 5).

#12 CRC : OUI ou NON « RÉPONSE OBLIGATOIRE »

Si oui, quel local : _____

Supprimé : décembre 2003

- Techniques : Invasives Non-invasives
- Validation : Étude contrôlée Étude non-contrôlée
- Groupes témoins : Avec traitement Sans traitement
- Randomisation : À double insu À simple insu

Supprimé : décembre 2003

M. RÉSUMÉ

RECHERCHES MÉTHODES RESEAU CANCER

SVP répondre à toutes les questions. Décrire succinctement en termes le moins techniques possible

#1 Rationnel de l'étude

L'épissage alternatif des ARN issus de la transcription du génome mène à la production des plusieurs isoformes protéiques à partir d'un même gène. Ces isoformes peuvent avoir à des fonctions cellulaires similaires ou très différentes. Il est connu que plusieurs gènes associés au cancer produisent différents isoformes protéiques dû à l'épissage alternatif des ARN issus de la transcription de ces gènes (par exemple, BRCA1, EGF-R, erbB2, sous-unité catalytique de la télomérase). La contribution de chacun de ces isoformes dans le développement et la progression du cancer est cependant inconnu. Comme la majorité des gènes humains ont la capacité de produire différents isoformes alternatifs et que nous ne connaissons pas tous les gènes impliqués dans cette maladie, le manque important de connaissances sur tous les différents isoformes alternatifs associés au cancer et sur leur(s) fonction(s) devient évident. Nous avons donc commencé, à travers une première subvention Génome Canada, à identifier tous les isoformes alternatifs de certains gènes impliqués dans le cancer, particulièrement ceux contrôlant la prolifération cellulaire et l'apoptose. Nous avons identifié, à partir de lignées cellulaires humaines cancéreuses, des isoformes alternatifs produits par certains de ces gènes. Plusieurs étaient jusqu'à présents inconnus. Pour plusieurs de ces isoformes, nous avons également démontré une fonction cellulaire impliquée dans le développement du cancer. Dans la demande de subvention soumise à Génome Canada (renouvellement de la première subvention), nous proposons d'identifier les isoformes alternatifs produits par tous les gènes répertoriés dans la littérature comme étant associés au cancer ainsi que leur(s) fonction(s) cellulaire(s) menant au développement et/ou à la progression de cette maladie. Plusieurs projets d'envergure à travers le monde visent à déterminer le profil d'expression génique de tumeurs cancéreuses afin d'identifier une signature moléculaire des tumeurs permettant de cibler les patients vers une thérapie plus appropriée, i.e. en fonction de la biologie de la tumeur. Jusqu'à ce jour par contre, aucun de ces projets n'a réussi. Dans notre projet l'hypothèse est que certains des isoformes alternatifs identifiés, et à découvrir, représenteront une telle signature moléculaire. Notre but ultime est de développer un test diagnostique visant à identifier la signature moléculaire des tumeurs par la détection de l'expression de certains isoformes alternatifs. Dans ce projet, nous analyserons des spécimens de cancer du sein, de cancer de l'ovaire et de leucémies.

#2 Objectifs

Déterminer lesquels des isoformes alternatifs identifiés, et à découvrir, peuvent être utilisés comme marqueurs diagnostique/prognostic pour identifier une signature moléculaire des tumeurs cancéreuses du sein, de l'ovaire et de cellules leucémiques.

#3 Méthodes

Nous déterminerons si les isoformes alternatifs d'intérêt sont exprimés dans des tumeurs humaines de cancer du sein et de cancer de l'ovaire de même que dans les cellules leucémiques humaines par RT-PCR sur l'ARN extrait de spécimens obtenus par la banque de tissus et données de cancer du sein et cancer de l'ovaire et par la banque de cellules leucémiques (voir lettre de Dre Anne-Maire Mes-Masson et Dre Josée Hébert, directrices de ces biobanques). Ces banques de tissus et données sont subventionnées par le Réseau Cancer du FRSQ. Lorsque l'expression d'un isoforme ou d'une combinaison d'isoformes alternatifs sera confirmée, nous évaluerons s'il y existe une corrélation (par analyses statistiques) avec les données cliniques des échantillons utilisés (type de cancer, type de tumeur, grade, réponse au traitement et survie des patients). Nous ne ferons pas d'analyse sur l'ADN génomique, donc aucune analyse génétique sur ces spécimens. Uniquement la présence d'un ou plusieurs isoformes alternatifs dans l'ARN des spécimens sera analysé. Les spécimens sont encodés et seuls les administrateurs des biobanques du Réseau Cancer du FRSQ détiennent le code-clé. Nous n'aurons donc pas accès aux données confidentielles relatives aux spécimens étudiés. Nous prévoyons étudier 100 spécimens au total, selon la disponibilité des spécimens mis à notre disposition. Il est également possible qu nous ayons besoin de faire certaines analyses sur de l'ARN provenant de cellules tumorales extraites des tumeurs par microdissection au laser. Ces ARNs nous seront fournis directement par la banque de tissus et données de cancer du sein et cancer de l'ovaire (voir lettre du Dre Mes-Masson).

#4 Résultats anticipés

L'identification certains isoformes alternatifs déterminant une signature moléculaire reflétant la biologie des tumeurs et qui nous permettra de mettre au point un test diagnostique afin de mieux diagnostiquer et traiter les patients pour combattre leur maladie.

Supprimé : décembre 2003

IV. ASPECTS ÉTHIQUES

RECRUTEMENT DES SUJETS

N.B. Selon l'article II.B.1.1 de la Réglementation concernant l'évaluation et la gestion de la recherche clinique du CHUS :
Le recrutement des sujets de recherche au CHUS se fait prioritairement par le médecin traitant et, ou le médecin consultant spécialiste et, s'il y a lieu, par une publicité approuvée au préalable par le CÉR.

- #1 Critères de sélection des sujets (compléter si les renseignements ne sont pas disponibles dans le protocole soumis ou indiquer la référence précise au protocole soumis)
S/O, nous ne recruterons pas de sujets
- #2 Décrire la / les méthode(s) de recrutement des sujets. Qui sont les personnes qui contacteront les sujets et comment le feront-elles?
Les spécimens nous seront envoyés directement par les biobanques.
- #3 Indiquer le nom de la / des personne(s) chargée(s) de recruter les sujets
Claudine Rancourt sera en charge d'obtenir les spécimens des biobanques.

ÉVALUATION DES RISQUES ANTICIPÉS

- #4 Décrire les risques et inconvénients ainsi que les bénéfices anticipés pour les sujets de l'étude; s'il n'y en a aucun, le spécifier également:
 - a) Risques
Aucun risque compte tenu que tous les spécimens seront encodés, que nous n'avons pas accès au code-clé et que nous n'effectuerons pas d'analyse génétique sur ces spécimens.
 - b) Inconvénients (p.ex. prises de sang, déplacement non requis pour le suivi habituel, etc.)
Aucun.
 - c) Bénéfices
Aucun
- #5 Selon le chercheur, l'étude proposée présente-t-elle un équilibre adéquat entre les risques et les bénéfices, pour le sujet ? SVP commenter votre opinion.
oui
- #6 Conséquences (risques, bénéfices, etc.) spécifiques au projet :
 - a) Pour le chercheur
Avancement incroyable dans les connaissances contribuant à la compréhension du développement et la progression du cancer, dans l'attribution des fonctions cellulaires à des isoformes alternatives spécifiques, dans la compréhension des mécanismes fondamentaux régulant l'épissage alternatif se produisant dans des cellules pathologiques mais aussi dans des cellules normales.
 - b) Pour l'établissement
Il s'agit d'un projet d'envergure rassemblant plusieurs chercheurs de la faculté de médecine, oeuvrant dans différents domaines de la biologie dont la majorité sont membres de l'axe oncologie du CRC, d'une collaboration nationale et internationale comme certains co-applicants sont basés à l'université McGill et en France à l'IHES.
 - c) Pour la société
Il est clair que le développement d'un test diagnostique (kit) reflétant la biologie des tumeurs permettra de déterminer une approche thérapeutique plus efficace et spécifique à chaque patient atteint de cancer, du moins pour le cancer du sein, de l'ovaire et les leucémies. Ceci aura donc un impact majeur sur la santé de la population et probablement sur la qualité de vie de gens atteints de cancer.

Supprimé : décembre 2003

ARRÊT D'INTERROMPTION DU TRAITEMENT ACTUEL

#1 Le patient devra-t-il cesser ou modifier un traitement actuel (médical ou autre) pour participer à cette étude?

OUI NON

#2 Si OUI, indiquer dans ce formulaire et au formulaire de consentement du patient:

a) Les raisons de cet arrêt ou de cette modification de traitement.

b) Les risques encourus du fait de cet arrêt ou de cette modification de traitement.

c) Les bénéfices potentiels du traitement proposé par rapport au traitement à cesser ou modifier.

UTILISATION DE PLACEBO

#3 Dans l'étude proposée, y a-t-il un groupe de personnes qui ne recevra qu'un placebo (sans aucun autre traitement associé) ?

OUI NON

#4 Si oui, justifier:

COMPENSATION FINANCIÈRE(S)

(Code civil du Québec, Art. 25)

#5 SUJETS SAINS: Le sujet sain participant au projet de recherche recevra-t-il une indemnité en compensation des pertes et/ou contraintes subies lors de ce projet de recherche?

OUI NON

#6 Si OUI, veuillez indiquer:

a) Le montant maximal payé:

b) Comment sera calculée la compensation ?

c) Commentaires:

#7 SUJETS MALADES: Le sujet malade (ou patient) participant au projet de recherche recevra-t-il une indemnité en compensation des pertes et/ou contraintes subies lors de ce projet de recherche ?

OUI NON

#8 Si oui, comment sera établie cette compensation ?

Transport (kilométrage, stationnement) :

Repas :

Temps :

Autres (spécifier) :

Commentaires:

Supprimé : décembre 2003

POUR SUITE DE L'ÉTUDE

- #9 Le chercheur (ou le commanditaire) a-t-il l'intention de poursuivre une étude subséquente pouvant faire appel à l'adhésion des mêmes sujets et requérant un nouveau consentement? (Ex: phase ouverte faisant suite au double insu, etc.) OUI NON

Commentaires:

Selon nos succès, nous voudrions probablement, si subvention/fonds disponibles, évaluer l'efficacité de notre test diagnostique sur d'autres types de cancer. Le cas échéant nous ferons une autre demande d'approbation pour l'utilisation de tels spécimens.

CONFIDENTIALITÉ

- #10 Identifier les personnes ou organismes, autres que l'équipe soignante ou l'équipe locale de recherche, qui sont susceptibles d'avoir accès aux dossiers médicaux des patients durant la réalisation du projet.
Les administrateurs des biobanques du Réseau Cancer du FRSQ.
- #11 Identifier les procédés utilisés pour maintenir la confidentialité des personnes participant au projet de recherche.
Spécimens encodés, accès restreint aux données cliniques qui sont aussi encodées comme les spécimens.
- #12 Identifier le lieu d'archivage des données de l'étude, une fois celle-ci complétée ?
Les données sont gérées et archivées par les administrateurs des biobanques du Réseau Cancer du FRSQ.
- #13 Indiquer la durée de conservation des données archivées ?
Pour nous, ces données seront uniquement conservées pour la durée du projet dictée par la durée de la subvention, si obtenue.
- #14 TISSUS / LIQUIDES BIOLOGIQUES* MIS EN BANQUE S/O
* ci-après appelés « échantillons »

- a) À quel endroit ces échantillons seront-ils acheminés et conservés ?

Les échantillons seront envoyés par les administrateurs des biobanques du Réseau Cancer du FRSQ. Ces échantillons seront immédiatement utilisés (donc détruits, consommés) pour extraction des ARN dans les locaux de notre groupe situés dans l'aile 4 du 2^{ème} étage de la faculté de médecine.

- b) Qui sera responsable de l'utilisation de ces échantillons ?

Claudine Rancourt

- c) Comment ces échantillons seront-ils identifiés :

Anonymes Code relié au sujet Nom des sujets

Commentaires :

Les spécimens sont encodés et seuls les administrateurs des biobanques du Réseau Cancer du FRSQ détiennent le code-cle, mais pour nous les utilisateurs des spécimens et des données cliniques reliées à ces spécimens, tout demeure anonyme. Nous n'aurons donc pas accès aux informations confidentielles relatives aux spécimens étudiés. Il nous sera donc impossible de relier un spécimen et/ou des données cliniques à un individu particulier. De plus, nous ne ferons pas d'analyse sur l'ADN des spécimens. Uniquement la présence d'un ou plusieurs isoformes alternatifs dans l'ARN des spécimens sera analysé.

- e) Ces échantillons seront-ils utilisés pour d'autres recherches que la présente étude ?

OUI NON INDÉTERMINÉ

Commentaires :

Supprimé : décembre 2003

d) Pendant combien de temps ces échantillons seront-ils conservés ? Les ARN seront conservés pour la durée du projet, soit la durée de la subvention.

f) Les échantillons seront-ils détruits ? OUI NON

Si OUI, qui sera chargé de la destruction des échantillons ?

Si OUI, quand aura lieu cette « destruction » ?

Si NON, qu'en adviendra-t-il ? Les spécimens non-utilisés seront retournés aux biobanques de même que les surplus d'ARN. Les tissus seront détruits car consommés lors de l'extraction des ARN.

Supprimé : décembre 2003

CONFLITS D'INTÉRÊT

#15 Existe-t-il un lien financier entre l'établissement / le chercheur / un membre de sa famille / l'un des collaborateurs de l'étude, l'un des employés du chercheur et le bailleur de fonds du projet de recherche ?

OUI NON Si oui, indiquer la nature de ce lien et les montants impliqués :

Signature du chercheur : _____

#16 L'établissement / le chercheur / un membre de sa famille / l'un des collaborateurs / l'un des employés du chercheur reçoit-il des avantages pécuniaires (directs ou indirects) en rapport avec cette étude ?

OUI NON Si oui, indiquer la nature de ces avantages et les montants impliqués :

Signature du chercheur : _____

MATÉRIEL ANNEXE CÉR

#17 Quelle méthode de surveillance continue le chercheur suggère-t-il pour la présente étude ?

Formulaire de modification & prolongation (durée) CRC/RC3 :
(Amendement – lettre administrative – formulaire de consentement modifié – addenda au formulaire de consentement)

Formulaire pour patient sur protocole de recherche CRC/RC4 :

Rapport d'événement adverse sérieux ou médicament de l'extérieur CRC/RC5

Rapport d'événement adverse sérieux ou médicament au CHUS CRC/RC6

Rapport de fin de projet de recherche CRC/RC7

Rapport sur le suivi des projets de recherche clinique
(À compléter dès la réception et à retourner au CÉR)

CONSENTEMENT ÉCRIT

Consulter le document intitulé « Guide de rédaction du formulaire de consentement ».
Utiliser la grille de vérification à la fin de ce document pour vérifier votre formulaire.

#18 Si vous croyez qu'il n'est pas nécessaire pour votre projet de recherche d'utiliser un formulaire de consentement, en expliquer le rationnel ci-après :

Les formulaires de consentement sont obtenus par les biobanques du Réseau Cancer du FRSQ et en acceptant de participer aux biobanques, les participants acceptent que leurs tissus/données soient partagés et utilisés pour des fins de recherche par les chercheurs du Québec.

Supprimé : décembre 2003

V. DESCRIPTION DES PRODUITS OU INSTRUMENTS ÉTUDIÉS

SANS OBJET (passer à l'aspect administratif; ne pas imprimer cette page et la suivante)

Sauf si avis contraire, répondre brièvement et clairement à toutes les questions.
NE PAS renvoyer au protocole
Adapter au besoin (p.ex. pour une technique ou un instrument, en donner les caractéristiques, etc.)

ESSAI PHARMACOLOGIQUE DE PHASE : I II III IV S/O

COMMENTAIRES :

DESCRIPTION DU PRODUIT OU INSTRUMENT

- #1 Identification:
- #2 Demi-vie biologique du médicament ou des métabolites actifs:
- #3 Mode(s) d'inactivation et d'élimination:
- #4 Interactions médicamenteuses connues ou anticipées:
- #5 Effets secondaires ou toxiques connus ou anticipés:
- #6 Bref historique de son utilisation chez l'homme et avantage(s) par rapport au(x) médicament(s) / traitement(s) qui existe(nt) déjà:
 - a) Historique
 - b) Avantages prévus

GROUPE(S) DE TRAITEMENT

#7 Description du traitement pour chaque groupe (nature, posologie, durée):

MÉTHODES DE MESURE DE L'EFFICACITÉ DU MÉDICAMENT OU DU TRAITEMENT

- #8 Description des méthodes
- #9 Moyens anticipés pour prévenir ou corriger les risques encourus par les sujets et associés aux médicaments / traitements :

Supprimé : décembre 2003

CONTROLER L'ACCES AUX MEDICAMENTS, SUIVANT LE LIEN

#10 Préciser le lieu de conservation des médicaments de l'étude : SJO

À LA PHARMACIE DU CRC

À LA PHARMACIE DU CHUS Hôpital Fleurimont Hôtel-Dieu

AUTRE (préciser l'endroit et les raisons qui justifient ce choix):

#11 Si la gestion des médicaments n'est pas assurée par la pharmacie du CHUS ou du CRC, décrire les mesures prises pour en assurer l'inventaire, la conservation, la distribution, la récupération, etc.

LOCALISATION DES CODES D'ALLOCATION

Sans objet

#12 Situer précisément l'endroit et les procédures à suivre pour obtenir les codes de randomisation en cas d'urgence : noms, adresses, numéros de téléphone, etc.

À LA PHARMACIE DU CRC

À LA PHARMACIE DU CHUS Fleurimont Hôtel-Dieu

AUTRE (préciser l'endroit et les raisons qui justifient ce choix):

Procédures d'obtention des codes thérapeutiques :

Supprimé : décembre 2003

VI. ASPECT ADMINISTRATIF

RESPONSABILITE LEGALE ET PROFESSIONNELLE

	OUI	NON	S/O
#1 Le projet a-t-il reçu l'approbation de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada (drogue nouvelle, phase IV de drogue commercialisée ou appareil médical) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
#2 Le demandeur est-il couvert par une assurance professionnelle de pratique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
#3 Le personnel auxiliaire est-il membre d'une association professionnelle reconnue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
#4 Une entente est-elle proposée entre le demandeur et l'organisme commanditaire au sujet de la responsabilité légale, du support financier et autres clauses contractuelles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

FINANCEMENT DU PROJET

- #5 L'organisme commanditaire (s'il y a lieu) couvre-t-il tous les coûts attribuables au projet (incluant les examens fournis par le CHUS) ? OUI NON
- #6 Si oui, une avance de fonds d'au moins 10% est-elle prévue en début de projet ? S/O OUI NON
- #7 Si non, veuillez fournir le numéro de compte ou identifier l'entité qui financera les coûts non couverts par un commanditaire : Il s'agit d'un projet de recherche fondamentale et la subvention, si accordée, couvrira tous les frais de recherche.

PRELIMINAIRE

- #8 Le commanditaire fournit-il de l'équipement pour la durée du protocole ?
Oui Non

Si OUI, veuillez fournir les spécifications de cet équipement sur un formulaire « Demande d'achat » et remettre au CRC.

SEULS FACILITES FOURNIES PAR LE COMMANITAIRE

- #9 Le commanditaire fournit-il des médicaments pour l'étude ? Oui Non
Le commanditaire fournit-il des fournitures médicales ? Oui Non

Si oui :

- veuillez préparer une « demande d'achat » et la remettre au CRC
- SVP veuillez informer le commanditaire que des retours périodiques de médicaments doivent être effectués (bouteilles vides, partiellement utilisées ou non utilisées) afin de maximiser la gestion de l'utilisation des espaces.

PREVISIONS BUDGETAIRES

- #10 SVP fournir

- la grille CRCRC1 : Budget, disponible sur le site WEB du CRC à : crc.chus.qc.ca/Recherche/Guide et formulaires
- OU
- une grille APFI (aide à la planification interne), également disponible sur le site, afin de déterminer vos coûts estimés pour l'étude proposée.

Supprimé : décembre 2003

VII. DÉCLARATION DES INVESTIGATEURS

- ⇒ Nous avons individuellement pris connaissance de la version finale du projet de recherche présenté pour évaluation et approbation et nous acceptons de collaborer pleinement à sa réalisation selon nos engagements respectifs.
- ⇒ Nous sommes conscients que ce projet doit s'actualiser dans un cadre moral, médico-légal et administratif définis et nous nous engageons à fournir rapidement aux autorités compétentes tout renseignement ou toute modification au projet avant, durant ou après sa réalisation.
- ⇒ Nous déclarons être exempts de conflit d'intérêt en ce qui a trait au projet et, dans le cas contraire, d'en avoir fait mention dans le présent document.
- ⇒ Nous ne transmettrons aucune facturation d'honoraire professionnel à la RAMQ pour des services défrayés par l'organisme commanditaire / subventionnaire de l'étude.

NOMS	SIGNATURES	DATE
<u>Sherif AbouElsia</u> Demandeur	_____	_____
<u>Claudine Rancourt</u> Collaborateur	_____	_____
<u>Jean-Pierre Perrault</u> Collaborateur	_____	_____
<u>Raimund Wellinger</u> Collaborateur	_____	_____
<u>Rocco Klinc</u> Collaborateur	_____	_____
<u>Benoit Chabot</u> Directeur du département * (du demandeur)	_____	_____
<u>Direction scientifique du CRC</u> <u>Qu</u>	_____	_____
_____	_____	_____
son représentant	_____	_____

* Veuillez également signer la feuille des prévisions budgétaires préparée par le demandeur ou l'investigateur principal. CRC/RC1-Budget)

Supprimé : décembre 2003

VIII. LISTE DES ANNEXES À JOINDRE AU PROJET

POUR TOUS LES PROJETS

DOCUMENTS	Évaluation allégée (3 exemplaires)	Évaluation complète (9 exemplaires)	Jointe	S/O
Protocoles complet et ses annexes			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Formulaire de consentement des sujets			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Version française <input type="checkbox"/> • Version anglaise (fournie par le commanditaire) <input type="checkbox"/> • comportant un calendrier adapté des visites et interventions <input type="checkbox"/> • adapté si les sujets sont des majeurs inaptes <input type="checkbox"/> • adapté si les sujets sont des mineurs <input type="checkbox"/> • formulaire de consentement distinct si sous-étude génétique associée au projet <input type="checkbox"/> 				
Documents contractuels et financiers		(1 exemplaire):		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Projet de contrat (Clinical and/or Financial Trial Agreement)</u> pour les essais cliniques de l'industrie avec <u>grille d'examen / services</u> requis par le protocole, OU • Lettre (s) d'entente financière avec un tiers payant (ex. : titulaire d'une subvention dans un autre établissement), OU • Demande de fonds complète pour les organismes de subvention à comités de pairs • Grille de budget interne maison OU grille APFI <u>approuvée</u> par le directeur du département 			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tout document qui sera remis aux sujets de l'étude ou utilisé par ceux-ci dans le cadre de l'étude (questionnaires, carnets de bord, instructions diverses, etc.)		Éval. COMPLÈTE (9 exemplaires de chacun) Éval. ALLÉGÉE (3 exemplaires de chacun)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Spécifier / commenter :				
Texte utilisé pour le recrutement des sujets : publicité dans les journaux, la radio, affiches, etc.		(1 exemplaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Spécifier / commenter:				
C.V. du chercheur principal (si n'a jamais été soumis)		(1 exemplaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> DANS soumis
MÉDICAMENTS, MÉDICAMENTS EN PRODUIT, PHARMACIE ÉTHIQUE, ETC. OU QUEL RADIOPHARMACIE UTILISÉ				
Brochure de l'investigateur ou monographie sur le(s) produit(s) étudié(s)		(8 exemplaires)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lettre de Santé Canada accusant réception de la demande d'étude du produit, OU		(1 copie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lettre d'approbation d'utilisation du produit dans un projet de recherche		(1 copie)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Formulaire d'attestation à signer par le comité d'éthique (REBA)		(1 original)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Failliet de renseignements remis au sujets par la pharmacie lors de la distribution des médicaments à l'étude (s'il y a lieu)		(1 exemplaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
INSTRUMENT MÉDICAL, INSTRUMENT MÉDICAL, INSTRUMENT MÉDICAL				
Description détaillée de l'instrument médical étudié		(8 exemplaires)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lettre de Santé Canada autorisant l'étude de l'instrument médical		(1 copie) A VENIR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Commentaires:				

Supprimé 1 décembre 2003

IX. LISTE DE VÉRIFICATION DU FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.
(voir Guide de rédaction du formulaire de consentement)

ASPECTS PHYSIQUES DU FORMULAIRE

- En-tête de l'établissement sur la première page.
- Titre complet du projet sur l'en-tête de toutes les autres pages (incluant le calendrier)
- Date du formulaire et pagination en bas de toutes les pages du formulaire (incluant le calendrier)
- Calendrier détaillé et adapté des interventions à la fin du formulaire.
- Caractère lisible (Arial 12 ou Times New Roman 13)
- Langage accessible et compréhensible pour le participant comprenant explications des termes médicaux inévitables.

INTRODUCTION

- Rationnel de l'étude
- Rationnel du recrutement du sujet dans l'étude
- But de l'étude
- Bref historique

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

- Durée de l'étude
- Évaluation du temps consacré à l'étude par le sujet
- Type d'étude
- Description des traitements (y incluant traitements à cesser)
- Contraintes spécifiques
- Examens et tests de routine
- Examens et tests spéciaux
- Questionnaires, journaux, carnets, etc.
- Distinction claire et nette entre les procédures propres au projet et celles propres au traitement usuel
- Les interventions qui ne seront plus disponibles au sujet en raison de la recherche.

RISQUES ET BÉNÉFICES

- Risques prévisibles, incluant les maux et inconvénients pour le sujet de l'étude.
- Mises en garde, précautions (p.ex. : contraception, interactions médicamenteuses).
- Engagement du chercheur à notifier au patient tout élément susceptible de modifier la nature du consentement obtenu (résultats, effets secondaires, etc.)
- Bénéfices raisonnables anticipés et conséquences de l'étude pour le sujet de l'étude (si aucun, spécifier)

TRAITEMENTS DE RECHANGE

- Traitements habituels possibles si le patient ne participe pas à la recherche.

Supprimé : décembre 2003

NOTION DE PARTICIPATION VOLONTAIRE

- Retrait du sujet de l'étude sans préjudice
- Règles concernant l'interruption de l'étude
- Intention du chercheur de poursuivre une étude subséquente comportant la participation éventuelle du sujet.

COMPENSATIONS OU COÛTS

- Remboursement des frais (déplacement, etc.)
- Gratuité des médicaments
- Compensation financière des pertes et contraintes subies

INDEMNISATION

- Les sujets ne renoncent à aucun de leurs droits.

CONFIDENTIALITÉ

- Détails complets pertinents à la confidentialité (accès au dossier médical, identification des sujets ou de leurs spécimens, etc.)

PERSONNES-RESSOURCES

- Indications précises pour le patient en cas d'urgence (mettre dans un encadré en p. 1)
- Coordonnées des personnes responsables (chercheurs, assistant/e de recherche, etc.)
- Coordonnées du Comité d'éthique de la recherche sur l'humain

CONSENTEMENT

- Formule indiquant que le sujet a compris les implications du projet, qu'il a obtenu réponse satisfaisante à ses questions et qu'il donne son consentement librement.
- Identification adéquate du chercheur, du patient, du témoin; (tuteur, etc.) espace prévu pour noms, signatures et dates

Nom de la personne ayant fait la rédaction du formulaire : _____

Signature : _____

Date : _____

Supprimé : décembre 2003

Annexe 3 : Approbation du protocole de recherche de la Collaboration en Recherche pour l'Efficacité en Diagnostic par le comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

APPROBATION

Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

MEMBRES DU COMITÉ :

BERNIER, Louise, LL.D. juriste, professeure, UdeS
BOUFFARD, Nicole, infirmière, rep. scientifique, v.-présidente
BRISSON, Sophie, LL.M. avocate, extérieur
BRODEUR, Louise, B.F.A. représentante du public
CHAÛLALA, Chiraz, M.D. neurochirurgie, CHUS
CISSE, Aboubacar, D.Sc. professeur, FMSS
CLICHE, Jocelyne, LL.M. représentante du public / droit
CLOUTIER, Sylvie, M.Sc. pharmacienne, CHUS
CLOUTIER, Yvan, Ph.D. représentant en éthique, extérieur
CÔTÉ, Anne-Marie, M.D. néphrologie, CHUS
CUMYN, Annabelle, M.D. interniste, CHUS
CYR, Claude, M.D. pédiatrie, CHUS

DESPATIS, Marc-Antoine, M.D. chirurgie vasculaire, CHUS
GRÉGOIRE, Nathalie, LL.M. avocate, extérieur
JETTÉ, Sylvie, D. Sc. infirmière, professeure, FMSS
LEBLOND, Julie, M. Sc. pharmacienne, CHUS
MÉNARD, Julie, D. Sc. représentante scientifique, CRC
MONETTE, Marcelle, Ph..D. rep. éthique / scientifique, Présidente
NAUD, Marie-George, C.Ps. représentante du public
POIRIER, Marie-Sol, M.Sc (c), rep. éthique / scientifique
ROBERGE, Jean-Pierre, B.E. représentant du public
ROUSSEAU, Marie-Pierre, M. Sc. pharmacienne, CHUS
SAVARD, Anne-Marie, LL.D. avocate, professeure, UdeS
VIGNEAULT, Raymonde, représentante du public

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation : S/O

Approbation demandée par: Dr Andrew Grant

Pour le projet # 07-025-R5

Développement d'outils et de méthodologies pour l'utilisation de données CIRESSS et leur intégration dans la pratique clinique.

Approbation donnée par la présidence le 11 mars 2012 pour 12 mois

Protocole complet : v. reçue le 26 février 2007

formulaire de consentement principal

Autre formulaire de consentement :

Questionnaire(s) :

Amendement # : Date amendement :

Autre : Renouvellement d'approbation jusqu'au 11 mars 2013

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.

Signé par:


Marcelle Monette, Ph.D.
Présidente du comité

11 mars 2012

Date de signature



RENSEIGNEMENTS SUR LES PROTOCOLES DE RECHERCHE SOU MIS POUR ÉVALUATION

(Pour instructions pour la suite sur les points roses comme ici)

NOUVEAU PROJET

Conformément aux exigences du ICMJE <<http://www.icmje.org/>>, toute étude clinique originale doit être inscrite au registre <<http://register.clinicaltrials.gov/>> sinon les résultats ne pourront pas être publiés dans les revues scientifiques membres de cet accord.

ÉTUDE ANNEXE

(ancillary study/ sub-study)

Numéro de l'étude primaire : _____

ÉTUDE SUBSÉQUENTE

(follow-up study, open-label extension)

Numéro de l'étude primaire : _____

]

TYPE D'ÉVALUATION DEMANDÉE

(cf. Pour les étapes à suivre, consulter le Guide du chercheur (CRC-RC2) à <http://www.crc.chus.qc.ca/recherche/evaluation.php>)

COMPLÈTE

ALLÉGÉE *

NOTE SUR L'IMPRESSION DE CE DOCUMENT

NUMÉRO DU PROJET: _____

(Réservé au CRC)

* Consulter le document intitulé « Procédure d'évaluation allégée »

Comment [R1]: Si vous avez antérieurement sauvegardé ce document, SVP vérifier qu'il s'agit bien de la dernière version avant de l'utiliser. Pour aller dans un chapitre, s'y rendre directement à l'aide de la suite ; pour revenir dans le champ suivant, utiliser la touche « TAB » ; pour revenir sur le champ précédent, utiliser les touches « MAJ » + « TAB »

Comment [R2]: Pour imprimer ce document sans les Commentaires, SVP utiliser le menu CTRL + P. Dans ce menu, choisissez l'option « Document » du premier menu déroulant dans le coin inférieur gauche.

I. IDENTIFICATION

1. **TITRE DU PROJET** [REDACTED] : Développement d'outils et de méthodologies pour l'utilisation de données CIRESSS et leur intégration dans la pratique clinique

Titre abrégé : Projet CIRESSS

ESSAI PHARMACOLOGIQUE * : I II III IV S/O

* Voir document intitulé « L'Essai pharmacologique »

2. **CHERCHEUR / CHERCHEUSE*** :

Dr Andrew Grant

* Avez-vous déjà fourni votre CV ? oui non

[REDACTED] SVP en joindre une copie à cette demande d'évaluation

3. **COORDONNÉES** (service, numéro de page, courriel, adresse, etc.)

CRED/CHUS
Poste 14158
andrew.grant@usherbrooke.ca
CDB, 3201, rue Jean Mignault, Sherbrooke

4. **COLLABORATEUR(S) ET COORDONNÉES**

Charaf Ahnedi, Ph.D., CRED, CHUS
Paul Fabry, MD, CRED, CHUS
André Meyers, Ph. D. département d'informatique, Université de Sherbrooke
Dr Michel Nguyen, département de Cardiologie, CHUS
Ludovic Label, M. Sc. Informatique, département d'informatique, Université de Sherbrooke
Albert Crous Tsanadis, MD, CRED, CHUS
Renald Lemieux, Ph.D, CRC, CHUS

5. **CE PROJET EST-IL ÉLABORÉ DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME D'ÉTUDES ?**

oui non

6. **SI OUI, NOM DE L'ÉTUDIANT(E):**

7. **PROGRAMME D'ÉTUDES POURSUVES PAR L'ÉTUDIANT(E) :**

maîtrise doctorat études post-doctorales résidence

Discipline : _____

8. **PERSONNE RESSOURCE ET COORDONNÉES** (infirmière, assistant/e de recherche, résident/e)

Nom : Charaf Ahnedi Téléphone : 16612 Page : Courriel :
charaf.ahnedi@usherbrooke.ca

9. TAILLE TOTALE DE L'ÉCHANTILLON REQUIS PAR L'ÉTUDE (si étude multicentrique)
DE CE NOMBRE COMBIEN DE SUJETS À RECRUTER LOCALEMENT ?

30

- Majours inaptes Spécifier le nombre
- Majours inaptes en situation urgente Spécifier le nombre
- Mineurs | Âge de _____ ans Spécifier le nombre
- Majours aptes Mascuïn Féminin
- Sains Malades (spécifier) : _____
- Embryon humain Fœtus humain
- Tissus humains, y compris liquides biologiques (autres que pour analyses de routine telles FSC, etc.)
(préciser) _____

- L'étude comprend-elle le mise en banque de tissus / liquides biologiques ? Oui Non
- L'étude comprend-elle des analyses d'ADN de tissus / liquides biologiques ? Oui Non
- (Si oui, compléter le point 24 de la section RÉSUMÉ)

COMMENTAIRES :

10. DURÉE

Prévue du projet : 2 ans

De participation des sujets : _____

11. CHUS-FLEURMONT UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE : _____ (localité / département (tempus))
- CHUS-HÔTEL-DIEU AUTRES * _____ (CLSC, Cabinet privé, Clinique, etc.)

* Préciser si l'étude doit être réalisée à l'extérieur des constituantes légales ou affiliées du CHUS ou de l'Université de Sherbrooke : OUI NON

Si OUI, préciser en quoi l'accomplissement des tâches professionnelles ou professorales du chercheur exige que ce protocole soit réalisé à l'extérieur et justifier ce choix: (utiliser une autre page si nécessaire)

SVP joindre une lettre d'autorisation du doyen (ou de son délégué) ou du DSP confirmant que l'accomplissement des tâches professionnelles ou professorales du chercheur exigent que ce protocole soit réalisé à l'extérieur des constituantes légales ou affiliées du CHUS (cf. Réglementation concernant l'évaluation et la gestion de la recherche clinique du CHUS, Février 2004, p. 5, I.A.6)).

12. « RÉPONSE OBLIGATOIRE »

Est-ce que vous utiliserez un local au CRC pour votre projet ? OUI NON Si OUI, quel local ? _____

Comment [13]: "... Une telle expérimentation qui comporte un risque adéquat pour sa santé ou à laquelle il s'expose alors qu'il en comprend le nature et les conséquences. Il ne peut, en outre, être soumis à une expérimentation qu'à la condition que celle-ci laisse espérer, au sein de ce que lui, un bénéfice pour sa santé ou, si elle vise un groupe, des résultats qui seraient bénéfiques aux personnes possédant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap que les membres du groupe". Une telle expérimentation doit s'inscrire dans un projet de recherche approuvé et suivi par un comité d'éthique. Les comités d'éthique compétents sont indiqués par le ministre de la Santé et des Services sociaux ou désignés par lui parmi les comités d'éthique de la recherche existants; le ministre en définit la composition et les conditions de fonctionnement qui sont publiées à la Gazette officielle du Québec. La participation à l'expérimentation est libre et volontaire.

Comment [14]: Lorsque l'aptitude du majeur est douteuse et que l'expérimentation, dans la mesure où elle doit être effectuée rapidement après l'apparition de l'état qui y donne lieu, ne permet pas d'attendre au majeur un représentant légal au temps utile, la participation à l'étude par le majeur lui-même à condition que son aptitude soit évaluée par un médecin, le médecin compétent de déterminer, lors de l'accession d'un projet de recherche, si l'expérimentation répond une telle condition. (Extrait de l'article 21 de la C.e.Q.)

Comment [15]: Un mineur [...] ne peut être soumis à une expérimentation qui comporte un risque adéquat pour sa santé ou à laquelle il s'expose alors qu'il en comprend le nature et les conséquences. Il ne peut, en outre, être soumis à une expérimentation qu'à la condition que celle-ci laisse espérer, au sein de ce que lui, un bénéfice pour sa santé ou, si elle vise un groupe, des résultats qui seraient bénéfiques aux personnes possédant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap que les membres du groupe. Une telle expérimentation doit s'inscrire dans un projet de recherche approuvé et suivi par un comité d'éthique. Les comités d'éthique [...] [1]

Comment [16]: Si oui, compléter le point # 14 de la section TV- Aspects éthiques

Comment [17]: Si oui, compléter le point # 14 de la section TV- Aspects éthiques

II. DESCRIPTION DU PROJET

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Multicentrique | <input checked="" type="checkbox"/> Recherche sur dossiers uniquement |
| <input type="checkbox"/> Essai Clinique / Essai sur instrumentation | <input type="checkbox"/> Appliquée sur les services de santé |
| <input type="checkbox"/> Recherche Clinique (sans essai) | <input type="checkbox"/> Épidémiologique |
| <input type="checkbox"/> Génétique - génomique | <input checked="" type="checkbox"/> Évaluative |
| <input checked="" type="checkbox"/> Banque de données ou de matériel biologique | <input type="checkbox"/> Psychosociale |
| <input type="checkbox"/> Recherche fondamentale | <input type="checkbox"/> Autre (préciser): _____ |

Commentaire (NB): L'autorisation du DSP est obligatoire pour consulter les dossiers des archives en vue de faire une recherche rétrospective ainsi qu'une recherche prospective. Fournir une copie du protocole avec votre demande d'autorisation au DSP.

Voir Méthodologies de recherche

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Enquête
(sans randomisation) | <input type="checkbox"/> Expérience
(avec randomisation) | <input checked="" type="checkbox"/> Étude pilote |
| <input type="checkbox"/> Autres (spécifier): _____ | | |

(cocher toutes les options qui s'appliquent)

- | | | |
|-------------------|--|---|
| Techniques : | <input type="checkbox"/> Invasives | <input checked="" type="checkbox"/> Non-invasives |
| Validation : | <input type="checkbox"/> Étude contrôlée | <input type="checkbox"/> Étude non-contrôlée |
| Groupes témoins : | <input type="checkbox"/> Avec traitement | <input type="checkbox"/> Sans traitement |
| Randomisation : | <input type="checkbox"/> À double insu | <input type="checkbox"/> À simple insu <input type="checkbox"/> Ouverte |

III. RÉSUMÉ

**SVP répondre à toutes les questions. Décrire concisément en termes le moins techniques possible
les résultats attendus de votre recherche (développer 1 page)**

1. Rationnel de l'étude

Les bases de données informatisées de dossiers médicaux représentent une source très importante de données cliniques et proposent des outils facilitant l'utilisation secondaire de ces données et permettant par exemple l'étude de la trajectoire d'un patient, la réalisation de tableau de bord, l'analyse épidémiologique de certaines pathologies, ou l'évaluation de la pratique médicale. Ces outils pourraient aider à l'amélioration de la qualité des soins, cependant, ils restent encore peu utilisés en pratique.

CIRESSS (Centre Informatisé de Recherche Évaluative en Soins et Systèmes de la Santé) inclut les données d'ARIANE et de MEDECHO et est mise à jour tous les 24h. CIRESSS extrait et reconnaît les données en fonction des principales dimensions telle que les patients, les lieux, les visites, la durée de séjour, les diagnostics, les prescriptions et les résultats. Ce passage d'une architecture axée sur les transactions vers une architecture axée sur l'analyse permet l'exécution rapide de requêtes et facilite l'exploitation des données.

Le but de cette recherche est de développer une expertise sur l'extraction, l'analyse et l'utilisation des informations de l'entrepôt de données cliniques CIRESSS afin de fournir des outils aidant à l'amélioration de la qualité des soins

2. Objectifs

- L'identification et l'extraction des données pertinentes de CIRESSS;
- La modélisation des processus de soin et des informations extraites de CIRESSS;
- La génération d'indicateurs permettant l'évaluation clinique ou médico-économique d'une activité donnée.

3. Méthodes

L'analyse des données comprend plusieurs étapes successives :

- Recherche les données pertinentes à la résolution de la problématique préalablement définie.
- Sélection des outils d'extraction et de nettoyage des données.
- Évaluation de méthode d'analyse statistique permettant la synthèse des données et sélection des méthodes appropriées.
- Développement d'outils informatiques qui implémentent ces modes de représentation.
Évaluation et validation auprès des utilisateurs de la pertinence des informations représentées et de la convivialité des outils informatiques

4. Résultats anticipés

Le développement d'une expertise sur l'extraction, l'analyse et l'utilisation des informations de l'entrepôt de données cliniques CIRESSS permettrait de faciliter la création et l'utilisation en pratique d'outils informatiques d'évaluation de la qualité de l'acte et d'aide à la décision. Ces outils pourraient participer à l'amélioration de la qualité des soins au sein du CHUS.

N.B. Selon l'article II.B.1.1 de la Réglementation concernant l'évaluation et la gestion de la recherche clinique du CHUS :
Le recrutement des sujets de recherche au CHUS se fait prioritairement par le médecin traitant ou le médecin consultant spécialiste et, s'il y a lieu, par une publicité approuvée au préalable par le CÉR.

5. Critères de sélection des sujets (compléter si les renseignements ne sont pas disponibles dans le protocole soumis ou indiquer la référence précise au protocole soumis)
S/O
6. Décrire en détails la / les (s) de recrutement des sujets et indiquer de la / des personne(s) qui fera ou feront ce recrutement.
S/O
7. Indiquer le nom de la / des personne(s) chargée(s) d'expliquer l'étude aux sujets et de leur faire signer le formulaire de consentement lors de la visite de sélection.
S/O

8. Décrire les risques et inconvénients ainsi que les bénéfices anticipés pour les sujets de l'étude; s'il n'y en a aucun, le spécifier également:

a) Risques
S/O

b) Inconvénients (p.ex. prises de sang, déplacement non requis pour le suivi habituel, etc.)
S/O

c) Bénéfices
S/O

9. Selon le chercheur, l'étude proposée présente-t-elle un équilibre adéquat entre les risques et les bénéfices, pour le sujet ? SVP commenter votre opinion.
S/O

10. Conséquences (risques, bénéfices, etc.) spécifiques au projet :

a) Pour le chercheur
Amélioration des connaissances scientifiques.

b) Pour l'établissement

Améliorer l'utilisation secondaire des données cliniques
Utilisation plus efficace des données cliniques: évaluation de la qualité des soins; optimisation de l'utilisation des ressources

c) Pour la société
Amélioration du système de santé

11. Le patient devra-t-il cesser ou modifier un traitement actuel (médical ou autre) pour participer à cette étude?

OUI NON

12. Si OUI, indiquer dans ce formulaire et au formulaire de consentement du patient:
- a) Les raisons de cet arrêt ou de cette modification de traitement.
 - b) Les risques encourus du fait de cet arrêt ou de cette modification de traitement.
 - c) Les bénéfices potentiels du traitement proposé par rapport au traitement à cesser ou modifier.

13. Dans l'étude proposée, y a-t-il un groupe de personnes qui ne recevra qu'un placebo (sans aucun autre traitement associé) ?

OUI NON

14. Si oui, justifier:

(Code civil du Québec, Art. 22)

15. SUJETS SAINS: Le sujet sain participant au projet de recherche recevra-t-il une indemnité en compensation des pertes et/ou contraintes subies lors de ce projet de recherche? OUI NON

16. Si OUI, veuillez indiquer:

- a) Le montant maximal payé:
- b) Comment sera calculée la compensation ?
- c) Commentaires:

17. SUJETS MALADES: Le sujet malade (ou patient) participant au projet de recherche recevra-t-il une indemnité en compensation des pertes et/ou contraintes subies lors de ce projet de recherche ? OUI NON

18. Si oui, comment sera établie cette compensation ?

- Transport (kilométrage, stationnement) :
- Rapés :
- Temps :
- Autres (spécifier) :

Commentaires:

Commentaire [18]: L'indemnité que fait une personne d'une partie ou de produits de son corps doit être gratuite; elle ne peut être répétée et elle présente un risque pour la santé. L'expérimentation ne peut donner lieu à aucune contrepartie financière hormis le versement d'une indemnité en compensation des pertes et des contraintes subies. (Art. 22, C.c.Q.)

19. Le chercheur (ou le commanditaire) a-t-il l'intention de poursuivre une étude subséquente pouvant faire appel à l'adhésion des mêmes sujets et requérant un nouveau consentement? (Ex: phase ouverte faisant suite au double aveugle, etc.). OUI NON

Commentaires:

20. Identifier les personnes ou organismes, autres que l'équipe soignante ou l'équipe locale de recherche, qui sont susceptibles d'avoir accès aux dossiers médicaux des patients durant la réalisation du projet.
Aucun

21. Identifier les procédés utilisés pour maintenir la confidentialité des personnes participant au projet de recherche. Les données sont dénominalisées et sont accessibles uniquement à l'équipe de recherche. Le procédé de pseudonymisation est utilisé pour le suivi longitudinal des patients. Si nécessaire, afin d'ajouter des informations manquantes ou valider certaines informations existantes, l'accès aux informations cliniques sera fait par un chercheur clinicien de l'étude.

22. Identifier le lieu d'archivage des données de l'étude, une fois celle-ci complétée ?
Base de données informatique au CRED sur serveur sécurisé, avec accès limité aux membres de l'équipe de recherche, dans une salle fermée à clé.

23. Indiquer la durée de conservation des données archivées ?
 25 ans (étude commanditée) 10 ans 5 ans Autre :

24. TISSUS / LIQUIDES BIOLOGIQUES (d'éprouvette « échantillons ») MRS EN BANQUE S/O

a) À quel endroit ces échantillons seront-ils acheminés et conservés ?

b) Qui sera responsable de l'utilisation de ces échantillons ?

c) Comment ces échantillons seront-ils identifiés :

Anonymes Code relié au sujet Nom des sujets

Commentaires :

e) Ces échantillons seront-ils utilisés pour d'autres recherches que la présente étude ?

OUI NON INDÉTERMINÉ

Commentaires :

d) Pendant combien de temps ces échantillons seront-ils conservés ?

f) Les échantillons seront-ils détruits ? OUI NON

Si OUI, qui sera chargé de la destruction des échantillons ?

Si OUI, quand aura lieu cette « destruction » ?

Si NON, qu'en adviendra-t-il ?

25. Quelle méthode de surveillance continue le chercheur suggère-t-il pour la présente étude ?

Formulaire de modification & prolongation (durée) CRC/RC3 :
(Amendement – lettre administrative – formulaire de consentement modifié – addenda au formulaire de consentement)

Formulaire pour patient sur protocole de recherche CRC/RC4 :

Rapport d'événement adverse sérieux au médicament survenus chez des sujets de l'extérieur CRC/RC5

Rapport d'événement adverse sérieux au médicament survenus chez des sujets participant à un projet de recherche au CHUS CRC/RC6

Rapport de fin de projet de recherche CRC/RC7

Rapport sur le suivi (annuel)des projets de recherche clinique (À compléter dès la réception et à retourner au CÉR)

• Consulter le document intitulé « Guide de rédaction du formulaire de consentement ».
• Utiliser la grille de vérification à la fin de ce document pour vérifier votre formulaire.

28. Si vous croyez qu'il n'est pas nécessaire pour votre projet de recherche d'utiliser un formulaire de consentement, en expliquer le rationnel ci-après:

Notre projet de recherche concerne uniquement l'utilisation de la banque de données CRESSS.

IV. DESCRIPTION DES PRODUITS OU INSTRUMENTS ÉTUDIÉS

SANS OBJET (passer à l'aspect administratif; ne pas imprimer cette page et la suivante)

Sauf et avis contraire, répondre brièvement et clairement à toutes les questions.
NE PAS renvoyer au protocole
Adapté au besoin (p.ex. pour une technique ou un instrument, en donner les caractéristiques, etc.)

1. ESSAI PHARMACOLOGIQUE DE PHASE : I II III IV S/O
2. Ce projet a-t-il reçu l'approbation de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada ?
 OUI NON S/O
3. Des médicaments sont-ils fournis (par une tierce partie) dans cette étude ? OUI NON
Si oui, indiquer lesquels et référer au point 7 de la Section Administrative.

COMMENTAIRES :

- [REDACTED]
4. Identification:
 5. Demi-vie biologique du médicament ou des métabolites actifs:
 6. Mode(s) d'inactivation et d'élimination:
 7. Interactions médicamenteuses connues ou anticipées:
 8. Effets secondaires ou toxiques connus ou anticipés:
 9. Bref historique de son utilisation chez l'homme et avantage(s) par rapport au(x) médicament(s) / traitement(s) qui existe(nt) déjà:
 - a) Historique
 - b) Avantages prévus

- [REDACTED]
10. Description du traitement pour chaque groupe (nature, posologie, durée):
- [REDACTED]

11. Description des méthodes

12. Moyens anticipés pour prévenir ou corriger les risques encourus par les sujets et associés aux médicaments / traitements :

13. Préciser le lieu de conservation des médicaments de l'étude : Sans objet

A LA PHARMACIE DU CRC Étienne-LeBel du CHUS Fleurmont du CHUS Hôtel-Dieu

AUTRE (préciser l'endroit et les raisons qui justifient ce choix):

14. Si la gestion des médicaments n'est pas assurée par la pharmacie du CHUS ou du CRC, décrire les mesures prises pour en assurer l'inventaire, la conservation, la distribution, la récupération, etc.

15. Situer précisément l'endroit et les procédures à suivre pour obtenir les codes de randomisation en cas d'urgence : noms, adresses, numéros de téléphone, etc. Sans objet

A LA PHARMACIE DU CRC Étienne-LeBel du CHUS Fleurmont du CHUS Hôtel-Dieu

AUTRE (préciser l'endroit, et les raisons qui justifient ce choix):

Procédures d'obtention des codes thérapeutiques :

V. ASPECT ADMINISTRATIF

1. NATURE DES FONDS DE RECHERCHE

- subvention demandée subvention obtenue (inclure la notification)
Durée de la/des subvention(s): _____ à _____
- département, service ou fonds du chercheur source mixte (organismes public et privé) fondation caritative
- Numéro de budget : _____
- autre (spécifier) : _____

2. PROVENANCE DES FONDS DE RECHERCHE:

ORGANISME / COMPAGNIE / INDIVIDU
(inscrire pour chacun(e) les nom, adresse, téléphones, fax, courriel)

PERSONNE CONTACT

COMMENTAIRES :

3. L'organisme commanditaire (s'il y a lieu) couvre-t-il tous les coûts attribuables au projet (incluant les examens fournis par le CHUS) ? OUI NON
4. Si non, veuillez indiquer la source de financement pour assumer les coûts non couverts :

5. SVP fournir

- la grille CRC/RC1-Budget, disponible sur le site WEB du CRC à : <http://www.crc.chus.ulb.ca/recherche/evaluation.php> dûment complétée et signée par le chercheur et le directeur du département.

7. Le commanditaire fournit-il de l'équipement pour la durée du protocole ?

Oui Non Si OUI, veuillez fournir les spécifications de cet équipement sur un formulaire « Demande de biens et services » et le remettre au CRC.

8. Le commanditaire fournit-il des médicaments pour l'étude ?

Oui Non

Le commanditaire fournit-il des fournitures médicales ?

Oui Non

Si oui :

- veuillez préparer une « Demande de biens et services » et la remettre au CRC
- SVP veuillez informer le commanditaire que des retours périodiques de médicaments doivent être effectués (contenants vides, partiellement utilisés ou non utilisés) afin de maximiser la gestion de l'utilisation des espèces.

	OUI	NON	S/O
9. Le demandeur est-il couvert par une assurance professionnelle de pratique ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Le personnel auxiliaire est-il membre d'une association professionnelle reconnue?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Une entente est-elle proposée entre le demandeur et l'organisme commanditaire au sujet de la responsabilité légale, du support financier et autres clauses contractuelles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

12. Existe-t-il un lien financier entre le bailleur de fonds du projet de recherche et l'établissement ou le chercheur ou un membre de sa famille ou l'un des collaborateurs de l'étude / l'un des employés du chercheur ?

OUI NON Si oui, indiquer la nature de ce lien et les montants impliqués :

Signature obligatoire du chercheur : X _____

13. L'établissement / le chercheur / un membre de sa famille / l'un des collaborateurs / l'un des employés du chercheur reçoit-il des avantages pécuniaires (directs ou indirects) en rapport avec cette étude ?

OUI NON Si oui, indiquer la nature de ces avantages et les montants impliqués :

Signature obligatoire du chercheur : X _____

Abbrégé du titre du projet à inscrire dans ARIANE (cf. p.1): Projet CRESSS

Contact : Charaf Ahmedi

Tel. / Pag. : 18812

Chercheur : Andrew Grant

Numéro du projet (CRC) : _____

POUR CHAQUE SUJET DE RECHERCHE, INDICER LA NATURE ET LE NOMBRE TOTAL DES EXAMENS (OU SERVICES) QUI SERONT RÉALISÉS AU CHUS (p.ex.: radiologie, laboratoires de cardiologie, biochimie, etc...).

SI LES EXAMENS REQUIS SONT FAITS AU CRC (p.ex.: ECG fait par l'assistant de recherche à son patient, avec l'appareil du CRC, tests de grossesse avec fournitures de recherche, etc...) OU AILLEURS (p.ex.: laboratoire central où tous les centres participants envoient leurs spécimens), SVP LES INSCRIRE DANS LA COLONNE DE DROITE.

LISTE DES EXAMENS / SERVICES REQUIS PAR L'ÉTUDE (qu'ils soient ou non normalement dictés par la condition médicale du sujet)	Médicalement requis pour le sujet ?		Nombre d'examens faits au CHUS	Nombre d'examens faits au CRC ou ailleurs*
	Oui	Non		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

* Le cas échéant, indiquer le nom et les coordonnées de ce tiers:


Commentaires : Aucun examen n'est requis pour cette étude.

N.B. : Si les examens varient en fonction des visites séquentielles, veuillez fournir l'échéancier complet requis par l'étude.

Vu par le Service Ariane: _____ Date _____

VI. DÉCLARATION DES INVESTIGATEURS

- ⇒ Nous avons individuellement pris connaissance de la version finale du projet de recherche présenté pour évaluation et approbation et nous acceptons de collaborer pleinement à sa réalisation selon nos engagements respectifs.
- ⇒ Nous sommes conscients que ce projet doit s'actualiser dans un cadre moral, médico-légal et administratif définis et nous nous engageons à fournir rapidement aux autorités compétentes tout renseignement ou toute modification au projet avant, durant ou après sa réalisation.
- ⇒ Nous déclarons être exempts de conflit d'intérêt en ce qui a trait au projet et, dans le cas contraire, d'en avoir fait mention dans le présent document.
- ⇒ Nous ne transmettons aucune facturation d'honoraire professionnel à la RAMQ pour des services défrayés par l'organisme commanditaire / subventionnaire de l'étude.

NOMS	SIGNATURES	DATE
<u>Dr André Grant</u>		
Demandeur *		
<u>COLLABORATEURS</u>	_____	
<u>Cherif Ahmed, Ph.D</u>	_____	
<u>Paul Jobry, MD</u>	_____	
<u>André Meyers, Ph.D</u>	_____	
<u>Dr Michel Nadeau</u>	_____	
<u>Ludovic Lebel M. Sc</u>	_____	
<u>Albert Crous Teneo, MD</u>	_____	
<u>Ronald Lemieux, PhD</u>	_____	
_____	_____	
<u>Dr Pierre Chevrier</u>		
Directeur du département ** (du demandeur)	_____	_____
		
<u>Direction scientifique du CRC</u>		
<u>On</u>	_____	_____
<u>Marguerite Fleury, inf.</u>		
Coordonnatrice du CRC	_____	_____

* Le demandeur est-il membre de la Société des médecins de l'Université de Sherbrooke ?
 Oui Non Si oui, il doit également signer la page suivante.

** Veuillez également signer la feuille des prévisions budgétaires préparée par le demandeur ou l'investigateur principal (GRC/RC1-Budget)

SANS OBJET

CETTE AUTORISATION A DÉJÀ ÉTÉ FOURNIE
POUR TOUS MES CONTRATS DE RECHERCHE

**Formulaire d'autorisation d'accès à
des renseignements budgétaires du
Centre de recherche du CHUS**

1. Par la présente, j'autorise le Centre de recherche du CHUS à transmettre au représentant de la SMUS une copie de :

- tous mes contrats de recherche futurs
 ce contrat de recherche pour le projet intitulé :

« »

2. Je m'engage de plus à transmettre au représentant de la SMUS, le nombre de visites effectuées ainsi que le nombre de participants ayant complété le protocole au cours de chaque année du calendrier 1 janvier au 31 décembre, à la date la plus rapprochée possible du 31 décembre de chaque année.

Nom : Dr Andrew Grant

Signature : _____

Date : _____

LISTE DES ANNEXES À JOINDRE AU PROJET

DOCUMENTS	Évaluation allégée (2 exemplaires)	Évaluation complète (12 exemplaires)	Joint	S/O
CRC/RC1 (ce document)			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Protocole <u>complet</u> (obligatoire) et ses annexes (demande de fonds, le cas échéant)	(2 exemplaires)	(12 exemplaires)	OBLIGATOIRE	
Formulaire de consentement des sujets	(2 exemplaires)	(11 exemplaires)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Version française • Version anglaise • Formulaire de consentement pour étude / sous étude génétique 			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Documents contractuels et financiers			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Projet de contrat</u> (Clinical and/or Financial Trial Agreement) pour les essais cliniques de l'industrie avec <u>grille d'examens / services</u> requis par le protocole, (3 exemplaires) OU • Lettre (s) d'entente financière avec un tiers payant (ex. : titulaire d'une subvention dans un autre établissement) (2 copies), OU • Demande de fonds complète pour les organismes de subvention à comités de pairs contenant le budget (2 copies) voir « protocole » ci-dessus • Grille de budget interne maison <u>approuvée</u> par le directeur du département (2 copies) 			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tout document qui sera remis aux sujets de l'étude ou utilisé par ceux-ci dans le cadre de l'étude (questionnaires, carnets de bord, instructions diverses, etc.) Éval. COMPLÈTE (11 exemplaires de chacun) Éval. ALLÉGÉE (2 exemplaires de chacun)			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Spécifier / commenter :				
Texte utilisé pour le recrutement des sujets : publicité dans les journaux, la radio, affiches, etc. Spécifier / commenter:	(11 exemplaires)		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C.V. du chercheur principal (si n'a jamais été soumis)	(1 exemplaire)		<input type="checkbox"/>	Djà soumis <input checked="" type="checkbox"/>
Brochure de l'investigateur ou monographie sur le(s) produit(s) étudié(s)	(11 exemplaires)		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lettre de Santé Canada accusant réception de la demande d'étude du produit, OU	(1 copie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lettre d'approbation d'utilisation du produit dans un projet de recherche *	(1 copie)		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Formulaire d'attestation à signer par le comité d'éthique (REBA)	(1 original)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Feuille de renseignements remis aux sujets par la pharmacie lors de la distribution des médicaments à l'étude (s'il y a lieu)	(1 exemplaire)		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Description détaillée de l'instrument médical étudié	(11 exemplaires)		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lettre de Santé Canada autorisant l'étude de l'instrument médical (1 copie) A VENIR			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Comment [R10]: SVP compléter la section commentaires

Comment [R11]: SVP justifier dans "Commentaires" d'échec.

Comment [R12]: Lorsqu'il s'agit d'une demande de fonds à un organisme à comité de pairs, la demande de fonds complète fournie peut tenir lieu de protocole, à moins normalement, celui-ci y est intégré.

Comment [R13]: SVP compléter le point 20 de la section II

Comment [R14]: Dans tous les cas, compléter au moins la grille de budget interne

Voir le site Web http://www.hc-sc.gc.ca/dhc-mpe/prodpharma/applic-demande/guide-td/compl-conform/noccc_accd_f.html
Commentaires:

VIII. LISTE DE VÉRIFICATION DU FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

(voir Guide de rédaction du formulaire de consentement)

ASPECTS PHYSIQUES DU FORMULAIRE

- En-tête de l'établissement sur la première page.
- Titre complet du projet sur l'en-tête de toutes les autres pages (incluant le calendrier)
- Date du formulaire et pagination en bas de toutes les pages du formulaire (incluant le calendrier)
- Calendrier détaillé et adapté des interventions à la fin du formulaire.
- Caractère lisible (Arial 12 ou Times New Roman 13)
- Langage accessible et compréhensible pour le participant comprenant explications des termes médicaux inévitables.

INTRODUCTION

- Rationnel de l'étude
- Rationnel du recrutement du sujet dans l'étude
- But de l'étude
- Bref historique

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

- Durée de l'étude
- Évaluation du temps consacré à l'étude par le sujet
- Type d'étude
- Description des traitements (y incluant traitements à cesser)
- Contraintes spécifiques
- Examens et tests de routine
- Examens et tests spéciaux
- Questionnaires, journaux, carnets, etc.
- Distinction claire et nette entre les procédures propres au projet et celles propres au traitement usuel
- Les interventions qui ne seront plus disponibles au sujet en raison de la recherche.

RISQUES ET BÉNÉFICES

- Risques prévisibles, incluant les maux et inconforts pour le sujet de l'étude.
- Mises en garde, précautions (p.ex. : Contraception, interactions médicamenteuses).
- Engagement du chercheur à notifier au patient tout élément susceptible de modifier la nature du consentement obtenu (résultats, effets secondaires, etc.)
- Bénéfices raisonnables anticipés et conséquences de l'étude pour le sujet de l'étude (si aucun, spécifier)

TRAITEMENTS DE RECHANGE

- Traitements habituels possibles si le patient ne participe pas à la recherche.

Comment [715]: Pour les formulaires de consentement génériques, SVP vérifier le document du RMA sur le consentement aux études génériques.

Comment [715]: Vérifiez votre formulaire de consentement et compléter les rubriques manquantes, avant de soumettre votre projet. SVP cocher manuellement les cases pertinentes. Le personnel ayant vérifié le consentement doit apposer sa signature.

Signature : _____ Date : _____

Nom de la personne ayant fait la rédaction du formulaire : _____

COMMENTAIRES

- Identification adéquate du chercheur, du patient, du témoin, du tuteur, etc.) espace prévu pour noms, signatures et dates
- donne son consentement librement.
- Formule indiquant que le sujet a compris les implications du projet, qu'il a obtenu réponse satisfaisante à ses questions et qu'il
- Coordonnées du Comité d'éthique de la recherche sur l'humain
- Coordonnées des personnes responsables (chercheurs, assistants de recherche, etc.)
- Indications précises pour le patient en cas d'urgence (mettre dans un encadré en p. 1)

PERSONNES-RESSOURCES

- Détails complets pertinents à la confidentialité (score au dossier médical, identification des sujets ou de leurs spécimens, etc.)

CONFIDENTIALITÉ

- Les sujets ne renoncent à aucun de leurs droits.

INDENNISATION

- Compensation financière des pertes et contraintes subies
- Gratuité des médicaments
- Remboursement des frais (déplacement, etc.)

COMPENSATIONS OU COÛTS

- Intention du chercheur de poursuivre une étude subséquente comportant la participation éventuelle du sujet.
- Règles concernant l'interruption de l'étude
- Retrait du sujet de l'étude sans préjudice

NOTION DE PARTICIPATION VOLONTAIRE

Commentaire [117] Pour les renseignements à des fins de suivi / guides méthodologiques, consultez le site Internet www.crcmci.ca ou appelez le 1-877-333-3333

Un mineur [...] ne peut être soumis à une expérimentation qui comporte un risque sérieux pour sa santé ou à laquelle il s'oppose alors qu'il en comprend la nature et les conséquences. Il ne peut, en outre, être soumis à une expérimentation qu'à la condition que celle-ci laisse espérer, si elle ne vise que lui, un bienfait pour sa santé ou, si elle vise un groupe, des résultats qui seraient bénéfiques aux personnes possédant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap que les membres du groupe. Une telle expérimentation doit s'inscrire dans un projet de recherche approuvé et suivi par un comité d'éthique. Les comités d'éthique compétents sont institués par le ministre de la Santé et des Services sociaux ou désignés par lui parmi les comités d'éthique de la recherche existants; le ministre en définit la composition et les conditions de fonctionnement qui sont publiées à la Gazette officielle du Québec. Le consentement à l'expérimentation est donné, pour le mineur, par le titulaire de l'autorité parentale ou le tuteur [...] (Extrait de l'Article 21 du C.c.Q.)

Annexe 4 : Autorisation de la direction des services professionnels du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour l'accès aux dossiers médicaux des patientes recrutées pour le Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke

À L'ATTENTION DE JOHANNE SÉGUIN

Collaboration
en Recherche
pour l'Efficacité
en Diagnostic



Collaborative
Research for
Effective
Diagnostics

7 février 2008

Objet : Comparaisons par 'datamining' entre des données cliniques et des données génomiques en cancer

Cher Dr Roy,

Le 6 mars 2007 j'ai demandé votre permission d'avoir accès aux données de CIRESSS des patientes avec cancer ovarien. Ceci est une collaboration avec la Dr Claudine Rancourt et lié avec des projets avec confirmation par le comité d'éthique CRC#98-57 pour la mise en banque de tissus ovariens et de sein et CRC#04-126 pour l'utilisation des tissus ovariens et de sein. Les patientes signent un formulaire de consentement qui autorise l'accès aux données cliniques. Ces informations sont consignées dans une base de données informatisée et sont encodées; le nom du patient n'est pas inscrit dans la base des données. Votre permission pour les patientes avec cancer de l'ovaire a été accordée le 19 mars 2007.

Actuellement, à l'intérieur de cette même collaboration, nous voudrions maintenant comparer les études génomiques sur les tissus des patientes avec cancer du sein avec les données cliniques afin de corréler les résultats des études génomiques avec l'évolution de la maladie.

Pour se faire il faut compléter les données du CIRESSS et donc avoir accès aux dossiers papiers et informatisés pour mieux préciser certains facteurs comme le tabagisme et assurer la précision dans l'évaluation de stade du cancer.

Je vous demande une autorisation afin que deux membres de mon personnel de recherche, Albert Tsanadis MD (étudiant la maîtrise) et Vincent Normandeau-Babin (détenteur d'un BSc Informatique biomédicale et étudiant à la maîtrise) puissent consulter, sous ma supervision, les dossiers cliniques (papiers et informatisés) des patientes avec cancer du sein pour lesquelles des tissus ont été étudiés par génomique. Ceci nous permettrait de compléter les données fournies avec CIRESSS pour les patientes en question selon la permission accordée.

N'hésitez pas à contacter Dre Rancourt ou moi-même, au besoin.

Sincèrement,

MB ChB MRCP FRCPC DPhil FACMI

cc Dr Claudine Rancourt



Des gens de soins et d'excellence

Le 27 mars 2008

Docteur Andrew Grant
Département de biochimie
CHUS Hôpital Fleurimont

OBJET : AUTORISATION D'ACCÈS AU SYSTÈME ARIANE ET AUX DOSSIERS MÉDICAUX

PROJET : COMPARAISONS PAR « DATAMINING » ENTRE LES DONNÉES CLINIQUES ET LES DONNÉES GÉNOMIQUES EN CANCER

Docteur,

En réponse à votre lettre du 7 février dernier, il me fait plaisir d'acquiescer à votre requête et d'accorder aux deux membres de votre personnel de recherche, soit Docteur **Albert Tsanaclis**, étudiant à la maîtrise en science clinique, et Monsieur **Vincent Normandeau-Babin**, détenteur d'un BSc Informatique biomédicale et étudiant à la maîtrise, la consultation, sous votre supervision, du système ARIANE et des dossiers médicaux dans le cadre du projet mentionné en titre.

J'achemine donc copie de votre lettre à Madame Marie-France Gauthier du système ARIANE au poste 15054, avec qui je vous serais gré de communiquer dans les meilleurs délais pour les modalités d'actualisation, le cas échéant.

Je me permets de vous rappeler, en terminant, la confidentialité qui doit entourer les renseignements nominatifs qui seront recueillis au cours de cette consultation.

J'espère le tout à votre satisfaction et vous transmets mes meilleures salutations.

Jacques Poisson, M.D.
Adjoint médical au DSP

/sc

c.c. Madame Marie-France Gauthier, système ARIANE
Madame Françoise Martin, système ARIANE
Madame Amélie Jourdain, analyste InfoCentre
Madame Line Ménard, chef du Service des archives

P:\DAAMSO\INFOCENTRE\Projet _ accès ARIANE Dr Grant.doc



Des gens de soins et d'excellence

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurimont, 3001, 12^e Avenue Nord, Fleurimont, Québec J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580 rue Bowen Sud, Sherbrooke, Québec J1G 2E8

Le 20 novembre 2008

Docteur Sherif Abou Elela
Directeur du LGFUS
Centre de développement des biotechnologies
Parc Biomédical du CHUS
3201, rue Jean Mignault
SHERBOOKE (Québec) J1E 4K8

OBJET : AUTORISATION D'ACCÈS AU SYSTÈME ARIANE
PROJET: CONSULTATION DES DOSSIERS DE PATIENTS DANS LE CADRE D'UN PROJET DE RECHERCHE INTITULÉ : COMPARAISONS PAR "DATAMINING". ENTRE DES DONNÉES CLINIQUES ET DES DONNÉES GÉNOMIQUES EN CANCER

Docteur,

En réponse à votre demande du 28 octobre dernier relativement au sujet en titre, il me fait plaisir d'acquiescer à votre demande et d'accorder au docteur Hanad Nwilati, un accès au système Ariane ainsi que dans CIRESSS, pour la consultation des dossiers de patients dans le cadre d'un projet de recherche intitulé : Comparaisons par "datamining" entre des données cliniques et des données génomiques en cancer, et ce, avec une «Sécurité de chercheur limitée au projet de recherche».

J'achemine donc copie de cette autorisation et de votre requête à madame Marie-France Gauthier du système Ariane, poste 18283, avec qui je vous saurais gré de communiquer pour actualisation, le cas échéant.

Je me permets de vous rappeler en terminant la confidentialité qui doit entourer les renseignements nominatifs qui seront recueillis au cours de ces consultations.

J'espère le tout à votre satisfaction et vous prie de recevoir mes salutations.

Maurice Roy, M.D., LL.M., M.A.P.
Directeur général adjoint, directeur des services professionnels
et codirecteur des services cliniques

lsr

P:\DAAM\SO\INFOCENTRE\Accès ARIANE 2008\Sécurité chercheur_Dr Elela.doc

Annexe 5 : Autorisation de la direction des services professionnels du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour l'impression de rapports de pathologie enregistrés dans ARIANE des patientes recrutées pour le Laboratoire de Génomique Fonctionnelle de l'Université de Sherbrooke



Des gens de soins et d'excellence

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurimont, 3001, 1^{er} Avenue Nord, Fleurimont, Québec J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580 rue Bowen Sud, Sherbrooke, Québec J1G 2E8

Le 3 novembre 2008

Docteur Andrew Grant
Département de biochimie
CHUS – Hôpital Fleurimont

OBJET : IMPRESSION DE RAPPORTS DE PATHOLOGIE ET DE CHIRURGIE

PROJET : COMPARAISON PAR «DATAMINING» ENTRE LES DONNÉES CLINIQUES ET LES DONNÉES GÉNOMIQUES EN CANCER

Docteur,

En réponse à votre demande du 10 octobre dernier, il me fait plaisir, par la présente, d'acquiescer à votre requête et de vous autoriser à recevoir des copies dénominalisées des rapports demandés dans le cadre du projet mentionné en titre, et ce, conditionnellement à :

- Compléter pour chaque dossier le formulaire «Remise de document numérisé/informatisé » ;
- Assumer les frais de photocopie.

Je transmets donc copie de votre demande à madame Amélie Jourdain, InfoCentre, poste 14743, avec qui je vous saurais gré de communiquer le plus rapidement possible pour les modalités d'accès.

Je me permets de vous rappeler, en terminant, la confidentialité qui doit entourer les renseignements nominatifs qui seront recueillis au cours de cette consultation.

J'espère le tout à votre satisfaction et vous prie de recevoir mes salutations.

Maurice Roy, M.D., LL.M., M.A.P.
Directeur général adjoint, directeur des services professionnels
et codirecteur de services cliniques

/sr

P:\DAAMISOW\FOCENTRE\Accès ARIANE 2008\Impression rapport _Dr Grant.doc