

Quinze ans après le premier séquençage complet du génome humain, quels sont les progrès médicaux qui en ont découlé ?

Si la médecine permet désormais d'administrer à un patient un traitement aussi individualisé que possible par rapport à son patrimoine génétique, il est aussi possible chez un individu « sain » d'identifier dans les gènes les variations qui le prédisposent à des affections particulières, et ainsi mettre en place des stratégies de prévention... à la condition qu'il souhaite en être informé.

Possibilité d'une automatisation du séquençage, nécessité du partage des données, mais aussi défiance et risques inhérents : ce premier volet de la série Santé personnalisée fait le point sur les enjeux et les répercussions de la révolution génomique.

COLLECTION SANTÉ PERSONNALISÉE

- 1 Santé personnalisée : tous des malades en puissance ?
- 2 Enjeux éthiques et philosophiques de la santé personnalisée
- 3 Percées des recherches cliniques : entre promesses et réalités
- 4 Les biobanques, carrefours de la médecine du futur
- 5 Un nouveau système de santé pour encadrer une nouvelle médecine
- 6 La chirurgie du gène : vers une nouvelle humanité ?



OLIVIER
DESSIBOURG **MON ADN,
ORACLE DE MA SANTÉ ?**

Entretien avec
STYLIANOS ANTONARAKIS
& MICHAEL SNYDER

VOLUME 1

**Santé personnalisée : tous des malades
en puissance ?**

Préface	7
Introduction du livre	11
Biographies	23

CHAPITRE 1

Le réel pouvoir des données génomiques	25
---	----

CHAPITRE 2

Moi et mes données biologiques : un héritage à bien exploiter	51
---	----

CHAPITRE 3

Vers un diagnostic en continu, et une médecine préventive	77
--	----

Conclusion	97
Aller plus loin	107

A, C, G et T : la médecine du futur s'écrira avec ces quatre lettres, celles qui composent l'ADN, la molécule constituant notre patrimoine génétique à tous. C'est ce qu'assurent les tenants de ce domaine en pleine expansion qu'est la « médecine personnalisée » (ou « médecine génomique », ou encore « de précision »). Mais celle-ci ne l'a-t-elle pas toujours été ? Les soins et traitements ne sont-ils pas déjà prodigués par un praticien à une seule personne, en fonction de ses propres maux et du diagnostic posé ? Cette vision, encore correcte, entre désormais dans des dimensions inédites grâce aux apports de nouvelles technologies, biomédicales et informatiques.

D'abord, la capacité sans cesse améliorée de séquencer le génome (l'ADN) de chaque personne permet de plonger dans ses rouages biologiques les plus intimes pour y lire ses origines, ses traits, mais aussi ses risques de maladies ou sa propension à bénéficier au mieux d'un traitement

pharmacologique particulier. Ensuite, des avancées successives dans les techniques de mesure des molécules présentes dans l'organisme (telle la spectrométrie de masse) permettent de tirer un portrait beaucoup plus fin du métabolisme humain. Par ailleurs, l'avènement de capteurs biologiques et de dispositifs électroniques miniaturisés et ubiquitaires (montre, vêtements connectés, puces sous-cutanées, etc.) autorise l'enregistrement, sur la durée, de quantité de données relatives aux paramètres corporels vitaux (pouls, tension artérielle, etc.). Enfin, le traitement de ces « *big datas* » toutes combinées, par le biais d'algorithmes d'intelligence artificielle de plus en plus puissants, permet de déceler des corrélations entre données brutes et implications médicales, puis d'aboutir à des recommandations de santé personnalisées que les médecins seront bientôt incapables de poser seuls.

Ces révolutions, désormais accessibles au plus grand nombre, vont démocratiser

la médecine, celle-ci devenant plus proactive et préventive que réactive, autant qu'elles vont profondément modifier les pratiques médicales. Les patients seront invités à gérer leurs propres données biologiques et à se transformer en manager de leur santé. Le personnel médical devra redéfinir son rôle autant que ses formations. Les firmes pharmaceutiques verront leur modèle d'affaire bouleversé par la nécessité de produire des médicaments appelés à être de plus en plus ciblés, donc fabriqués en moindre quantité. Tandis que l'industrie du bien-être et du maintien de la santé va se développer. Les systèmes et les politiques de santé devront s'adapter. Devant cette médecine prédictive, maintes questions sociales et éthiques se poseront, tout citoyen n'étant plus bien portant a priori, mais plutôt un malade qui s'ignore – pour reprendre la formule de Jules Romains dans *Knock*. Ni malade ni en bonne santé, chacun(e) sera contraint(e) de s'appréhender dans une logique probabiliste. Et bientôt,

à l'aide des nouvelles techniques développées en 2012 en laboratoire (nommées « Crispr »), les « chirurgiens du gène » pourront simplement corriger ces défauts génétiques à la source de ces pathologies.

Ce sont toutes ces transformations et leurs implications, ces promesses et les attentes parfois irréalistes qu'elles portent, ces enjeux devant une composante humaine cruciale pour chacun, la santé, que cette collection de six livrets veut explorer, à travers des interviews des spécialistes internationalement reconnus.

Introduction du livre

Génome Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme, codé dans son ADN, lui-même réparti dans un ou plusieurs chromosomes selon les espèces (par exemple 1 chromosome chez les bactéries, 23 paires de chromosomes chez l'homme). Il contient à la fois les gènes, donc les parties codantes pour des protéines, mais aussi les parties non codantes, autrefois connues sous l'ensemble d'« ADN poubelle ». La génomique est la science qui étudie le génome.

ADN L'acide désoxyribonucléique, abrégé ADN, est une longue molécule présente dans les noyaux des cellules de tous les êtres vivants. Elle est composée, comme un collier, d'une séquence d'éléments appelés «bases», qui sont au nombre de quatre (adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T)), et sont toujours appariées pour former la fameuse double hélice dont la structure a été découverte en 1953 par le biochimiste américain James Watson et le biologiste américain Francis Crick. L'ADN contient l'information génétique d'un organisme, et permet son développement, son fonctionnement ainsi que sa reproduction.

ARN L'acide ribonucléique, abrégé ARN, est analogue à l'ADN, dont il est en réalité une transcription, comme une copie quasi parfaite. Dans le choix d'éléments de bases possibles, à la place de la thymine T, se trouve l'uracile U. Au contraire de l'ADN, qui adopte le plus souvent la forme de la double hélice, les brins d'ARN peuvent adopter des structures très diverses, qui sont très étroitement liées à leur fonction. Dans les cellules, l'ARN est utilisé comme intermédiaire des gènes pour générer les protéines.

Nucléotide Il s'agit d'une molécule qui constitue l'unité de construction des acides nucléiques (comme l'ADN ou l'ARN). Ils sont composés d'une base (A, C, G, T ou U), d'un sucre et d'un ou plusieurs groupements phosphates. Leur enchaînement détermine la séquence ou ordre des bases dans l'ADN ou l'ARN.

Lorsqu'un patient est malade : identifier plus précisément l'affection dont il souffre et lui administrer un traitement aussi individualisé que possible par rapport à son patrimoine génétique. Et lorsqu'il est en bonne santé : l'informer sur les affections, inscrites dans ce même bagage génétique, dont il risque plus ou moins de souffrir à l'avenir. Puis mettre en place des stratégies de prévention sur mesure (adapter son style de vie, son régime alimentaire, son environnement). Certaines de ces promesses de la « médecine personnalisée » sont déjà réalité aujourd'hui. D'autres sont peu ou prou en voie de le devenir. Mais toutes annoncent une profonde révolution de la pratique médicale, du rapport qu'entretient chacun avec sa santé, de la conception de la personne et de la société.

Ces bouleversements trouvent leur origine surtout dans une avancée prodigieuse : le premier séquençage complet, en 2002, du **génom**e humain. Autrement dit, la lecture des 3,2 milliards de lettres d'**ADN** le composant, répartis en 23 chromosomes. Deux milliers de chercheurs y ont travaillé pendant une décennie, pour un coût dépassant naguère le milliard de dollars. Restait alors une tâche non moins gigantesque, et qui va durant encore des décennies : comprendre la signification de cette immense suite de lettres appelées **nucléotides**.

Gène Le gène est une portion d'ADN (ou d'ARN) qui détermine et contrôle un caractère ou une fonction particulière dans l'organisme. C'est une unité d'hérédité du caractère dont il assure la transmission. Chaque gène code pour une protéine unique dans le fonctionnement de la cellule. L'homme possède entre 20 000 et 23 000 gènes.

Variant, ou polymorphisme, ou mutation On appelle polymorphisme (des mots grecs poly (plusieurs) et morphè (forme)) les formes différentes d'un même gène. Ce phénomène résulte de mutations génétiques. Les polymorphismes expliquent la diversité génétique observée dans la population, et répondent la plupart du temps à un besoin d'adaptation de l'organisme à un environnement donné. La variété des groupes sanguins (A, B, AB, O) comme les motifs variables sur le pelage des félins sont dus à des polymorphismes.

Monogénique Une maladie est dite monogénique quand sa genèse est provoquée par la mutation d'un seul gène. Selon les estimations, on en connaît aujourd'hui plus de 7000. Près d'un enfant sur 100 naît avec une maladie génétique inscrite dans son génome.

Chez l'homme, le génome héberge environ 20 000 séquences d'ADN appelées « **gènes** », qui, ensemble, constituent le « manuel de construction » de chaque être humain, déterminant ses traits, le fonctionnement interne de son organisme. Les génomes des quelque 7,5 milliards d'habitants actuels de la Terre ne sont pas tous exactement semblables, mais différent au plus de 0,8 % pour expliquer les variations physiologiques observées. Des disparités – il en existerait une dizaine de millions – appelées **polymorphismes** ou **variants** qui sont naturelles, et bien sûr inoffensives.

D'autres variants, ou mutations, peuvent être la cause de l'apparition de maladies. Lorsqu'ils sont localisés sur un seul gène, l'affection qui en résulte est dite **monogénique**, ou mendélienne, du nom de Gregor Mendel, père fondateur de la génétique au XIX^e siècle, supposément rendu célèbre par ces expériences de croisement de variétés de petits pois. Grâce aux plus récentes techniques de séquençage, ce sont ces maladies génétiques que veut dépister le professeur Stylianos Antonarakis, dans la « Clinique du génome » qu'il a fondée en 2014 aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), appuyé par des cliniciens, des éthiciens, des biologistes moléculaires, des mathématiciens et des bio-informaticiens. En trois ans, ce sont près de 560 patients qui y ont été reçus.

Dans deux tiers des cas, un diagnostic précis ne peut être posé, car la maladie dépend très probablement

de plusieurs variants. L'un des immenses défis de la médecine personnalisée basée sur la génétique consiste dès lors à attribuer un degré de risque de pathogénicité aux milliers de mutations repérées à ce jour. Pour déceler des corrélations entre ces polymorphismes et de possibles affections, de vastes programmes devant impliquer les génomes de dizaines voire des centaines de milliers de personnes ont été lancés, notamment aux États-Unis (c'est la *Precision medicine initiative* voulue par le Président Barack Obama en 2015) ou au Royaume-Uni (le *100000 Genomes Project* veut y séquencer le patrimoine génétique d'autant de donneurs). En Suisse se met en place entre 2017 et 2020 le *Swiss Personalized Health Network*, doté de plusieurs dizaines de millions de francs, pour coordonner les efforts autour de la médecine personnalisée.

Prédire, chez des personnes saines, la probabilité de souffrir d'une série choisie de pathologies est déjà le ressort sur lequel sont basés les tests vendus directement aux consommateurs (ou *direct-to-consumers tests*, DTC en anglais), essentiellement sur internet par une vingtaine de firmes privées dans le monde. De quoi faire dire à Denis Duboule, éminent généticien à l'Université de Genève et à l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), qu'apparaît un premier paradoxe : alors que jadis la médecine avait pour rôle de trouver une thérapie à une entité

nosologique, aujourd'hui, la médecine personnalisée, dans le but avoué d'améliorer la santé des patients, commence par « créer » chez eux des maladies en traquant de possibles signatures dans leur génome.

Ces tests DTC ont été fortement contestés, accusés de susciter des craintes indues chez des patients considérés comme peu à même de bien comprendre les données qui leur sont remises. Ainsi, après que l'actrice Angelina Jolie, se découvrant porteuse d'une prédisposition génétique à souffrir d'un cancer du sein, eut annoncé sa décision de subir une double mastectomie préventive, moult femmes ont souhaité effectuer la même démarche. Le nombre de tests génétiques idoines a augmenté de 64% aux Etats-Unis¹, tandis que celui des doubles mastectomies préventives y aurait doublé entre 2006 et 2016², accentuant une tendance toutefois déjà présente depuis le début du XIX^e siècle. Ceci quand bien même des scientifiques ont montré en 2011 qu'une ablation des deux seins n'induisait pas forcément un meilleur taux

1 *Do celebrity endorsements matter ? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie's New York Times editorial.* Sunita Desai, Anupam B Jena et al., *BMJ* 2016 ; 355 doi: www.doi.org/10.1136/bmj.i6357 (Published 14 December 2016)

2 www.medicalxpress.com/news/2016-10-contralateral-prophylactic-mastectomy-popular-treatment.html

de survie à moyen terme qu'une intervention chirurgicale unilatérale, ou même que l'ablation de la seule tumeur suivie d'une radiothérapie³. Une illustration des dérives que peut induire cette médecine génétique prédictive si elle se voit mal exploitée.

Michael Snyder, lui, considère que chaque individu peut saisir les tenants et aboutissants de cette nouvelle médecine, pour peu qu'ils lui soient expliqués correctement et posément – ceci en supposant que les médecins eux-mêmes soient formés à cette tâche, ce qui constitue un défi en soi. Dès lors, chacun devrait dès aujourd'hui faire l'effort de connaître son génome. Le directeur du Département de génétique à l'Université de Stanford (États-Unis), et l'un des pionniers de la génomique moderne, sait évidemment de quoi il parle : ces dernières années, il a non seulement fait séquencer son patrimoine génétique, mais une succession d'autres données métaboliques, au total près de 40 000 variables (protéines, sucres, bactéries de la flore intestinales, métabolites, etc.). Et le médecin de découvrir qu'il était à risque pour plusieurs maladies.

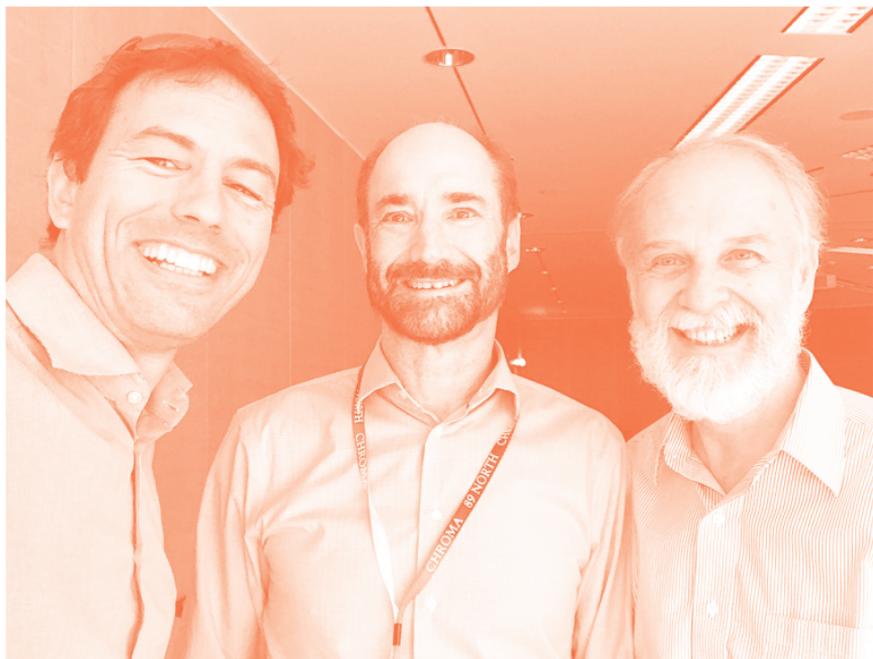
3 *Use of and Mortality After Bilateral Mastectomy Compared With Other Surgical Treatments for Breast Cancer in California, 1998–2011.* Allison W. Kurian et al., *JAMA*. 2014 ; 312(9) : 902–914. doi : 10.1001/jama.2014.10707

« Chaque individu peut saisir les tenants et aboutissants de cette nouvelle médecine, pour peu qu'ils lui soient expliqués correctement et posément – ceci en supposant que les médecins eux-mêmes soient formés à cette tâche, ce qui constitue un défi en soi. »

Selon les deux spécialistes, le train est lancé : la médecine deviendra à terme une science guidée par les données. Les patients, possesseurs de leurs propres données génétiques et biologiques, générées aussi à l'aide de biocapteurs portatifs déjà bien présents dans le commerce, créeront avec leurs pairs malades des réseaux pour les interpréter. Ils deviendront ainsi parfois plus savants que leurs médecins. Des médecins qui seront souvent contraints de s'en remettre à des algorithmes informatiques aptes à analyser bien plus rapidement qu'eux ces gigantesques quantités d'informations produites par le grand public. Pour autant que celui-ci consente à confier pour analyse ce patrimoine génétique personnel pouvant révéler des informations de santé à haute valeur pour les compagnies d'assurance ou les employeurs. Un désir de confidentialité compréhensible, mais qui induit un nouveau sophisme, selon Denis Duboule : chaque génome personnel a peu d'utilité s'il n'est partagé, car ce n'est que la puissance statistique appliquée à des milliers de génomes comparés entre eux qui permettra d'identifier des liens clairs entre (groupes de) mutations génétiques et pathologies.

« D'ici peu, séquencer son génome sera une démarche incontournable du dossier médical de chacun », assure Stylianos Antonarakis. D'aucuns plaident pour que cet acte soit réalisé auprès de chaque bébé avant même sa naissance. Pour Denis Duboule, cela s'apparente

à un « contrat médical signé avec soi-même pour toute la vie ». Une convention selon laquelle, pour chaque découverte clinique sur le rôle d'un variant génétique dans l'apparition d'une maladie, les patients qui le portent devront décider s'ils souhaitent être informés, ou non. « Mais c'est là aussi, pour chacun, une chance inouïe de prendre en main sa propre santé », rassure Michael Snyder.



OLIVIER DESSIBOURG (à gauche)

Olivier Dessibourg est journaliste scientifique. Responsable de la rubrique Sciences&Environnement au quotidien suisse Le Temps pendant 12 ans, il écrit aujourd'hui pour divers médias (Le Temps, Le Monde, New Scientist, La Recherche). Physicien et enseignant de formation, passionné de photographie, il donne des cours de journalisme scientifique dans diverses hautes écoles de Suisse. Lauréat de plusieurs prix de journalisme scientifique, il est président de l'Association suisse du journalisme scientifique (www.science-journalisme), et délégué suisse à la Fédération mondiale de journalisme scientifique.

Voir ses publications sur www.olivierdessibourg.ch

MICHAEL SNYDER (au milieu)

Le professeur Michael Snyder est l'actuel directeur du Centre de génomique et de médecine personnalisée à la Stanford University School of Medicine, l'une des plus prestigieuses hautes écoles au monde. Formé au California Institute of Technology, et cofondateur de plusieurs sociétés (Protomatrix, Affomix, Excelix, Personalis), il a développé, dans son laboratoire, plusieurs technologies de génomique et de protéomique (étude des protéines). Parmi ses découvertes importantes : celle selon laquelle une portion du génome bien plus large qu'estimée jadis est transcrite en protéines pour faire fonctionner l'organisme. Il a enfin été le premier à combiner différentes technologies en «-omique» pour mener une étude longitudinale à long terme d'un patient: lui-même. Ce qui lui a permis de faire d'importantes découvertes concernant sa propre santé.

STYLIANOS ANTONARAKIS (à droite)

Le professeur Stylianos Antonarakis est le directeur du Département de médecine génétique et développement à l'Université de Genève et directeur de l'Institut iGE3 de Génétique et Génomique dans la même haute école. Il a mené ses études de médecine à l'Université d'Athènes et de Johns Hopkins (Maryland, États-Unis). Président émérite de la Human Genome Organization (HUGO), fortement impliquée dans le Projet génome humain, et de la European Society of Human Genetics, il est l'auteur de plus de 600 publications scientifiques. Ses travaux ont porté sur l'étude des causes de plusieurs maladies héréditaires, et surtout des gènes responsables de la trisomie 21. Il est l'instigateur, en 2011, de la Clinique du génome aux Hôpitaux universitaires de Genève, dont l'objectif est de faire bénéficier la population le plus largement possible des avancées en médecine génétique.

CHAPITRE 1

Le réel pouvoir des données
génétiques

Exome L'exome est le nom donné au regroupement de toutes les parties codantes (pour des protéines) dans le génome. Il s'agit de la partie du génome qui est la plus directement liée au phénotype de l'individu, c'est-à-dire ses traits observables, mais aussi à ses qualités structurelles et fonctionnelles. L'exome représente 1,2 à 1,5% du génome humain. L'analyse de l'exome peut être déterminante lorsqu'il s'agit d'identifier les raisons d'une pathologie.

Lorsque l'on évoque le séquençage du génome humain, et l'utilité qui en est faite en médecine ou pour la santé de chacun, de quoi parle-t-on très exactement ?

Stylianos Antonarakis Même en 2017, il reste relativement fastidieux de séquencer et lire l'entier du génome d'une personne, constitué par 3,2 milliards de paires de briques d'ADN, appelées bases. Dans le domaine médical clinique, nous nous intéressons surtout aux gènes, ainsi qu'à leur variabilité. Et plus particulièrement encore, on y scrute les portions qui codent pour des protéines, autrement dit qui font littéralement fonctionner notre organisme : cet ensemble de bribes d'ADN est appelé « **exome** », et c'est lui qui, la plupart du temps, fait l'objet du séquençage qui est utile aux cliniciens. À fin juin 2017, 3987 gènes susceptibles d'être porteurs de mutations ont déjà été identifiés et référencés, qui sont potentiellement liés à l'émergence de maladies. Ce sont ces gènes à partir desquels on peut nourrir un intérêt purement médical. Mais les connaissances continuent de s'accumuler. L'on découvre probablement chaque jour une nouvelle association entre un gène et une affection ; rien qu'en 2016, 320 ont été déterminées. On estime ainsi qu'il existe environ 7300 de ces maladies mendéliennes.

Michael Snyder Ces gènes mutés ne représentent au total que 0,3 % de l'entier du génome d'une personne, ce qui est très peu. Or on sait aussi que, dans le génome humain, un très grand nombre d'autres régions d'ADN dit non codant s'avèrent très importantes car elles régulent l'activité des parties codantes. Leur nombre varierait entre 20 000 et 32 000, mais l'interprétation de leur rôle reste très lacunaire. Plusieurs projets ont pour but de mieux décrypter ces séquences régulatrices ; c'est un domaine de recherche extrêmement actif.

Stylianos Antonarakis C'est vrai. Mais indépendamment de ce nouveau champ d'exploration très prometteur mais complexe, l'avènement du séquençage génétique et la détermination de ces variants génétiques ont déjà permis des avancées importantes dans le domaine du diagnostic.

Des exemples concrets ?

Michael Snyder À la Clinique du génome à Genève, nous recevons par exemple des enfants montrant des retards mentaux, mais n'ayant pas d'autre symptôme. Leurs parents ont fait effectuer un test médical après l'autre auprès de divers spécialistes, souvent sans résultat

probant. Mais avec un coût certain pour le système de santé... Une analyse génétique approfondie peut permettre d'identifier la cause génétique du problème (souvent une seule mutation) et ceci désormais dans environ 35 % des cas, contre 6 % il y a une décennie ! C'est un changement radical, qui va s'accroître. Les effets et conséquences sont multiples et immédiats. Il est d'abord possible d'identifier le risque héréditaire lié à l'affection monogénique éventuellement découverte. Ensuite, la maladie étant ciblée, la famille peut requérir les soutiens nécessaires auprès des assurances sociales. Surtout, la réponse trouvée met un terme à l'odyssée médicale que constitue la recherche d'un diagnostic pour une personne que l'on pressent avoir un problème. Enfin, pour certains – une minorité certes –, des actions thérapeutiques sont envisageables.

Michael Snyder En effet, dans un autre domaine que celui de la santé mentale, l'un des exemples les plus marquants reste celui de Nicholas Volker, aux États-Unis⁴. Cet enfant était en bonne santé jusqu'à l'âge de deux

ans, lorsqu'il commença à souffrir de multiples septicémies consécutives à différentes blessures, qui ont nécessité jusqu'à une centaine d'interventions chirurgicales. Certaines, dont une infection au cerveau, ont clairement mis sa vie en danger. En 2011, en séquençant son génome, les médecins sont parvenus à identifier, parmi des milliers, une mutation sur le gène XIAP, associée au fonctionnement du système immunitaire. Nicholas a reçu une greffe de moelle épinière et, depuis, se porte relativement bien. C'était là l'un des premiers patients à bénéficier de cette nouvelle médecine génomique.

Il reste que dans 65 % des autres cas, aucune action thérapeutique n'est possible. Quelles sont alors les incidences sur le patient, et sa famille ?

Stylianos Antonarakis Certains individus, mus par beaucoup d'énergie, créent des associations ou des fondations pour mieux faire connaître leur maladie, pour inciter des scientifiques à mieux l'étudier afin de trouver des thérapies, et pour qu'elle soit mieux considérée dans les plans de santé publique. Il faut souligner que la recherche d'un traitement ne peut survenir qu'après l'établissement d'un diagnostic. Prenez la mucoviscidose, une maladie

monogénique bien connue : le gène responsable a été identifié il y a une quinzaine d'années. Désormais, il existe un traitement pour sa forme la plus commune qui, sans être curatif, permet grandement d'augmenter l'espérance de vie. Cela prend parfois du temps, mais la recherche avance.

Michael Snyder Je vois une autre conséquence : même sans thérapie, la découverte de tous ces gènes liés à des maladies modifie aussi profondément la façon dont les couples ayant déjà un enfant porteur de mutations génétiques envisagent d'avoir d'autres enfants. Aussi fort qu'ils puissent l'aimer, beaucoup préfèrent ne pas devoir revivre la même situation. Ils se tournent alors vers une fécondation in vitro, qui permet d'implanter et faire fructifier un embryon pour lequel on a vérifié qu'il est dénué du défaut en question. Sans ces avancées génétiques, ces parents devraient s'en remettre au hasard.

Concernant les maladies monogéniques, telles que celles que vous ciblez en clinique, les cas sont rapidement clairs : un seul gène est la plupart du temps responsable d'une maladie. Ces affections restent rares, et ce ne sont pas elles qui font peser le plus grand poids sur la société. Dans l'élan de l'achèvement

du Projet génome humain (PGH) en 2003⁵, moult promesses ont été faites de considérer le génome comme une sorte de notice sur laquelle pourraient se lire toutes les affections dont risque de souffrir une personne un jour ou l'autre. On pénètre alors dans le champ des statistiques, déjà complexe en soi, et encore davantage lorsqu'il s'agit de le partager avec des patients. Ces études dites d'« association pangénomique » (ou *Genome-wide association studies*, GWAS, selon la terminologie anglaise plus connue) ont-elles porté les fruits escomptés ?

Michael Snyder L'idée de base de ces études GWAS est de considérer des groupes de milliers, voire dizaines ou centaines de milliers de personnes, et de déterminer quels variants génétiques souvent mineurs pourraient être corrélés avec l'apparition de telle ou telle maladie, par rapport à un groupe contrôle d'individus considérés comme sains. Si un ou deux gènes seulement sont concernés par des mutations, comme dans le cas du cancer du sein avec des variants sur les gènes BRCA1 ou BRCA2, qui peuvent à eux seuls augmenter très fortement le risque de maladie, la conclusion est facile à tirer. Or, très souvent, il n'y a

5 www.genome.gov/10001772/all-about-the--human-genome-project-hgp/

pas un seul gène muté prédisposant à souffrir d'une pathologie, Alzheimer, Parkinson ou le diabète par exemple, mais une myriade de variations sur plusieurs gènes, qui, combinées, induiraient ces maladies complexes. Il y aurait ainsi plus de 370 gènes candidats impliqués dans l'autisme, et plus de 200 dans la schizophrénie. Au final, il s'agit donc d'identifier puis de pondérer le rôle de chacun de ces facteurs de risques. Dès lors, c'est l'utilité de cette démarche pour la prédiction de l'émergence des maladies qui est controversée. Avec l'argument principal que les premières études du genre n'auraient pas été assez statistiquement représentatives, car impliquant trop peu de patients. C'est pour cela qu'elles ont déçu et n'ont eu que peu d'impact. Mais aujourd'hui, ce souci ne semble plus en être un, tant les GWAS impliquent un très grand nombre de sujets. Quoi qu'il en soit, me concernant, cela m'a été utile : il y a quelques années, le séquençage de mon génome m'a subtilement permis de détecter une grande susceptibilité à souffrir d'un diabète de type 2, alors qu'aucun antécédent dans ma famille n'était connu. Et quelques semaines plus tard, des analyses de mon métabolisme ont confirmé que je commençais à subir cette maladie. Ce qui m'a permis juste à temps de prendre des mesures adéquates,

Gènes BRCA1 et BRCA2 Les altérations du gène BRCA1 et du gène BRCA2 sont connues pour être responsables de formes héréditaires de cancer du sein, et sont aussi liées au cancer de l'ovaire : le risque de développer la maladie augmente de 40 à 85% chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1 et de 10 à 20% pour BRCA2.

en adaptant mon style de vie, mon alimentation pour mieux gérer mes ingestions de sucres, mes activités sportives. L'analyse génétique m'a donc fait gagner un temps précieux.

Il n'empêche : au contraire de symptômes médicaux bien établis, ce sont des risques statistiques de maladies, parfois larges et souvent combinés, donc toujours peu évidents à comprendre, que fournissent ces vastes études...

Michael Snyder Oui. Mais n'oubliez pas que même concernant les maladies monogéniques, le diagnostic est probabiliste ! La découverte d'un gène **BRCA1** muté chez une patiente en bonne santé est liée à 40 % à 85 % de (mal) chances pour elle de souffrir un jour d'un cancer du sein avant 70 ans, pas à 100 %. Pour d'autres affections, la valeur de risque qui vous sera annoncé peut être moindre. Or, si vous avez ne serait-ce que 8 % de chances d'avoir un cancer du côlon, ce peut être important de la savoir, afin d'entamer des examens plus poussés, plutôt que de l'ignorer, au risque de perdre des années durant lesquels un éventuel cancer peut se développer. En fait, les généticiens procèdent aujourd'hui de la même manière que les médecins de famille jadis qui, en cas de suspicion d'une maladie, tentaient

Phénotype Le phénotype définit l'ensemble des caractères observables chez un individu, issus de l'expression des gènes, mais aussi dûs à l'épigénétique.

de reconstruire un historique familial des antécédents médicaux, si ce n'est qu'au lieu d'interroger vos proches, ils se basent sur vos données génétiques héréditaires.

Stylianos Antonarakis Il n'y a rien d'inexact dans les statistiques utilisées dans les études GWAS, qui sont en réalité très rigoureuses. Ce qui a certes souvent un peu déçu, c'est l'impact mesuré de toutes les variations sur l'organisme final, autrement dit son **phénotype** (défini par toutes ses caractéristiques propres liées à l'expression des gènes), ainsi que sur les maladies dont celui-ci serait appelé souffrir. Avec pour conséquence l'impossibilité de traduire cette recherche de variants génétiques en des tests cliniques absolument robustes. Le problème est que certaines sociétés pharmaceutiques privées n'hésitent tout de même pas à franchir ce pas, et à capitaliser sur des différences génétiques parfois infimes qui, au-delà des chiffres pouvant indiquer une déviation de la norme, sont souvent vides de significations biologiques ou médicales. Par ailleurs, il est regrettable que la communauté scientífico-médicale mondiale ne parvienne justement pas à se mettre d'accord concernant les variants et facteurs de risques de maladies

Gène actionnable Est dit actionnable un gène dont on sait qu'il répond potentiellement à une action thérapeutique contre son activité (possiblement défailante).

complexes sur lesquels il faudrait focaliser des recherches plus détaillées, afin d'améliorer leur caractère prédictif.

Outre les examens effectués en clinique justement, des tests directement accessibles aux consommateurs (DTC), le plus souvent sur internet, ont été lancés par diverses sociétés privées, l'un des plus célèbres étant celui de la firme américaine 23andMe. En 2013, cette dernière a été priée par la Food and Drug Administration ou FDA, l'autorité de régulation des médicaments aux États-Unis, de retirer ses produits du marché. Avant que ceux-ci ne soient finalement à nouveau autorisés au printemps 2017⁶. Comment comprendre cette volte-face ? Plus généralement, quel est l'intérêt de ces tests DTC ?

Stylianos Antonarakis Il est variable. On vise là non pas les gens pour lesquels on tente d'établir un diagnostic, mais la catégorie de ceux qui sont encore en pleine santé mais curieux de leur santé future. Il faut considérer ces tests génétiques DTC selon deux angles d'analyse. Le premier est de savoir si les variants génétiques qu'ils recherchent sont « **actionnables** », ou non. Autrement dit, s'il est possible d'entreprendre

6

www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm551185.htm

Récessif (versus dominant) On dit d'un gène, donc d'un caractère héréditaire, qu'il est récessif s'il doit être absolument transmis (à travers le patrimoine génétique légué) à la fois par la mère et le père pour pouvoir se manifester chez leur descendance. À l'inverse, un gène est dominant s'il s'exprime de manière obligatoire d'une génération à l'autre, même si le caractère en question n'est porté que par un seul des chromosomes transmis par l'un des deux parents.

une action à supposer qu'une variation du gène examiné soit effectivement répertoriée. Les gènes BRCA1 ou BRCA2 le sont sans discussion car, si leur mutation est détectée, il est possible de procéder à une mastectomie ou une ovariectomie pour prévenir l'apparition d'un cancer du sein ou de l'ovaire. De même pour les variants pharmacogénétiques indiquant que, en cas de cancer, une chimiothérapie sera mieux supportée qu'une autre ; c'est là un des immenses domaines d'application à venir de la médecine de précision. Mais quid d'un gène prédisposant à souffrir des maladies de Parkinson ou Alzheimer, pour lesquels il n'y a actuellement aucun traitement ?

La seconde approche pour évaluer ces tests DTC, au-delà du caractère actionnable ou non des gènes analysés, est de considérer à quel point ils permettent de détecter des vecteurs génétiques **récessifs** de certaines maladies. En d'autres termes, des variants qui n'ont aucun impact sur un individu si ce dernier n'en porte qu'une version chromosomique, mais qui le rendent malade s'il hérite de la version mutée de chacun de ses parents. Aujourd'hui, on dénombre quelque 1800 de ces affections récessives. Et l'on estime que chacun d'entre nous porte peut-être une vingtaine de gènes

mutés qui y sont liés, sans que ceux-ci s'expriment. Mais connaître ces variants, à l'aide de ces tests DTC, peut être utile lorsque l'on pense à avoir des enfants.

Michael Snyder Pour la petite histoire, jadis, 23andMe a vu ses tests retirés du marché par la FDA car cette firme refusait de collaborer adéquatement avec l'autorité publique américaine. Or, tout le monde sait, aux États-Unis, qu'il faut travailler avec la FDA, ce qu'a désormais compris 23andMe. Cela dit, il est intéressant d'observer que très peu d'études ont été menées sur l'efficacité et l'utilité de ces tests DTC chez des individus sains. En juin 2017, nous avons publié les résultats d'une enquête⁷ effectuée auprès de 70 sujets, dont nous avons séquencé l'exome. Douze d'entre eux (soit 17%) avaient des variations sur des gènes actionnables; 60 présentaient des irrégularités de type non actionnable, même si 57 variants se trouvaient sur des gènes récessifs, donc n'avaient pas d'influence directe; et 21 affichaient un risque génétique accru de souffrir de la maladie d'Alzheimer. Ces chiffres, plus élevés que dans les études précédentes,

7

www.biorxiv.org/content/early/2017/06/18/151225

« Il est intéressant d'observer que très peu d'études ont été menées sur l'efficacité et l'utilité de ces tests vendus directement aux consommateurs (DTC) chez des individus sains. »

Épigénome et épigénétique L'épigénétique est la science qui étudie l'épigénome. L'épigénome caractérise toutes les modifications des caractères héréditaires qui ne sont pas dues à des altérations de la séquence d'ADN elle-même, mais peuvent tout de même être transmises lors des divisions cellulaires. L'épigénétique, au sujet de laquelle les recherches sont très récentes, correspond ainsi à l'ensemble des modulations de l'expression des gènes qui sont dues à notre comportement, à notre environnement, à notre nourriture.

Transcriptome Le transcriptome est l'ensemble de toutes les molécules d'ARN qui sont générées au sein de la cellule à partir de la molécule d'ADN. Son analyse permet d'identifier les gènes qui sont réellement actifs, et permet le repérage de certaines affections génétiques.

Protéome Le protéome est le nom attribué à l'ensemble des protéines qui sont synthétisées au sein d'une cellule par les gènes codants. C'est par le biais de ces protéines que la cellule contrôle son fonctionnement. Le protéome est d'une grande complexité, plus vaste que celle du génome, car certains gènes peuvent coder pour plusieurs protéines.

Métabolome Le métabolome est le nom donné à l'ensemble des métabolites qui se trouvent dans un échantillon biologique donné. Est appelé métabolite tout composé organique intermédiaire transformé par le métabolisme de l'organisme.

suggèrent que le séquençage de l'exome pourrait être encore beaucoup plus utile pour la gestion de la santé dans la population en général qu'estimé auparavant.

Depuis peu, les scientifiques estiment que décrypter le génome n'est pas suffisant pour faire des prédictions sur la santé. Il s'agit aussi de comprendre comment le génome est transcrit en molécules biochimiques (la « transcriptomique »), notamment en quelles protéines (la « protéomique »), ou encore quels sont les mécanismes lui étant extérieurs qui modulent son expression (l'« épigénomique »), mécanismes souvent influencés par l'environnement ou le régime alimentaire de chacun. Tout cela n'ajoute-t-il pas une couche non négligeable de complexité à la médecine génomique ?

Michael Snyder C'est indéniable. C'est là aussi un domaine en pleine expansion, mais qui n'est pour l'heure qu'à ses débuts. Personnellement, je mène depuis sept ans déjà de telles analyses sur moi-même, aussi exhaustives que possible (prises de mon sang hebdomadaires, séquençage de l'ADN, analyse récurrente de mes **épigénome**, **transcriptome**, **protéome** et **métabolome**). Nous tentons aussi de suivre de la même manière une centaine de personnes. Cela dit, aujourd'hui, pour faire des

prédictions médicales générales mais réelles et absolument utiles à l'aide de la génétique, personne ne sait exactement quelles sont les informations additionnelles dont il faut disposer indispensablement. Dans la recherche de traitements contre le cancer par exemple, les scientifiques réalisent qu'établir le transcriptome du patient, soit les processus par lequel les gènes fabriquent les protéines utiles à son organisme, s'avère d'un grand intérêt. L'idée est là de pister les molécules exprimées par les gènes mutés des cellules cancéreuses, qui varient eux-mêmes beaucoup, pour ensuite mieux attaquer ces dernières. C'est le cas dans certaines formes de leucémie par exemple.

Cette dichotomie concernant la médecine génomique, avec d'un côté la quête d'informations biologiques ou statistiques aussi riches, précises et parlantes que possibles, et de l'autre cet aveu qu'un grand nombre d'inconnues persistent dans la compréhension des mécanismes métaboliques, amène des interrogations générales : les scientifiques posent-ils actuellement les bonnes questions à la génétique ? Se trouve-t-on dans le bon paradigme ? Ne livre-t-on pas des promesses que, finalement, la génétique ne peut actuellement tenir ? Ne se focalise-t-on pas trop sur une vision centrée uniquement sur les données ?

« Les scientifiques posent-ils actuellement les bonnes questions à la génétique? Se trouve-t-on dans le bon paradigme? Ne livre-t-on pas des promesses que, finalement, la génétique ne peut actuellement tenir? Ne se focalise-t-on pas trop sur une vision centrée uniquement sur les données? »

Exposome Est défini comme exposome l'ensemble des expositions d'un organisme (durant sa vie entière, y compris fœtale) à des facteurs environnementaux externes non génétiques. C'est souvent sur sa base que se fonde désormais l'identification de risques sanitaires.

Stylianos Antonarakis Lorsque l'on évoque la recherche de causes à des maladies chez une personne, je n'en vois que deux possibles : d'une part son bagage génétique et ses variations, de l'autre son **exposome**, c'est-à-dire l'environnement. Je vous mets au défi d'envisager d'autres raisons. Dès lors, suivre à fond la piste génétique se justifie.

Michael Snyder La génétique n'est qu'une partie de l'équation de santé de chacun. Et pas la plus actionnable : faire de l'exercice, manger moins et mieux, resteront par exemple toujours des premières mesures efficaces à prendre. Cela dit, on peut considérer aussi la position intermédiaire, selon laquelle l'environnement (de vie, l'alimentation, l'activité physique) impacte l'épigénome d'un sujet, soit la manière dont le génome est activé ou non en fonction de facteurs externes à lui-même. Dès lors, il est possible de se mettre à mesurer une quantité de paramètres sur son propre organisme, ou dans son propre environnement, à l'aide d'une batterie d'objets et de capteurs connectés. Telles des montres qui permettent de recueillir moult informations lorsque vous faites du sport. Ou de simples dispositifs qui peuvent être installés sur des smartphones pour mesurer la composition du sang.

Les impacts de cette fantastique collecte de données peuvent être inédits : me concernant, c'est en observant que mon taux de glucose sanguin grimpait en flèche précisément lors de gros rhumes que, avec mon équipe, nous nous sommes mis à étudier un possible lien de cause à effet entre le déclenchement d'une infection virale et une affection commandée par les gènes, comme mon diabète. C'est là un exemple de ce à quoi peut aussi servir la médecine génomique : repenser la manière dont on peut faire de la recherche sur certaines maladies. Car – il ne faut pas l'oublier aujourd'hui – on en sait encore si peu, on ne cesse de faire de nouvelles découvertes. Si bien que la ligne entre la recherche fondamentale en médecine et la quête d'applications cliniques est encore floue : et franchement – si cette notion est bien comprise –, c'est une bonne chose.

CHAPITRE 2

Moi et mes données
biologiques : un héritage à
bien exploiter

Pourquoi faire séquencer son génome ?

Stylianos Antonarakis Pour savoir quelque chose sur soi-même qu'on ne savait pas avant. Me concernant, maintenant que je l'ai fait, je me sens différent. Même en tant que professionnel du domaine. Car autant un résultat positif peut être inquiétant, mais permet parfois d'agir médicalement, autant une information négative, autrement dit l'absence d'une mutation génétique traquée, place l'individu dans un autre état d'esprit, lui permet de se repositionner par rapport à lui-même.

Revenons justement à cette question liée à la découverte, dans le séquençage du génome d'une personne, de gènes « actionnables » ou non. Dans le second cas, le patient ne va-t-il pas se retrouver démuni devant une information au sujet de laquelle il ne peut pas agir ?

Stylianos Antonarakis D'abord, il faut souligner que le caractère « actionnable » d'un gène est soumis à diverses interprétations. D'aucuns diront que même s'il n'existe pas de traitement pour des maladies neurologiques comme Alzheimer, Parkinson ou Huntington, la mise au jour chez une personne de ses prédispositions génétiques est tout de même « actionnable », car

anticiper la survenue de ces affections lui permet par exemple de planifier au mieux sa fin de vie. Ainsi, l'Américain College of Medical Genetics (ACMG) a listé pour l'heure 59 gènes qui sont actionnables⁸, tandis que Geisinger, une société privée américaine proposant des systèmes de santé, considère que 79 le sont. D'autre part, si la détection de variants génétiques récessifs peut présenter une valeur moindre pour les représentants de groupes humains se mélangeant beaucoup, elle est très importante dans les peuples qui pratiquent la consanguinité : et cela concerne tout de même 35 % de la population mondiale ! Car il ne faut pas oublier que votre cousin germain partage un huitième de votre génome en moyenne. Aussi étonnante qu'elle puisse paraître à nos yeux, cette pratique de dépistage génétique généralisé est très bien acceptée dans certaines communautés, et cela même près de chez nous. En Grèce, en Italie, en Espagne ou à Chypre, il existe de tels programmes visant à repérer les maladies génétiques. C'est là un énorme chapitre qui a commencé à s'ouvrir dans l'histoire des sciences de la génétique, et qui gagnera en importance !

Michael Snyder Concernant la communication des résultats au patient, la situation diffère selon les régions. Aux États-Unis, le corps médical est enclin à lui livrer toutes les conclusions concernant les 59 gènes listés par l'ACMG, quand bien même le patient n'aurait consulté que pour une seule maladie.

Stylianos Antonarakis En Europe, il y a débat à ce sujet. La communication des résultats que l'on fait dépend de la gravité de la situation, et de la décision de la personne, à qui l'on demande avant le séquençage si elle veut être informée ou non de découvertes fortuites – c'est le « droit de ne pas savoir ». Nous avons souvent des discussions nourries avec nos éthiciens sur ce point. Cela dit, j'aimerais ajouter une remarque, concernant la vieille peur que les personnes découvrant qu'elles sont à risque pour une maladie viendraient souvent à commettre des actes insensés, comme s'ôter la vie : des études ont clairement montré qu'elle est infondée. L'un de nos collègues, à Boston, a suivi et interrogé des gens encore en pleine santé, mais ayant découvert qu'ils portaient une mutation génétique les rendant susceptibles de souffrir de la maladie de Huntington, qui s'avère terrible lorsque l'on vieillit. Il a montré qu'une période de déprime pouvait survenir

« La peur que les personnes découvrant qu'ils sont à risque pour une maladie viendraient souvent à commettre des actes insensés, comme s'ôter la vie, est infondée. »

après l'annonce des résultats génétiques, et durer environ trois mois, mais qu'ensuite, la vie retrouvait son cours normal chez la très grande majorité de ces patients.

Michael Snyder On me demande aussi souvent si ces tests DTC ne devraient pas même être interdits. Je suis d'avis que chacun a droit à connaître tout son génome. Dès lors, cela devrait aussi toujours être la décision du patient de vouloir savoir ou non s'il est porteur d'une mutation sur un gène non actionnable. Il est vrai que de très nombreux médecins, souvent généralistes, adoptent une position très paternaliste, estimant que leurs patients ne sont en aucun cas préparés à recevoir de telles informations souvent très complexes. C'est aussi ce que l'on m'a enseigné durant mes premières années de médecine. Je m'oppose catégoriquement à cette vision. On inculque aux médecins la maxime *Primum non nocere*, autrement dit « En premier lieu, tu ne nuiras point ». Certains estiment que communiquer des résultats génétiques est nuisible, tant un patient peut mal les interpréter. J'estime que ne pas l'informer sous le faux prétexte qu'il ne va pas comprendre n'est pas un argument suffisant, car en fait, agir ainsi est justement nuisible, si l'on prend en compte les gains que peut tout

de même apporter la médecine génomique. Les gens peuvent entendre et comprendre ces informations, et les conséquences potentielles pour leur santé de leur interprétation. Il faut avant tout rappeler que les tests DTC, par exemple, n'ont pas qu'un objectif récréatif et ludique, permettant par exemple d'identifier une lointaine origine géographique, mais qu'ils peuvent révéler des impacts personnels profonds. Il est donc crucial que l'annonce d'analyses génétiques ou la réception de résultats d'un test DTC soit accompagnée de conseils médicaux clairs et explicites.

Stylianos Antonarakis En Europe, les tests DTC sont régulés. En Suisse en particulier, la loi requiert que tout test génétique soit mené sur ordonnance d'un médecin, et que des conseils précédant et suivant le test soient délivrés. Cela dit, il demeure possible de commander de tels tests par Internet.

Michael Snyder Aux États-Unis, le séquençage du génome à but médical ne peut se faire sans la demande d'un médecin. Mais si vous vous adressez à des sociétés actives dans le domaine - comme Illumina ou Veritas -, elles vous obtiendront facilement l'aval d'un praticien, par sa signature. Les tests DTC sont en accès libre.

Une bonne communication entre praticiens et patients semble cruciale. Or, les premiers sont encore peu formés pour bien conseiller les seconds, qui soit se sont déjà informés en détail (sur internet notamment) au point d'en savoir autant voire plus que leur médecin, soit sont largement ignorants dans ce domaine...

Stylianos Antonarakis C'est là une question très difficile, tant la majorité des médecins ne sont pas familiers avec les risques, les aspects statistiques liés à la génétique. Il s'agit d'informer au mieux d'une part les médecins, à travers des programmes spécifiques et l'inclusion de ce domaine dans le cursus de formation médicale, d'autre part la population, à travers des médias qui ont de l'impact comme les réseaux sociaux. Je vois là un cercle vicieux : plus le nombre de génomes séquencés croît, plus il faut d'experts capables de les interpréter, de manière à assouvir aussi les besoins en informations d'une population de plus en plus attentive et curieuse sur ces sujets touchant à l'ADN, au génome, à la génétique. Néanmoins, si l'on doit expliquer par exemple les conséquences concernant le séquençage des fameux 59 variants génétiques actionnables listés aujourd'hui par l'ACMG, et qu'il faut 5 minutes par variants, cela induit des heures de conseils médicaux. Qui auront un coût,

« Plus le nombre de génomes
séquencés croît,
plus il faut d'experts capables
de les interpréter,
de manière à assouvir aussi
les besoins en informations
d'une population
de plus en plus attentive et
curieuse sur ces sujets
touchant à l'ADN, au génome,
à la génétique. »

celui-ci devenant peut-être plus important que le prix du test lui-même... C'est un réel souci en devenir.

Le public sera-t-il simplement capable ne serait-ce que d'entendre la formulation de ces risques, avant même de les comprendre? L'homme n'est pas ou n'a jamais été habitué à vivre uniquement en fonction de risques quantifiés, tant d'autres aspects, comme les émotions, peuvent entrer en jeu dans ses décisions. D'un point de vue anthropologique, que change cette nouvelle façon d'appréhender les maladies?

Stylios Antonarakis La question me surprend. Je ne suis pas certain que cela change énormément. Depuis toujours, on assène aux enfants des « Ne traverse pas la route n'importe où ». Ou des « Lave-toi les mains » : c'est une manière de minimiser le risque d'attraper une infection.

Michael Snyder L'adage dit que « la loterie est un impôt pour les gens qui sont ignares en mathématiques », c'est vrai. Et cette mécompréhension de ce qu'est une probabilité pourrait aussi se vérifier dans le domaine de la santé génétique. Or je pense aussi, à l'inverse, que l'on peut enseigner aux gens en termes simples ce qu'est un risque. Cela dit, bien délivrer des résultats négatifs quant à

la présence de mutations génétiques délétères est aussi un défi, car cela peut induire des comportements qui par la suite auront d'autres conséquences – se savoir ne pas être à risque de souffrir d'un diabète de type 2, donc se nourrir de manière totalement déraisonnable par exemple. Il s'agit simplement pour un médecin, même sans un bagage statistique énorme, de transmettre des résultats de façon responsable. Indiquer qu'un risque est « dix fois plus important » lorsqu'il passe de 0,1 % à 1 % n'est pas faux, mais peut-être terriblement trompeur car ces deux valeurs restent infimes. Cela dit, il est vrai que nombre de praticiens ne sont pas aguerris à cela. Ce qui n'est pas forcément une mauvaise chose : de même que tous les généralistes ne savent pas forcément comment lire les images médicales issues d'examens poussés, ils devront recourir à des spécialistes pour commenter les résultats du séquençage du génome de leurs patients.

Vous plaidez pour la création d'une nouvelle spécialisation ?

Michael Snyder **Absolument. Il y a de la place pour une armée de « conseillers en génétique », vers lesquels se retourneraient les généralistes.**

Stylianos Antonarakis Lorsque je séjournais à l'Université de Baltimore, mon professeur Victor McKusick, l'un des pionniers de la génétique médicale, avait pour habitude de dire que les généticiens ont enfin, avec le génome personnalisé, leur « organe » ou « système » à étudier, de même que les cardiologues ont le cœur et les neurologues le système nerveux. Un organe peut-être intangible ou invisible, mais qui se veut plus important que tous les autres.

En poussant ces réflexions, on se dit que le séquençage du génome personnalisé pourrait devenir obligatoire, voire remboursé par l'État. En termes de santé publique par exemple, faudra-t-il toujours respecter le droit de quelqu'un à ne pas vouloir savoir? Ne peut-on pas imaginer que prévenir une maladie sur la base d'informations génétiques coûterait moins cher au système de santé que de devoir la faire soigner ensuite?

Michael Snyder La question mérite largement d'être posée. En tant que personne d'obédience profondément libérale, je ne plaiderais pas pour un caractère obligatoire, mais pour que le séquençage soit hautement recommandé.

Stylianos Antonarakis Face à l'éclosion inéquilibrée de ces technologies sur les continents, une discussion se tient actuellement dans les couloirs des

institutions internationales liées à la santé, notamment à l'Organisation mondiale de la santé : la question est de savoir si le séquençage du génome devrait être un « droit de l'homme », au même titre que l'éducation par exemple. Une réponse positive à cette question induirait, selon les premières estimations très grossières, des coûts de l'ordre de plusieurs milliards de dollars. Le débat va se poursuivre ardemment.

Michael Snyder Je n'avais pas réfléchi à cette question sous cet angle jusque-là. Même si c'est un droit humain, le séquençage du génome doit-il se faire aux frais de l'État ? Je ne sais pas, cela semble très généreux... Si les technologies génétiques, notamment liées au séquençage, permettaient d'abaisser son prix en dessous de 100 dollars, ce serait envisageable. Mais tant qu'un séquençage doublé d'une interprétation propre et de réelle qualité coûte encore quelques milliers de dollars, j'en doute.

Faut-il comprendre que seuls les habitants les plus aisés de la planète pouvant se le permettre auront la possibilité de faire séquencer leur génome ?

Michael Snyder Comme avec toutes les nouvelles technologies, les riches y ont accès en premier. Je ne dis pas que c'est juste ou faux, simple-

ment que c'est la réalité. Et qu'elle n'est pas forcément à blâmer ou critiquer. Oui, procéder à un séquençage génétique de tumeurs, avec à la clé un traitement possiblement bien plus efficace, est pour l'heure une option onéreuse. Mais il faut souligner que, sur la durée, les patients fortunés ne paient que pour des solutions qui montrent leur efficacité. Dès lors, faire payer de la poche de particuliers une technologie nouvelle et chère, mais efficace, permet ensuite de la rendre accessible à tout un chacun. C'est exactement ce qui s'est passé avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM). C'est aussi le destin du séquençage génétique qui, à terme je l'espère, va faire partie des tests médicaux standards, au même titre qu'une prise de sang ou d'urine.

L'introduction de tests génétiques de routine chez des bébés encore en gestation, afin de dépister des affections précises, existe déjà, non sans débat. (Faire) réaliser un séquençage génétique prénatal complet du fœtus, comme d'aucuns l'envisagent, ne va-t-il pas augmenter encore davantage les risques d'eugénisme dans nos sociétés ?

Michael Snyder Il existe en effet déjà une trentaine de tests génétiques permettant de déterminer la susceptibilité de l'enfant à naître de souffrir

d'une maladie, mais ces informations sont très spécifiques. Faire réaliser le séquençage du génome complet avant la naissance est controversé, car cela pourrait fortement conditionner les comportements des parents envers leur enfant, et par exemple les rendre surprotecteurs suivant que celui-ci ait dans son génome des variants génétiques aux effets inconnus et pour lesquels le risque de maladie est mal cerné. Voire, plus basiquement, suivant que l'enfant ait telle ou telle caractéristique physique (sexe, couleur des yeux ou des cheveux, etc.) – même si, à part le sexe, ces traits restent pour l'heure difficile à prédire avec certitude. Or, avec l'amélioration de la technologie, ce pouvoir prédictif ne peut que s'améliorer. Il est donc difficile de trancher car, en même temps, il y a des premiers bénéfices à tirer d'un séquençage complet. Reprenons le cas de Nicholas Volker, chez qui séquencer le génome a permis, après des années d'errance diagnostique, de cibler une affection immunitaire : la possibilité, chez un enfant chez qui l'on peine à identifier une maladie, de le faire rapidement grâce à son génome déjà séquencé, est indubitablement un avantage. De même, savoir très tôt qu'un enfant souffre d'une forme d'autisme peut favoriser grandement son accompagnement durant son développement.

Ma position est donc que, si un séquençage génétique prénatal complet est réalisé, il doit clairement être utilisé par les parents et les médecins pour identifier les éventuelles maladies qui peuvent être traitées dès sa naissance. Pour le reste, les informations contenues dans le génome de l'enfant ne doivent pas être accessibles simplement à souhait, mais uniquement si une nécessité médicale l'impose. Et de manière générale, l'enfant possède implicitement ses données, et peut en disposer à sa guise dès sa majorité.

Stylios Antonarakis Je suis d'accord. Il n'en reste pas moins que toutes ces questions se poseront avec d'autant plus d'acuité lorsque des parents, sachant l'un de leurs enfants affecté par une maladie génétique, auront la possibilité de savoir si ses éventuels frères et sœurs seront également porteurs des variants génétiques concernés, avec l'opportunité alors de leur transmettre cette information dont eux pourront faire utilité, mais au risque aussi de les considérer différemment.

Michael Snyder Selon moi, dans ce cas, ce serait presque criminel de laisser les autres enfants dans l'ignorance. À titre d'exemple : nous avons trouvé chez un patient masculin

« Si un séquençage génétique prénatal complet est réalisé, il doit être utilisé par les parents et les médecins pour identifier les éventuelles maladies qui peuvent être traitées dès la naissance. Pour le reste, les informations contenues dans le génome de l'enfant doivent être accessibles uniquement si une nécessité médicale l'impose. »

la mutation BRCA1. Certes les chances que cet homme ait un cancer du sein demeurent faibles. Mais il a des sœurs. Doit-il le leur dire? Et que doit-il leur dire? Tout de go qu'il est porteur de la mutation en question? Même sans savoir si ces dernières souhaitaient le savoir ou non? Dans la moitié des cas de ce genre, c'est ce qui arrive. On en revient alors aux questions de communication: un bon conseiller en génétique devrait indiquer aux sœurs que leur frère a fait faire le test pour BRCA1 sur son génome, sans indiquer forcément le résultat, et qu'ensuite la décision de s'y soumettre aussi, ou non, leur appartient.

Mais le fait de devoir répondre à cette question n'est-il pas déjà trop lourd à porter?

Michael Snyder Peut-être. Mais c'est pour cette raison qu'il est d'autant plus important de bien informer le public sur cette thématique, pour le préparer. Nous allons toutes et tous devoir répondre à cette question à un moment ou un autre de notre vie, car un proche, un cousin, va faire un test génétique, nous renvoyant aussitôt à nos propres décisions. C'est inévitable. Ignorer ce débat ne va rien y changer.

Vous avez évoqué la question de la propriété des données génétiques, qui s'appliquerait à toute personne

majeure. Mais, une fois que le génome a été séquencé par une grande société privée idoine, de qui est-il la propriété? Il n'est plus un secret que ces firmes vendent leurs tests génétiques non pas uniquement pour ce qu'ils sont, mais aussi pour collecter des quantités de données biologiques personnalisées, qu'elles peuvent ensuite revendre très cher, à des sociétés pharmaceutiques par exemple?

Stylianos Antonarakis Selon moi, il est clair et évident que chaque personne faisant ces tests devrait rester possesseur de son ADN, de son génome, même anonymisé, et devrait pouvoir en décider la destinée.

Michael Snyder Je souscris entièrement. 23andMe par exemple vous donne la possibilité d'accepter ou non qu'elle partage vos données. Pour vérifier, j'ai indiqué, dans le formulaire accompagnant le séquençage de mon génome, que je n'étais pas d'accord. J'ai pu constater que cela avait été respecté. De toute manière, comme 80% de ses clients ne voient pas de problème à cette question, 23andMe dispose d'assez d'informations pour ne pas avoir vraiment besoin des miennes en sus. Cela dit, le modèle industriel que vous décrivez est correct.

Biobanques Les biobanques sont de vastes structures collectant, conservant et permettant l'analyse d'échantillons biologiques de toutes sortes (génomique, tissus, fluides, etc.) d'un très grand nombre d'individus ; elles servent ainsi à la recherche scientifique.

Comment faire respecter ce principe de propriété, même si ou surtout lorsque les génomes ont été anonymisés? Il a été démontré que si un même génome était hébergé dans trois ou quatre **biobanques** dont les contenus se voyaient croisés, identifier la personne qui le porte était la plupart du temps une sinécure pour des hackers...

Stylianos Antonarakis Est-ce là une question scientifique? Ou légale? Dans le second cas, j'estime qu'elle nous dépasse, nous scientifiques.

Faut-il dès lors protéger les données? Ou alors plutôt les personnes qui en sont les sources?

Michael Snyder De ce que je sais, la seule entité qui n'ait jamais été hackée est le site d'Amazon, la société de commerce en ligne. Toutes les autres banques de données au monde l'ont été. Comme vous le sous-entendez, il faut donc assumer que vos propres données, également génétiques, pourront être hackées tôt ou tard. Comment? C'est hors de mes compétences. En fait, votre question implique que ces informations, si elles venaient à fuiter, pourraient ensuite être utilisées contre vous, par les sociétés d'assurance par exemple. C'est alors, à mon avis, au gouvernement de chaque pays d'intervenir, dont le rôle est de

réaliser ce que les gens ne peuvent pas forcément assurer eux-mêmes. En l'occurrence, avoir accès à un minimum de soins et de soutien lorsqu'une situation de handicap liée à des causes génétiques est repérée. Dès lors, l'État devrait garantir absolument une protection des personnes contre la discrimination génétique que pourraient opérer des compagnies d'assurances de base, ou des employeurs.

Stylios Antonarakis C'est le cas en Suisse aujourd'hui.

Michael Snyder Pour ce qui est des assurances complémentaires, ou des assurances-vie par exemple, je n'ai pas d'opinion claire. Certaines personnes penseront que les conséquences sont terribles. J'estime de mon côté qu'il reste préférable de pouvoir déceler un risque quelconque et tenter d'entreprendre des actions pour l'amoindrir – peu importe à ce stade les coûts et qui paie – que de ne pas savoir. Qui plus est, les assurances-vie par exemple sont déjà stratifiées en fonction du fait que vous soyez fumeur, conducteur de voiture, etc.

Stylios Antonarakis On peut pousser le raisonnement à l'absurde. Avec les progrès de la médecine, de plus en plus de gens vont atteindre un

« L'État devrait garantir absolument une protection des personnes contre la discrimination génétique que pourraient opérer des compagnies d'assurances de base, ou des employeurs. »

très grand âge avant de décéder. Or, comme nous avons tous des mutations qui nous protègent ou contribuent à des maladies, le risque moyen dans la population entière s'y dilue aux yeux des assurances; seule une absence totale de tous les variants génétiques pathogènes connus pourrait inciter ces dernières à accorder de meilleures assurances à une personne. Cela dit, comme aujourd'hui l'on ne peut déceler que quelques mutations néfastes, on peut – c'est vrai – identifier des gens avec un risque élevé pour une maladie. Mais à nouveau, lorsque nous aurons des tests pour tous les variants génétiques, nous retrouverons l'argument du risque moyen évoqué ci-dessus.

Michael Snyder Autrement dit, de manière générale, à part les affections génétiques évidentes ainsi que les maladies chroniques bien identifiées, les sociétés d'assurances attendent encore avant de prendre en compte le risque de problèmes pour la santé liés au séquençage fin du génome.

On a beaucoup évoqué la nécessité de mieux informer le public à la signification médico-scientifique des données personnalisées. Il apparaît aussi souvent que les patients, riches des informations glanées sur eux-mêmes ainsi qu'auprès de diverses sources

(littérature, internet, réseaux sociaux, etc.) sont appelés à davantage prendre leur santé en main. Au-delà de ces aspects directs, ne s'agirait-il pas aussi d'encourager dans la population le développement d'un esprit plus critique envers les rouages cachés, économiques surtout, de l'industrie naissante qui définit la médecine personnalisée ?

Stylianos Antonarakis Je n'en suis pas certain. Lorsque vous achetez une voiture, ambitionnez-vous de tout savoir sur sa fabrication, l'origine de ses composants, et les tenants et aboutissants économiques du secteur automobile ?

En 2016, l'affaire de tromperie sur les émissions de gaz d'échappement, mise en place par les fabricants allemands de voitures fonctionnant au diesel, a pourtant montré que le public n'acceptait pas qu'on le mène en bateau...

Stylianos Antonarakis Ces constructeurs ont été sanctionnés selon des lois. De même, tous les comportements considérés comme hors-norme font l'objet d'enquête de police, puis de décisions de justice. J'estime que demander au public de s'immiscer complètement dans les réglementations complexes de l'économie de la génétique peut être contre-productif.

Michael Snyder De mon côté, je pense que chaque personne faisant séquencer son génome a la responsabilité de savoir si, pourquoi et dans quelles circonstances elle est d'accord de partager ses données ou pas. Et que c'est à elle seule que revient cette décision. Cela s'avérera certes compliqué dans un domaine industriel en pleine expansion. Mais rien n'empêche ces mêmes personnes d'agir pleinement comme des consommateurs, en comparant les offres, en partant en quête de plusieurs avis concomitants.

CHAPITRE 3

Vers un diagnostic en
continu, et une
médecine préventive

Mesurer en permanence ses paramètres corporels, faire séquencer son génome pour identifier les possibles maladies à venir, adapter son interprétation en fonction des corrélations entre variants et affections régulièrement mis au jour par la recherche : l'acte de diagnostic, aujourd'hui ponctuel lorsque l'on va chez le médecin, va devenir continu, faisant de chaque personne saine un patient en devenir. Comment vivre ce changement de paradigme ?

Michael Snyder Pas si différemment que ce que vous vivez aujourd'hui. Avec quelle fréquence vous rendez-vous aujourd'hui chez le médecin si vous êtes en bonne santé ? Aux États-Unis, la moyenne est tous les deux ans. Or, ce chiffre a été fixé totalement arbitrairement... En irait-il de même avec le génome ? Avec quelle fréquence devra-t-on procéder à une réinterprétation d'un séquençage personnel en fonction des nouvelles découvertes en génétique ? C'est extrêmement difficile à estimer aujourd'hui. C'est pour cela que, pour poser un diagnostic, comme je l'ai déjà expliqué, les médecins considèrent très souvent les données génétiques aujourd'hui au même titre qu'ils analysaient les antécédents familiaux naguère. Souvent, la première démarche ne fait que confirmer la seconde. Nous venons de traiter le cas d'un homme de 61 ans ayant

souffert d'une attaque cardiaque, et dont on venait d'achever le séquençage du génome. Nous avons appris que son oncle était décédé du même mal dans les années 1950, indiquant des précédents familiaux. Or, le repérage dans son patrimoine génétique d'un variant le prédisposant à des déficiences cardiaques a permis de complètement cerner ce dont il souffrait. Le patient est en vie et actuellement sous médicaments. Ce genre de double vérification sera bien sûr de plus en plus fréquent. Mais se baser uniquement sur la réinterprétation, dans un génome séquencé, de l'importance du risque de variants connus ou inédits pour régulièrement affiner un potentiel diagnostic n'est pas encore à l'ordre du jour. La raison principale est que les bases de données existantes qui devraient servir à rendre faisable cette réinterprétation ne sont pour l'instant pas assez riches, précises, propres et utilisables.

Mais lorsqu'elles le seront, leur contenu pourra être passé au crible par des algorithmes qui auront pour tâche de faire apparaître des corrélations de plus en plus nettes entre la présence de variants génétiques et l'émergence d'un souci de santé. C'est cet objectif qu'ont en tête les géants de l'internet, comme Google ou Apple, qui collectent ce même genre de

données de leur côté. Et qui, eux, disposent d'immenses capacités informatiques pour traiter ces montagnes d'informations. Car ces examens seront d'autant plus précis que les statistiques seront meilleures. Autrement dit que le nombre de génomes séquencés qui seront inclus dans ces biobanques sera important. Actuellement, il en existe dans le monde environ un million, mais tous ne sont pas d'excellente qualité, et encore moins publics donc accessibles. L'objectif est alors non seulement de disposer des génomes séquencés, mais aussi des informations correspondantes sur le phénotype dans des dossiers médicaux complets. Là aussi les progrès sont fulgurants, avec divers projets de grande envergure lancés à travers la planète.

Lorsque ce palier d'automatisation sera atteint, il n'est pas déraisonnable d'envisager que la réinterprétation de votre propre génome sera faite mois après mois, ou peut-être finalement en continu. Et que – pour prendre une image –, un petit drapeau jaune se lèvera quelque part (sous forme de mail par exemple), pour vous indiquer que le rôle et/ou le risque d'un variant génétique a pu être précisé. De quoi vous inciter à prendre rendez-vous avec votre conseiller en génétique pour faire le point.

« Il n'est pas déraisonnable
d'envisager que la
réinterprétation de votre propre
génomme sera faite
mois après mois, ou peut-être
finalement en continu. »

Stylianos Antonarakis C'est à ce stade que le rôle des médecins généralistes va aussi profondément se modifier.

Michael Snyder Celui-ci ne consistera plus forcément à poser un diagnostic ou à prescrire des actions pour remédier à des problèmes, mais avant tout de coordonner la mise en place d'une éventuelle thérapie, et avant cela de mettre en place avec le patient des stratégies pour prévenir l'apparition des affections. Patient qui deviendra alors vraiment acteur à part entière de sa santé.

Comment s'imaginer vivre dans un monde où, chaque matin, on angoissera peut-être de voir un nouveau petit drapeau jaune s'être levé, indiquant un nouveau risque de maladie possible ?

Stylianos Antonarakis De la même manière, par exemple, que certains sont curieux de découvrir, chaque jour, ce qu'il advient de leurs actions en bourse... : ils agiront pragmatiquement en fonction de ce qui se passe. De manière très résumée, il y aura deux manières d'affronter cette question. La première, pour les moins hypocondriaques, consistera à accepter de recevoir chaque nouvelle information en toute connaissance de cause, autrement dit en

« Comment s’imaginer vivre
dans un monde où,
chaque matin, on angoissera
peut-être de voir un nouveau
petit drapeau jaune s’être levé,
indiquant un nouveau
risque de maladie possible ? »

sachant vraiment ce que telle ou telle nouvelle interprétation signifie, du point de vue du risque de survenue d'une maladie notamment. La seconde façon est moins radicale : dès que serait atteint, par rapport aux savoirs précédents, un certain pourcentage de nouvelles connaissances utiles pour la médecine clinique (20% ou 30% par exemple), ces avancées seraient communiquées au patient s'il le souhaite. Cette démarche prendrait en compte – il faut le souligner – de nouvelles pratiques médicales uniquement, pratiques qui sont extrêmement bien régulées, selon des critères précis.

Michael Snyder À nouveau, cette stratégie n'est pas sans coûter de l'argent. Un aspect qu'il ne faut évidemment pas sous-estimer. Mais l'inclure dans le plan de santé de chaque individu paraît naturel.

Stylios Antonarakis Tout cela sachant que – et c'est une autre manière de relativiser les craintes existentielles que pourrait soulever votre question – la lecture du génome telle qu'elle est menée actuellement sera, dans quelques années ou dizaines d'années, considérée comme médiocre : aujourd'hui, nous ne séquençons que d'infimes bribes du génome à la fois. Lorsque l'on pourra le faire

sur de beaucoup plus longs brins, lorsque l'on pourra appliquer massivement les techniques d'assemblage *de novo* pour reconstruire le génome lu, bref lorsque le séquençage sera encore beaucoup plus perfectionné qu'actuellement grâce aux progrès dans la technologie, il sera possible de dresser de chacun un portrait génétique, et donc médical, largement plus minutieux. Pour réutiliser l'image de la voiture évoquée auparavant: de la même façon que vous changez régulièrement de véhicule parce qu'elle tombe trop souvent en panne, il vous faudra peut-être effectuer régulièrement un nouveau séquençage de votre génome.

Michael Snyder En espérant que ce ne soit pas à cause d'une défaillance de ce dernier...

La production de quantité de données génétiques va – entend-on – profondément bouleverser la pratique de la médecine, actuellement basée sur les preuves (on parle d'*evidence based medicine* en anglais): cette dernière repose en effet sur des résultats acquis à partir d'une large homogénéité statistique. Tandis que la médecine personnalisée tire profit d'une grande hétérogénéité statistique, parce qu'elle mise par exemple sur une grande variabilité des réponses individuelles aux traitements. Comment surmonter cet apparent paradoxe?

Michael Snyder J'admets clairement que ce problème existe. Je mise beaucoup sur la médecine personnalisée. Mais pour la pratiquer, il faut aussi une base de référence, à partir de laquelle on peut traquer les disparités. Dès lors, il est nécessaire de recueillir des quantités d'informations tant d'abord sur des populations de sujets sains – et c'est là aussi que toutes les données recueillies par les gens eux-mêmes sur leurs paramètres de santé personnels sont utiles – qu'ensuite sur des personnes malades. Cela permet de diagnostiquer une pathologie de manière générale. Peut alors s'y appliquer un traitement souvent à large spectre. C'est un premier pas. Mais dans le cas du cancer par exemple, les tumeurs peuvent avoir des caractéristiques très variables, tant chaque organisme est différent. C'est alors que se déploie la médecine personnalisée : des tests diagnostic dits « compagnons » permettent d'identifier, chez chaque patient, des marqueurs (ou paramètres) biologiques, biochimiques ou génétiques prédictifs indiquant sa susceptibilité à bénéficier au mieux d'un médicament particulier.

Stylianos Antonarakis Une démarche sur-mesure que l'on nomme parfois « théranostique », contraction de « thérapie » et « diagnostique ».

« Il est nécessaire de recueillir
des quantités
d'informations tant d'abord
sur des populations de sujets
sains qu'ensuite sur
des personnes malades. »

Biomarqueurs Selon l'Inserm français, un biomarqueur est une molécule (enzyme, hormone, métabolite...), voire un type de cellule, dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines signale un événement ou un statut physiologique particulier.

Depuis quelques années, pour certains cancers comme celui du sein ou du poumon, elle permet d'obtenir un taux de réussite assez élevé, qui permet aux patients de gagner plusieurs mois voire années de vie.

Michael Snyder **Est-ce un succès ?** Tout cela dépend évidemment de votre définition du succès. Car la plupart du temps, le cancer finit par réapparaître. Il existe toujours des cellules tumorales qui ont muté génétiquement et échappent au traitement. La démarche consiste alors à tenter d'autres médicaments, à combiner d'autres statistiques médicales, pour retarder encore le développement de la maladie. Si besoin en pistant d'autres **biomarqueurs**. Or, toute la difficulté réside dans la nécessité de démontrer cliniquement la validité de chacun de ces tests compagnons pour chaque biomarqueur, autrement dit de prouver que pour un traitement donné, les porteurs du marqueur en question seront bien réceptifs à la molécule pharmacologique choisie, tandis que ceux qui en sont dépourvus n'auront aucune utilité à prendre le même médicament. C'est là à nouveau, dans ces études de démonstration clinique, qu'il s'agit d'obtenir des statistiques aussi vastes et probantes que possible. Cela dit, tout ce domaine est

en pleine expansion et va encore exploser ces prochaines années dans le domaine de l'oncologie ; il est utile de rappeler qu'aux États-Unis, environ 40% de la population va développer un cancer⁹.

Il s'agit là de médecine prédictive. Un autre champ d'exploration basé sur la génétique est donc celui de la médecine dite « préventive ». Une médecine qui doit permettre à ceux qui s'y soumettent de vivre plus longtemps. L'un des pionniers de la génétique, Craig Venter, qui a largement contribué au succès du Projet Génome Humain, a d'ailleurs lancé Human Longevity Inc. (HLI), une société qui a notamment pour objectif de déterminer les biomarqueurs étant le signe d'une grande longévité chez l'homme. Quelle importance accorder à cette évolution ?

Michael Snyder Actuellement, HLI base surtout son modèle d'affaire sur un vaste check-up de votre organisme, qui contient le séquençage de votre génome, mais aussi par exemple une analyse complète de votre corps par IRM. Le résultat délivré au client est un rapport incluant des conseils sur les actes médicaux à entreprendre en fonction de la survenue possible de certaines maladies avant que celles-ci soient

symptomatiques, autant que des recommandations de changements de style de vie tenant compte du génome. En fait, le caractère de cette démarche est autant prédictif que préventif. Mais à terme, oui, le but ultime serait aussi de trouver des biomarqueurs de longévité. Encore que, à nouveau, lorsque l'on évoque la vieillesse et les manières de s'assurer qu'elle dure le plus longtemps possible, il n'y a évidemment pas que la génétique qui entre en compte. On sait par exemple que simplement le maintien de liens sociaux ou l'environnement de vie, et bien sûr aussi le régime alimentaire, tiennent une extrême importance. Aujourd'hui, on ne connaît toutefois encore aucune signature moléculaire qui serait une clé pour vivre longtemps.

Stylianos Antonarakis Une des questions non encore résolues, mais qui pourrait le devenir grâce à ce genre d'initiatives, basées sur de larges bases de données – en l'occurrence environ 20 000 personnes en train de bien vieillir –, est la suivante : quelles sont les variations génétiques qui, malgré leur existence, n'induisent pas l'apparition d'une maladie ? Et seraient donc peut-être autant de signes annonçant un troisième voire un quatrième âge vécu en santé. Pour y parvenir, il faut à nouveau une

immense quantité de données provenant de dizaines voire de centaines de milliers de sujets, idéalement sur plusieurs continents, et reliées à leurs dossiers médicaux. Mais cela permettra d'encore mieux préciser les mutations génétiques qui sont effectivement délétères. En ce sens, ce que fait HLI n'est que le premier pas d'une vision très large.

Michael Snyder Je suis absolument convaincu que tous les éléments déjà existants de cette médecine préventive feront partie des dispositions médicales standards de chaque individu. À terme, comme nous l'avons évoqué, je pense même que chaque bébé aura son génome séquencé avant même de voir le jour. Ce d'autant que les coûts de toutes ces technologies ne cessent de baisser. À l'avenir, en plus du génome, j'imagine même des sortes de capteurs qui pourront être insérés sous la peau dès la naissance, et seront capables de mesurer en continu divers paramètres vitaux pour affiner tout diagnostic, voire administrer des traitements, à l'image des petites pompes à insuline que les patients diabétiques peuvent porter en permanence.

La question des coûts fait débat : alors que le prix des diagnostics et des traitements est bien quantifiable,

« À l'avenir, en plus du génome, j'imagine même des sortes de capteurs qui pourront être insérés sous la peau dès la naissance, et seront capables de mesurer en continu divers paramètres vitaux pour affiner tout diagnostic, voire administrer des traitements. »

il s'avère très difficile d'estimer combien les solutions promises par cette médecine préventive coûteront, ou au contraire permettront d'économiser.

Stylianos Antonarakis Peu d'études longitudinales ont été menées pour étayer cette discussion. Nous ne parlons pas ici de test de dépistage simple, comme les mammographies ou la recherche d'un cancer de la prostate à travers une protéine spécifique. Mais il est raisonnable de penser que, dans le domaine du cancer par exemple, des économies seront possibles à travers le fait de ne pas donner des médicaments extrêmement chers (plusieurs dizaines de milliers de francs) à des patients qui n'y répondront de toute façon pas. De même, savoir que l'on est à risque pour une maladie cardiovasculaire permettra de prendre les mesures adéquates pour éviter un infarctus, dont le traitement des séquelles peut s'avérer, lui, très onéreux.

Michael Snyder Concernant les affections génétiques pour l'instant incurables : des estimations ont porté à quelque cinq millions de dollars les coûts de suivi et de traitement au cas où la maladie se déclencherait. Quel pourcentage de ce montant pourrait être économisé par le biais d'actions basées sur les résultats

généétiques? Je ne sais pas. Par contre, des économies pourront être réalisées si l'on considère à quel point de nombreuses étapes de l'errance diagnostique peuvent être évitées grâce à la génétique. Surtout, je considère que le fait de connaître mieux et plus tôt les rouages de sa propre santé, et pouvoir agir en conséquence, est sans prix. J'estime même que les compagnies d'assurances devraient payer à chacun le séquençage de son génome pour que chacun puisse ensuite vraiment prendre sa santé en charge. Quoi qu'il en soit, l'avènement d'une médecine basée sur la prévention nécessitera un profond changement de culture, tant au niveau de l'administration de la santé que sur le plan individuel.

Justement, si l'on observe par exemple les recommandations simples qui sont faites aux personnes obèses pour améliorer leur santé – bouger plus, manger mieux, etc. –, elles sont rarement suivies de manière efficace. Pourquoi en irait-il autrement avec les conseils basés sur le profil génétique?

Michael Snyder Parce qu'il y a une dimension supplémentaire liée à l'ADN, au génome. Une signification peut-être plus profonde, intime, le sentiment d'un impact possiblement plus élevé. Autant d'aspects, certes plus abstraits

que ceux bien tangibles liés à l'obésité, qui nous rendent plus enclins à entamer des démarches de changement. Cela dit, au final, ces décisions resteront toujours personnelles. Par exemple, même en se sachant à risque de diabète, de manger des mets sucrés, parce que cet acte s'avère de loin préférable à la considération des effets de la maladie. On ne peut rien faire contre cela. En réalité, ce domaine a été jusque-là peu étudié, car la génétique demeure encore une science émergente. Mais de premières observations sur nos propres patients indiquent que les gens qui connaissent mieux leur histoire familiale, d'autant plus à travers la génétique, prennent davantage de mesures envers eux-mêmes, fussent-elles modestes.

Conclusion

« Tout bien portant est un malade qui s'ignore », écrit en 1923 Jules Romains dans *Knock ou le triomphe de la médecine*. Près d'un siècle plus tard, cette formule n'est-elle pas parfaite pour décrire la médecine personnalisée ?

Michael Snyder L'un de mes collègues de laboratoire ne veut plus entendre parler de personnes « bien portantes », tant il est blasé de séquencer leur génome. Il préfère dire que ces personnes sont « dans la moyenne des risques ». . . Car en réalité, que veut dire bien portant ? Aucun de nous ne l'est réellement, nous avons tous nos prédispositions à souffrir de maladies. Tout dépend ensuite de la façon dont chacun devient le manager de sa propre santé.

Stylianos Antonarakis C'est intéressant : on m'a souvent demandé si la médecine personnalisée était le triomphe ultime de la médecine. Or tous les vingt à quarante ans, on assiste à un triomphe, de la découverte des bactéries et des virus à la mise au point des antibiotiques et des vaccins, aux avancées chirurgicales, etc. . . La médecine personnalisée est un jalon supplémentaire important dans l'histoire de la médecine, mais pas son apothéose. Scientifiquement, il faut à nouveau souligner que le

plus grand défi restera, pour ces prochaines années, d'assigner un degré de pathogénicité aux variants génétiques découverts, et cela sur l'entier du génome, pas seulement sur sa partie codante : les gènes. Il faut pour cela d'immenses biobanques de génomes séquencés, enrichies également des phénotypes et des dossiers médicaux des patients correspondants. Nous n'y sommes pas encore, mais l'utilité médicale de cette démarche est indéniable.

Après avoir donné l'espoir de combler le fossé entre une médecine devenue de plus en plus technique et sa version plus humaniste, la médecine personnalisée – à travers la vision statistique, moléculaire, probabiliste, référencée que vous en livrez – ne va-t-elle pas au contraire creuser ce gouffre encore davantage, augmentant ainsi l'appréhension à son égard ? Le patient ne va-t-il pas être simplement réduit à son génome ? En 2002, le philosophe Didier Sicard ne disait-il pas déjà que « plus la présence de la médecine repose sur la technique, plus le sujet auquel elle s'adresse est une fiction » ?

Stylianos Antonarakis J'argumenterais le contraire. Lorsque l'on évoque des variations, des mutations, des risques individualisés, on parle d'un seul individu, d'une interaction extrêmement personnalisée entre le patient et son ou

Microbiome et microbiote On appelle microbiome l'aire de vie du microbiote, qui définit lui l'ensemble des espèces microbiennes (bactéries essentiellement) qui colonisent un organisme animal, que ce soit dans ses parties génitales, dans ses intestins, sur sa peau ou dans sa cavité buccale. Chez l'homme, leur nombre dépasse probablement d'un facteur 10 celui des cellules constituant l'organisme. Le microbiote humain, encore très mal connu, fait l'objet de recherches nourries, depuis qu'il a été observé qu'il pouvait avoir maints effets sur la santé de son hôte.

ses médecins, et des démarches très personnelles qu'il va entreprendre pour se soigner. À mon avis, la médecine personnalisée va justement remettre l'individu au milieu des préoccupations médicales.

Michael Snyder Je vois les choses d'une façon plus large. Tout d'abord, le génome ne constitue qu'une frange des données que l'on va collecter autour de chaque personne. Viendront ensuite d'autres séquençages standards, tel celui du **microbiome**, l'ensemble de la flore bactérienne vivant dans et sur notre corps, et qui jouerait un rôle important dans le fonctionnement de notre organisme. Puis, rapidement aussi, celui du métabolome, soit l'ensemble des métabolites (éléments et molécules biochimiques) produits par un organisme vivant. Toutes ces informations compléteront le génome pour renseigner sur l'état de santé général, sur le régime adéquat à suivre, l'activité physique à effectuer. C'est une chance inouïe pour chacun de se dire qu'il sera possible de déterminer tous les paramètres qui impactent sa propre santé, et surtout de pouvoir mettre en place des stratégies fines et adaptées pour bien gérer ces derniers, quitte à tolérer parfois quelques excès... À nouveau, cela passe par la diffusion d'une information ni trop riche

ni trop pauvre sur tous ces sujets, déployée tant auprès du grand public que des médecins. Pour reprendre encore l'image de la voiture : personne n'a besoin de savoir dans ses moindres détails comment elle fonctionne, seules des bases suffisent (savoir conduire, faire le plein, changer un pneu, recharger une batterie, etc.). De même, le plus crucial est que chaque individu possède les informations déterminantes concernant la médecine personnalisée, à savoir ce que signifient les données génétiques et biologiques dont il hérite, et les conséquences à accepter de les partager.

Stylianos Antonarakis L'avènement du génome, de son séquençage, de la médecine génétique va nous faire vivre et évoluer dans un environnement totalement différent, avec la même ampleur de changements qu'ont induite d'autres technologies disruptives, comme les smartphones. Il y avait une vie avant et il y a maintenant une vie après. Maintes questions (éthiques, légales, techniques, communicationnelles, etc.) liées à cette nouvelle ère se posent, mais une chose est certaine : on y vit pleinement. Dès que 20 à 30% de la population auront leur génome séquencé, dès que se concrétiseront les grands projets évoqués ci-avant, notre nouvel environnement se trouvera

« Dès que 20 à 30 % de la population auront leur génome séquencé, dès que se concrétiseront les grands projets évoqués ci-avant, notre nouvel environnement se trouvera façonné différemment, sur différents plans. »

façonné différemment, sur différents plans : éducatif, légal, social, etc. Et de plusieurs manières, dont nombre sont encore imprévisibles. Car on a beaucoup parlé ici de médecine. Or, peut-être la révolution génomique va-t-elle s'étendre à d'autres champs : comment, par exemple, ne pas imaginer qu'à l'avenir la création d'une famille se base sur des critères génétiques plutôt qu'amoureux ?

Aller plus loin

Plateforme SantéPerso: www.santeperso.ch

Dossier complet et en accès libre sur le site du quotidien *Le Temps*
www.letemps.ch/dossiers/santepersonnalisee

**Dossier «Génomique» sur le site de l'Institut national de la santé
et de la recherche médicale, INSERM (France)**
[www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/
dossiers-d-information/les-tests-genetiques](http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/les-tests-genetiques)

**Dossier de référence sur la médecine génomique
sur le site des National Institutes of Health américains**
<https://ghr.nlm.nih.gov/>

Informations sur le Swiss Personalized Health Network:

Site internet officiel
www.sphn.ch/en.html

Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales
[www.sphn.ch/dam/jcr:79a93940-cee6-4c27-ba24-dcc22e0e3b87/
bulletin_assm_2016_1.pdf](http://www.sphn.ch/dam/jcr:79a93940-cee6-4c27-ba24-dcc22e0e3b87/bulletin_assm_2016_1.pdf)

Étude du TA-Swiss, centre d'évaluation des choix technologiques
www.ta-swiss.ch/fr/medecine-personnalisee/

L I V R E S & R E V U E S

**CAMPUS: Lire entre les gènes. Magazine scientifique
de l'Université de Genève, no128, Mars 2017**
[www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/
Campus128_bis_BD_WEB.pdf](http://www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/Campus128_bis_BD_WEB.pdf)

**Genomics & personalized medicine:
what everyone needs to know, Michael Snyder, 2016, Ed. OUP USA**
<http://snyderlab.stanford.edu/>

**The personalized medicine revolution:
how diagnosing and treating disease are about to change forever,
Pieter Cullis, 2015, Ed. Greystone Books**
[www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/
dp/1771640383](http://www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/dp/1771640383)

The creative destruction of medicine, Eric Topol, 2013, Ed. Basic Books
<http://creativestructionofmedicine.com/>

AVEC LE SOUTIEN DE L'INITIATIVE
LEENAARDS SANTÉ PERSONNALISÉE & SOCIÉTÉ

La possibilité de plus en plus grande de capter des données qui concernent la santé des individus, qu'il s'agisse de génétique ou du mode de vie, de les stocker et de les analyser, offre à la médecine des perspectives de diagnostic et de traitement inédites. Cette évolution, appelée santé ou médecine personnalisée, fait bien sûr progresser la pratique médicale en permettant la mise en place de traitements sur mesure. Mais en même temps, elle modifie en profondeur ce que l'on entend par médecine, santé et solidarité en mettant la prédiction au cœur de la démarche médicale.



CRÉDITS

Mise en page & Couverture
Adrien Moreillon, a--m.ch

© 2018 Planète santé / Médecine et Hygiène
Chemin de la mousse, 46
1225 Chêne-Bourg
Suisse

livres@planetesante.ch
www.planetesante.ch — www.medhyg.ch

ISBN 978-2-88941-044-6

ISBN epub 978-2-88941-051-4

Droits de traduction, de reproduction
et d'adaptation
réservés pour tous les pays