

Génomique : Nouvelle technologie pour l'obstétrique-gynécologie

La présente mise à jour technique a été rédigée par le comité de génétique et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEUR PRINCIPAL

R. Douglas Wilson, MD, FRCSC, Philadelphie PA

COMITÉ DE GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, FRCSC, Philadelphie PA

Alain Gagnon, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Gregory Davies, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

Valérie Désilets, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Gregory J. Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

Anne Summers, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)

Philip Wyatt, MD, PhD, Toronto (Ont.)

Victoria Allan, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Sylvia Langlois MD, FRCPC, Vancouver (C.-B.)

(recherche donnant lieu à une application clinique limitée) n'ont été identifiés.

Conclusions :

1. Le séquençage complet et exhaustif du génome humain mène à de nouveaux concepts et à de nouvelles occasions dans le domaine de la génétique.
2. La génomique met en jeu le séquençage et la cartographie génétiques, et peut être appliquée aux besoins des domaines de la biologie, de la santé et de la société.
3. Les nouvelles technologies, telles que les microréseaux, représentent des approches puissantes pour la recherche en génomique et modifieront radicalement la méthodologie de la recherche fondamentale et du diagnostic clinique.
4. Le dépistage génétique et les connaissances propres à ce domaine sont en constante évolution. Les modifications que cela entraîne feront en sorte que les fournisseurs de soins devront acquérir de nouvelles connaissances, compétences et attitudes dans le domaine de la génétique.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 27, n° 1, 2005, p. 69-75

Résumé

Objectif : Offrir une introduction aux nouveaux renseignements et aux nouvelles technologies faisant appel à la génomique (Projet génome humain, dépistage génétique, technologie de microréseau).

Options : Document se limitant à une discussion d'introduction sur les nouvelles technologies et les nouveaux renseignements liés à la génétique.

Résultats : Des recherches ont été menées dans MEDLINE en vue d'en tirer les articles portant sur le sujet qui ont été publiés après 2000. Le présent document offre une synthèse des renseignements ainsi obtenus.

Valeurs : La présente mise à jour est le fruit d'un consensus du comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).

Avantages, préjudices et coûts : La présente mise à jour offre des renseignements sur les nouvelles orientations, les nouveaux concepts et les nouvelles technologies du domaine de la génétique. À l'heure actuelle, aucun préjudice ni aucun coût

Mots clés : Genetic screening, genetic diagnosis, molecular probe techniques, prenatal diagnosis

Les mises à jour techniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

INTRODUCTION

Les travaux ayant mené à l'obtention de la séquence complète et de grande qualité du génome humain ont pris fin au cours de l'année marquant le 50^e anniversaire de la découverte de la structure en double chaîne hélicoïdale de l'ADN; il s'agit sans nul doute d'un grand moment pour la science¹. Bon nombre de chercheurs affirment désormais que nous en sommes rendus à l'ère de la génomique. Il est important que ces nouvelles découvertes et que ces nouveaux concepts du domaine de la génétique soient intégrés à l'éducation permanente des obstétriciens-gynécologues.

Le terme « génome » semble avoir été utilisé pour la première fois par Winkler, en 1920, et être le produit de la contraction des termes « gène » et « chromosome » en vue de signifier un ensemble de chromosomes et les gènes qu'il contient². Tout récemment, le terme « génomique » a été utilisé à titre de nom pour désigner le domaine de la cartographie et du séquençage génétiques. Parmi les autres

définitions propres à ce champ d'étude, on trouve celles du terme « génétique » pour désigner l'étude de l'hérédité et du terme « génomique » pour désigner l'étude des génomes. On a ajouté des adjectifs au terme « génomique » afin de désigner des aspects ou des applications particulières de cette dernière; par exemple, les termes « génomique structurale » (cartographie et séquençage), « génomique fonctionnelle » (étude de la fonction des gènes, de leurs modes de régulation et d'expression, et de leurs interactions) et « pharmacogénomique » (effet des différences génétiques sur la réaction aux médicaments). La mise au point des méthodes de microréseau (technologie des puces à ADN) et d'autres méthodes, telles que SAGE (*serial analysis of gene expression* ou analyse en série de l'expression des gènes), a rendu possible la description de l'expression coordonnée des gènes au sein de divers tissus, à diverses étapes du développement et dans le cadre de divers états physiologiques.

La présente mise à jour s'affaira à résumer brièvement trois domaines de la génomique, soit le Projet génome humain, le dépistage génétique et la technologie de microréseau.

DISCUSSION

1. Projet génome humain et recherche en génomique¹

En 1988, le *National Research Council* des États-Unis a rédigé un rapport intitulé « *Mapping and Sequencing of the Human Genome* »³. La fin, en 2003, des travaux couronnés de succès du Projet génome humain permet l'élaboration d'un plan pour les recherches en génomique devant être lancées au cours des prochaines années. La capacité d'explorer la fonction du génome devient de plus en plus spécifique, au fur et à mesure du séquençage des génomes de différents organismes. Bien que les méthodes d'analyse fondées sur le génome s'insinuent rapidement dans le domaine de la recherche biomédicale, le défi que représente la mise sur pied de ponts robustes entre les renseignements issus de la génomique et les moyens d'améliorer la santé humaine demeure immense. La revue *Nature* a récemment publié un article, intitulé « *A Vision for the Future of Genomic Research* »¹, qui affirmait que les trois étapes devant suivre le séquençage du génome humain étaient d'ores et déjà identifiées, et qu'elles consisteraient en l'application des renseignements obtenus à la biologie, à la santé et à la société¹.

L'application de la génomique à la biologie¹ (élucidation de la structure et de la fonction des génomes) nécessite cinq domaines d'orientation :

1. Identifier, sous tous leurs aspects, la structure et les composants fonctionnels codés dans le génome humain.

2. Élucider l'organisation des réseaux génétiques et des voies des protéines, et déterminer la façon dont ceux-ci contribuent aux phénotypes cellulaires et organismiques.
3. Obtenir une compréhension détaillée de la variation héréditaire du génome humain.
4. Comprendre la variation évolutionniste d'une espèce à l'autre et les mécanismes qui la sous-tendent.
5. Élaborer des options de politique qui facilitent la diffusion générale des renseignements sur le génome, tant dans les milieux de recherche que dans les milieux cliniques.

L'application de la génomique à la santé¹ (traduction des connaissances fondées sur le génome en avantages pour la santé) nécessite six domaines d'orientation :

1. Concevoir des stratégies énergiques visant l'identification du rôle de la génétique en matière de pathologie et de réaction aux médicaments.
2. Concevoir des stratégies visant l'identification des variantes de gène qui contribuent au maintien d'une bonne santé et à la résistance aux maladies.
3. Élaborer des approches fondées sur le génome pour la prédiction de la prédisposition à la maladie et de la réaction aux médicaments, le dépistage précoce des maladies et la taxonomie moléculaire des états malades.
4. Faire appel à la nouvelle compréhension des gènes et des voies en vue d'élaborer de nouvelles approches thérapeutiques puissantes face aux maladies.
5. Se pencher sur la façon dont les renseignements sur le risque génétique sont communiqués au sein des milieux cliniques, la façon dont ces renseignements influencent les stratégies et les comportements en matière de santé, ainsi que sur la façon dont ces stratégies et comportements affectent les issues et les coûts de santé.
6. Concevoir des outils fondés sur le génome qui amélioreront la santé de tous.

L'application de la génomique à la société¹ (promotion du recours à la génomique en vue de maximiser les avantages et de minimiser les préjudices) nécessite quatre domaines d'orientation :

1. Élaborer des options de politique en ce qui concerne les utilisations de la génomique au sein des milieux médicaux et non médicaux.
2. Comprendre les relations entre la génomique, la race et l'ethnicité, ainsi que les conséquences associées à la mise au jour de ces relations.

3. Comprendre les conséquences associées à la mise au jour des apports de la génomique en ce qui concerne les traits et les comportements humains.
4. Se pencher sur la façon d'établir les limites éthiques devant être imposées aux utilisations de la génomique.

Enfin, Collins et coll. indiquent que, bien qu'ils estiment que les occasions décrites au sein de leur article sont grandement réalisables, une analyse beaucoup plus détaillée s'avérera nécessaire avant que l'on puisse lancer des programmes particuliers¹. Les priorités relatives de chacune des composantes doivent être abordées en fonction des ressources limitées soutenant la recherche. Les auteurs ont souligné que cette vision devrait régulièrement faire l'objet d'une réévaluation, et ce, afin d'assurer la réalisation du plein potentiel de la génomique au bénéfice de l'humanité.

2. Dépistage génétique

La section *Genomics in practice* du site Web du CDC indique qu'environ 600 tests génétiques sont actuellement disponibles, aux fins du dépistage clinique, et que la plupart d'entre eux sont utilisés pour le diagnostic de maladies rares déterminées par un seul gène ou d'anomalies chromosomiques, alors que peu d'entre eux sont utilisés pour le dépistage des nouveau-nés⁴. Cependant, un nombre croissant de tests génétiques présentent des applications en population générale potentielles, lesquelles comprennent la détermination du risque de présenter une maladie ou une pathologie à l'avenir (p. ex. dépistage présymptomatique du cancer du sein ou des maladies cardiovasculaires) et l'identification des variantes génétiques pouvant affecter la réaction aux médicaments (pharmacogénétique). Par « test génétique », on entend l'analyse de l'ADN, de l'ARN, des chromosomes, des protéines et de certains métabolites humains en vue de dépister les maladies héréditaires associées aux génotypes, aux mutations, aux phénotypes ou aux caryotypes, et ce, à des fins cliniques⁵. Cette définition témoigne de la vaste gamme des techniques pouvant être utilisées dans le cadre du processus de dépistage. Le dépistage génétique constitue souvent la meilleure façon de confirmer un diagnostic dans le cas de patients qui présentent des symptômes laissant entrevoir la possibilité d'une maladie génétique. Au fur et à mesure de l'identification de mutations causales additionnelles, la sensibilité des tests visant les pathologies rares continuera de s'améliorer. Bien qu'il existe des tests génétiques permettant de déterminer les risques propres aux maladies courantes, la valeur prédictive de ces tests est souvent limitée. L'évaluation de l'utilité clinique de ces tests nécessitera une analyse détaillée des risques et des avantages du dépistage. La disponibilité de mesures concrètes visant la réduction des risques chez les personnes génétiquement

prédisposées constituera un facteur important de cette analyse.

3. Technologie de microréseau

La technologie de microréseau constitue une approche puissante en matière de recherche sur la génomique⁶. Les microréseaux (ou puces à ADN) représentent un nouveau domaine de technologie de pointe qui révolutionnera l'approche méthodologique en ce qui concerne la recherche fondamentale et le diagnostic clinique. Cette technologie peut être utilisée aux fins du génotypage, du profil de l'expression et de l'analyse du protéome⁷. Le suivi de l'expression des gènes à l'aide de microréseaux d'ADN permet l'évaluation simultanée de la transcription de dizaines de milliers de gènes et de leur expression relative, tant dans les cellules normales que dans les cellules pathologiques. Grâce à cette technologie, les laboratoires sont en mesure de passer de l'étude de l'expression d'un ou deux gènes en un mois à celle de dizaines de milliers de gènes en un seul après-midi. Les microréseaux d'ADN sont aptes à effectuer le suivi de l'expression des gènes par l'étude d'un échantillon donné devant être soumis à une hybridation sur des séquences cibles (situées sur une puce)⁸. Essentiellement, l'ARN, extrait d'un échantillon biologique intéressant, est transformé en ADNc par transcription inverse et représente idéalement une copie quantitative des gènes exprimés au moment du prélèvement de l'échantillon. Cet ADNc est marqué à l'aide d'une molécule agissant à titre de traceur, telle qu'un nucléotide radioactif ou fluorescent, ou encore une molécule d'affinité (comme la biotine). L'ADNc ainsi marqué est ensuite hybridé sur une puce à ADN contenant des milliers de gènes cibles. Idéalement, chacune des molécules de l'ADNc marqué ne se liera qu'à sa séquence cible complémentaire appropriée au sein du réseau. La conjugaison de l'imagerie quantitative et de renseignements issus d'une base de données sur les clones permet l'évaluation de la quantité d'ADNc marqué qui s'hybride à chacune des séquences cibles, ce qui entraîne l'identification et la quantification relative des gènes exprimés dans l'échantillon biologique d'origine^{9,10,11}. Ce type de technologie permet aux chercheurs d'évaluer rapidement l'expression d'un génome complet en fonction d'un nombre important de stimuli environnementaux¹²⁻¹⁵. Une analyse des publications répertoriées dans PubMed a révélé que, de 1995 à 2002, plus de 2 000 articles ont traité de ce type de technologie⁸. Bien qu'à l'heure actuelle les microréseaux (puces à ADN)⁸ soient le plus fréquemment utilisés à titre d'outil de suivi du degré d'expression d'un gène au niveau de l'ARN^{9,16,17}, ils peuvent également être utilisés pour documenter le nombre de copies d'ADN¹⁸⁻²⁰, les interactions ADN-protéines^{21,22} et les applications de séquençage (détection du polymorphisme). L'utilité de cette

technologie pour déterminer le nombre de copies d'ADN (aneuploïdie segmentaire) a été démontrée dans le cadre d'une étude portant sur des fœtus issus de femmes ayant connu une interruption de grossesse spontanée (<20 semaines). Une anomalie chromosomique ne pouvant être décelée par les techniques cytogénétiques standard a été constatée dans 9,8 % des cas²³. On a également eu du succès en ayant recours à cette technologie pour identifier des microdélétions et des microduplications chez des patients présentant une déficience mentale^{24,25}.

Les microréseaux sont voués à un bel avenir. Il est important que les fournisseurs de soins de santé du domaine de l'obstétrique-gynécologie soient sensibilisés à ces technologies qui présentent le potentiel de modifier les connaissances et les pratiques propres à ce domaine. L'analyse de microréseau ne doit pas être considérée comme une fin en soi, mais bien comme un mécanisme de découverte contribuant à la détermination des domaines d'intérêt en matière de maladies maternelles et fœtales⁸. Au fil de l'évolution de cette technologie, le format des microréseaux deviendra plus complet, plus miniaturisé, plus normalisé sur le plan technique et plus utile en matière de prédiction et de diagnostic des risques et des maladies génétiques.

4. Connaissances, compétences et attitudes en génétique

L'évolution constante de la base de connaissances constitue l'un des défis ardues que doivent relever les professionnels de la santé qui ont à faire face à ces nouvelles technologies et aux modifications que connaît le domaine du dépistage génétique. Une publication²⁶ récente issue de la *National Coalition for Health Professional Education in Genetics* s'est penchée sur les connaissances, les compétences et les attitudes qui doivent être détenues par tous les professionnels de la santé œuvrant dans le domaine de la génétique. Le comité de génétique a examiné les recommandations apparaissant ci-dessous et estime qu'elles sont réalistes pour le présent et qu'elles conserveront leur pertinence pour l'avenir.

Connaissances

Tous les professionnels de la santé doivent comprendre ce qui suit :

1. la terminologie de base en génétique humaine;
2. les phénomènes de base associés à l'hérédité et à la variation biologiques, tant au sein des familles qu'au sein des populations;
3. la façon dont l'identification des variations génétiques associées aux pathologies facilite l'élaboration des options de prévention, de diagnostic et de traitement;
4. l'importance des antécédents familiaux (minimum : trois générations) dans l'évaluation de la prédisposition à la maladie;
5. le rôle des facteurs génétiques dans le maintien de la santé et la prévention de la maladie;
6. la différence entre le diagnostic clinique d'une maladie et l'identification d'une prédisposition génétique en ce qui concerne une maladie (la relation entre la variation génétique et la manifestation de la maladie ne correspond pas à une corrélation stricte);
7. L'influence des facteurs comportementaux, sociaux et environnementaux (mode de vie, facteurs socio-économiques, polluants, etc.) sur les facteurs génétiques en ce qui concerne la manifestation de la maladie;
8. l'influence de l'ethnoculture et des facteurs économiques sur la prévalence et le diagnostic des maladies génétiques;
9. l'influence de l'ethnicité, de la culture, des croyances en matière de santé et des facteurs économiques sur la capacité des clients à avoir recours aux renseignements et aux services du domaine de la génétique;
10. les avantages, limites et risques physiques et/ou psychologiques potentiels des renseignements sur la génétique pour les personnes, les membres de la famille et les communautés;
11. la gamme des approches génétiques envers le traitement de la maladie (prévention, pharmacogénomique / prescription de médicaments correspondant à des profils génétiques individuels, médicaments fondés sur les gènes, thérapie génique);
12. les ressources disponibles pour aider les clients souhaitant se prévaloir de renseignements ou de services génétiques, y compris les types de professionnels de la génétique disponibles et leurs diverses responsabilités;
13. les composantes du processus de consultation génétique et les indications motivant l'orientation vers des spécialistes de la génétique;
14. les indications du dépistage génétique et/ou des interventions fondées sur les gènes;
15. les questions éthiques, juridiques et sociales liées au dépistage génétique et à la consignation des renseignements génétiques (p. ex. confidentialité, potentiel de discrimination génétique dans les domaines de l'assurance-santé et de l'emploi);
16. l'histoire des abus commis au moyen des renseignements génétiques humains (eugénisme);

- leur propre rôle professionnel dans l'orientation vers des spécialistes ou l'offre de services génétiques, de suivi et d'examen de la qualité des services génétiques.

Compétences

Tous les professionnels de la santé doivent être en mesure d'effectuer ce qui suit :

- consigner les antécédents familiaux génétiques, y compris une anamnèse familiale multigénérationnelle appropriée;
- identifier les clients qui pourraient bénéficier de services génétiques;
- expliquer les concepts fondamentaux de la probabilité et de la prédisposition à la maladie, ainsi que l'influence des facteurs génétiques dans le maintien de la santé et l'évolution de la maladie;
- obtenir l'aide de spécialistes en génétique et de ressources d'entraide, et être en mesure d'orienter leurs patients vers ceux-ci;
- obtenir des renseignements crédibles et à jour au sujet de la génétique pour eux-mêmes, leurs clients et leurs collègues;
- faire appel efficacement aux nouvelles technologies de l'information pour obtenir des renseignements à jour au sujet de la génétique;
- sensibiliser les autres aux questions de politique centrées sur le client;
- participer aux efforts de sensibilisation des professionnels et du public à la génétique;

Les compétences 9 à 17 présentent les composantes du processus de consultation génétique et ne s'appliquent donc pas à tous les professionnels de la santé. Cependant, ces derniers devraient être en mesure de faciliter le processus de consultation génétique et d'indiquer aux clients et à leur famille à quoi ils doivent s'attendre, de communiquer des renseignements pertinents à l'équipe de génétique et d'effectuer le suivi des clients à la suite de la prestation des services génétiques. Pour les professionnels de la santé qui choisissent d'offrir des services de consultation génétique à leurs clients, toutes les composantes du processus (telles que décrites par les compétences 9 à 17) doivent être mises en œuvre.

- sensibiliser les clients à la disponibilité du dépistage génétique et/ou des modalités de traitement visant les pathologies fréquemment constatées dans le cadre de la pratique;
- offrir des renseignements appropriés au sujet des risques, des limites et des avantages potentiels du dépistage génétique;

- offrir aux clients un processus approprié de consentement éclairé, afin de faciliter la prise de décisions en ce qui concerne le dépistage génétique;
- offrir des documents / moyens de communication adaptés à la culture et conviviaux aux fins de la transmission de renseignements sur les concepts utilisés en génétique, et en favoriser l'utilisation;
- sensibiliser les clients à la gamme des émotions que peut générer l'obtention de renseignements de nature génétique pour eux et/ou les membres de leur famille;
- expliquer aux clients les limites et les avantages physiques et psychosociaux potentiels des approches thérapeutiques fondées sur les gènes;
- discuter des coûts associés aux services génétiques, des risques potentiels et des avantages du recours à l'assurance-santé pour le règlement des frais associés aux services génétiques, ainsi que des risques potentiels de discrimination;
- assurer le respect de la vie privée et la confidentialité des renseignements de nature génétique des clients, et ce, dans toute la mesure du possible;
- aviser les clients des limites potentielles en ce qui a trait au respect de la vie privée et au maintien de la confidentialité des renseignements de nature génétique.

Attitudes

Tous les professionnels de la santé doivent :

- être conscients des perspectives philosophiques, théologiques, culturelles et éthiques qui influencent le recours aux renseignements et aux services génétiques;
- être sensibles au caractère délicat des renseignements de nature génétique et à la nécessité du respect de la vie privée et du maintien de la confidentialité;
- être conscients de l'importance d'offrir des services de sensibilisation et de consultation génétique de façon juste, précise et sans coercition ni préjugé;
- être sensibles à l'importance de la diplomatie dans le cadre de l'adaptation des renseignements et des services en fonction de la culture, des connaissances et du niveau de langue des clients;
- s'assurer de la coordination et de la collaboration d'une équipe interdisciplinaire de professionnels de la santé;
- exprimer leurs opinions au sujet des questions qui minent les droits de leurs clients en matière de prise de décisions éclairées et d'action volontaire;
- reconnaître les limites de leurs propres connaissances en génétique;

8. être disposés à mettre à jour leurs connaissances en génétique à intervalles réguliers;
9. être conscients de la possibilité que leurs valeurs et leurs préjugés personnels en ce qui concerne les questions éthiques, sociales, culturelles, religieuses et ethniques affectent les soins offerts aux clients ou y nuisent;
10. soutenir les politiques centrées sur le client.

CONCLUSIONS

1. Le séquençage complet et exhaustif du génome humain mène à de nouveaux concepts et à de nouvelles occasions dans le domaine de la génétique.
2. La génomique met en jeu le séquençage et la cartographie génétiques, et peut être appliquée aux besoins des domaines de la biologie, de la santé et de la société.
3. Les nouvelles technologies, telles que les microréseaux, représentent des approches puissantes pour la recherche en génomique et modifieront radicalement la méthodologie de la recherche fondamentale et du diagnostic clinique.
4. Le dépistage génétique et les connaissances propres à ce domaine sont en constante évolution. Les modifications que cela entraîne feront en sorte que les fournisseurs de soins devront acquérir de nouvelles connaissances, compétences et attitudes dans le domaine de la génétique.

GLOSSAIRE

ADN : Double chaîne hélicoïdale composée de deux brins de nucléotides liés par des bases azotées.

ADN complémentaire (ADNc) : Séquence d'ADN qui correspond exactement à l'ARNm, sans introns ni régions régulatrices.

ARN messager (ARNm) : Molécule d'acide ribonucléique, transcrite à partir de l'acide désoxyribonucléique d'un gène, qui sert de modèle pour la traduction d'une protéine par l'action des ribosomes.

Caryotype : Constitution chromosomique d'une personne.

Chromosome (humain) : Structures linéaires d'ADN renfermant tous les gènes d'une personne (total chez l'homme : 46; 23 paires)

Gène : Unité d'hérédité, responsable de la production d'un caractère héréditaire particulier, qui occupe une position précise sur un chromosome déterminé et qui correspond à une séquence de nucléotides le long d'une molécule d'ADN.

Génome : Totalité du matériel génétique porté par l'ensemble des chromosomes d'un organisme.

Génotype : Constitution ou composition génétique d'une personne.

Hybridation d'ADN : Processus par lequel des molécules d'acide nucléique marquées (sonde oligonucléotidique) se lient à une séquence d'ADN sur une cible (transfert de Southern, chromosomes en métaphase ou noyaux en interphase) qui s'avère complémentaire à la leur.

Mutation : altération du séquençage de l'ADN d'un gène qui entraîne une modification héréditaire de la structure ou de la fonction protéique, laquelle génère fréquemment des effets indésirables.

Phénotype : Caractéristiques physiques observables d'un organisme résultant de l'expression du génotype et de son interaction avec l'environnement.

RÉFÉRENCES

1. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. « A vision for the future of genomics research », *Nature*, vol. 422, 2003, p. 835-47.
2. McKusick VA, Ruddle FH. « A new discipline, a new name, a new journal », *Genomics*, vol. 1, 1987, p. 1-2.
3. National Research Council. *Mapping and sequencing the human genome*, Washington (DC) : National Academy Press, 1988.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Genomics and disease prevention: genomics in practice*. Disponible en ligne à <<http://www.cdc.gov/genomics/phpractice.htm>>. Consulté le 4 septembre 2004.
5. Burke W. « Genetic testing », *N Engl J Med*, vol. 347, 2002, p. 1867-75.
6. Leung YF, Cavalieri D. « Fundamentals of cDNA microarray data analysis », *Trends Genet*, vol. 19, n° 11, 2003, p. 649-59.
7. Carella M, Volinia S, Gasparini P. « Nanotechnologies and microchips in genetic diseases », *J Nephrol*, vol. 16, n° 4, 2003, p. 597-602.
8. Afshari CA. « Perspective: microarray technology, seeing more than spots », *Endocrinology*, vol. 143, n° 6, 2002, p. 1983-9.
9. Shalon D, Smith SJ, Brown PO. « A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization », *Genome Res*, vol. 6, n° 7, 1996, p. 639-45.
10. Khan J, Saal LH, Bittner ML, Chen Y, Trent JM, Meltzer PS. « Expression profiling in cancer using cDNA microarrays », *Electrophoresis*, vol. 20, 1999, p. 223-9.
11. Hegde P, Qi R, Abernathy K, Gay C, Dharap S, Gaspard R et coll. « A concise guide to cDNA microarray analysis », *Biotechniques*, vol. 29, n° 3, 2000, p. 548-50, 552-6.
12. Spellman PT, Sherlock G, Zhang MQ, Iyer VR, Anders K, Eisen MB et coll. « Comprehensive identification of cell cycle-regulated genes of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* by microarray hybridization », *Mol Biol*, vol. 9, 1998, p. 3273-97.
13. Brown PO, Botstein D. « Exploring the new world of the genome with DNA microarrays », *Nat Genet*, vol. 21, 1999, p. 33-37.
14. Roberts CJ, Nelson B, Marton MJ, Stoughton R, Meyer MR, Bennett HA et coll. « Signaling and circuitry of multiple MAPK pathways revealed by a matrix of global gene expression profiles », *Science*, vol. 287, 2000, p. 873-80.
15. Jelinsky SA, Estep P, Church GM, Samson LD. « Regulatory networks revealed by transcriptional profiling of damaged *Saccharomyces cerevisiae*

- cells: Rpn4 links base excision repair with proteasomes », *Mol Cell Biol*, vol. 20, n° 21, 2000, p. 8157-67.
16. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. « Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray », *Science*, vol. 270, 1995, p. 467-70.
17. DeRisi J, Penland L, Brown PO, Bittner ML, Meltzer PS, Ray M et coll. « Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer », *Nat Genet*, vol. 14, 1996, p. 457-60.
18. Pollack JR, Perou CM, Alizadeh AA, Eisen MB, Pergamenschikov A, Williams CF et coll. « Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays », *Nat Genet*, vol. 23, 1999, p. 41-46.
19. Stephan DA, Chen Y, Jiang Y, Malechek L, Gu JZ, Robbins CM et coll. « Positional cloning utilizing genomic DNA microarrays: the Niemann-Pick type C gene as a model system », *Mol Genet Metab*, vol. 70, 2000, p. 10-18.
20. Hughes TR, Roberts CJ, Dai H, Jones AR, Meyer MR, Slade D et coll. « Widespread aneuploidy revealed by DNA microarray expression profiling », *Nat Genet*, vol. 25, n° 3, 2000, p. 333-7.
21. Ren B, Robert F, Wyrick JJ, Aparicio O, Jennings EG, Simon I et coll. « Genome-wide location and function of DNA binding proteins », *Science*, vol. 290, 2000, p. 2306-9.
22. Ren B, Cam H, Takahashi Y, Volkert T, Terragni J, Young RA et coll. « E2F integrates cell cycle progression with DNA repair, replication, and G(2)/M checkpoints », *Genes Dev*, vol. 16, 2002, p. 245-56.
23. Schaeffer AJ, Chung J, Heretis K, Wong A, Ledbetter DH, Martin CL. « Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages », *Am J Hum Genet*, vol. 74, 2004, p. 1168-74.
24. Vissers LE, deVries BB, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy, CO et coll. « Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities », *Am J Hum Genet*, vol. 73, n° 6, 2003, p. 1261-70.
25. Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, Rio M, Willatt L, Fiegler H et coll. « Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features », *J Med Genet*, vol. 41, n° 4, 2004, p. 241-8.
26. National Coalition for Health Professional Education in Genetics (É.-U.). *Core competencies in genetics essential for all health-care professionals*, Lutherville (MD) : NCHPEG, juillet 2003 (tous droits réservés 2001).