

Recherche génétique et perspectives médicales

Salon de l'Académie des Arts, des Lettres, et des Sciences
15 novembre 2014

PROGRÈS SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES

- Les évolutions scientifiques et technologiques ont eu un retentissement considérable sur la médecine et la prise en compte rapide de ce processus est essentielle. On a découvert la complexité intrinsèque du vivant.
- *« Plus on comprend le fonctionnement normal et pathologique des gènes, des cellules, des tissus, des organes, plus on constate la très grande diversité de leurs altérations, et donc de leur protection ou de leur réparation.*
- La découverte de nouvelles cibles, de nouvelles voies de signalisation, de leur modification au cours de telle ou telle pathologie, ouvre des perspectives nouvelles pour le traitement des patients

Médecine personnalisée

- changement de paradigme dans l'approche du traitement et de la maladie
- *Evidence-based medicine* → *precision-based medicine*
- La médecine se trouve en transition
- Recours à des moyens technologiques de plus en plus sophistiqués dont les performances sont en augmentation constante

L'ADN humain

- L'ADN molécule présente dans toutes les cellules vivantes, contenant l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme.
- support de l'information génétique et de l'hérédité.
- La réplication de l'ADN, notamment lorsqu'une cellule se divise, implique un brin d'ADN à copier et une protéine spécifique, l'ADN polymérase. Cette protéine « lit » le brin modèle et met un A en face d'un T, *etc.* Le séquençage consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides (bases A, C, G, T) d'un fragment d'ADN donné.
- 3 milliards de pb, groupés en 46 chromosomes, soit en caractères, le contenu de 2000 livres de 500 pages. 10 % de différences entre les génomes de deux individus
- 2 outils majeurs : génotypage et séquençage

Evolution des techniques de séquençage du génome

- premier génome humain entièrement séquencé (avril 2003) *Human Genome Project*
- X par un facteur 50 000 des capacités d'analyse au cours des dix dernières années: technologie de séquençage à très haut débit ou NGS (*Next Generation*

Baisse drastique du coût

- « ≈2,7 milliards de dollars (2 milliards d'euros) »
- « sur 15 années de travail »
- « 1 000 et 3 000 dollars »
- « quelques heures/semaines »

Analyses globales très rapides, qualifiées de « haut débit »

- approche ponctuelle limitée à la détermination d'un petit nombre de paramètres → à une approche globale (prise en compte simultanée de l'ensemble du génome ou de ses différents niveaux d'expression)
- augmentation considérable et rapide des performances technologiques (« omiques ») et puissance de calcul de l'informatique
- séquençage de l'ADN, puces à ADN, spectrométrie de masse, résonance magnétique nucléaire
- rapidité des avancées en numérisation, en bio-informatique, en nanotechnologies : permettent de réaliser des analyses biologiques de plus en plus détaillées sur des surfaces de plus en plus réduites, d'enregistrer, de conserver, de transférer, de croiser, de grandes quantités de données biomédicales et de cibler, avec une extrême précision les thérapies.

Centres de séquençage en Europe



Wellcome Trust Sanger Institut couplé à l'institut de bioinformatique européen
Beiiing genomics Institute : 1^{er} centre mondial

Mais....

- on ne dispose pas actuellement d'outils d'analyse des données aussi performants et rapides que les séquenceurs.
- Ex pathologies cancéreuses :
 - Analyser : 50/100 gènes, en opérant sur plusieurs patients à la fois : peu coûteux , rapide
 - séquencer le génome complet (25 000 gènes) avec les séquences codantes: bien plus long et bien plus cher : deux ou trois semaines, 5 000 euros à 10 000 euros
 - l'interprétation n'est pas encore totalement automatisée, bases de données de qualité, bonne infrastructure informatique.
 - L'analyse des données issues du séquençage est plus coûteuse que le séquençage lui-même.

Dépasser l'incertitude par la médecine prédictive

- L' enjeu n'est plus à la médecine:
 - curative : catégoriser les symptômes, causes, tenter de les éradiquer
 - palliative: coexister le moins mal possible avec une maladie dont on cherche à soulager les méfaits
- Med prédictive
 - Entend révéler par la lecture des gènes d'un individu les « sur-risques » auxquels il se trouve exposé
 - délivrer une information quantitative concernant la probabilité d'être affecté, dans des délais variables, par une maladie, à partir de déterminants individuels de santé ,quels que soient les moyens dont on dispose pour en modifier leur survenue.

Médecine des 4 P (European Science Foundation)

- **Personnalisée** : au sens du traitement d'une maladie
 - Cancéro : géotyper la tumeur et cibler les traitements
- **Préventive** : identifier et éviter les comportements à risque (éducation/pédagogie)
- **Prédictive** car le patient peut recourir à des tests pour prévoir une susceptibilité à une maladie
- **Participative** (l'individu devient acteur de sa santé)
- Concept de med. individualisée qui modifiera la manière de soigner. La médecine saura personnaliser son diagnostic en fonction des caractéristiques propres de chaque individu et notamment de son génome
- Science en pleine expansion, s'immisçant dans la pratique médicale habituelle et changeant les attentes des patients et les exigences des financeurs

Prédiction de masse?

De la génétique mendélienne à la génétique non mendélienne...

- 1865 Lois de Mendel
 - observation et la transmission de caractères génétiques variants dans les règnes végétal et animal
 - Variété des caractéristiques visibles : existence naturelle d'une diversité génétique liée à la multiplicité des allèles, qui se traduit par des traits phénotypiques non pathologiques (polymorphisme)
 - Si modification biologique : mutation pathogène
 - Notion de pénétrance et d'expression, m.monogénique
- Mais ce modèle ne rend pas compte de tous les déterminismes génétiques
 - De nombreux variants non pathogènes peuvent influencer le phénotype
 - Etude des combinaisons de variants : m. multigénique

Modèles génétiques concernés par la médecine prédictive

- Monogéniques à pénétrance complète
 - Ex: gène HD/ gène TP53 (large spectre des tumeurs, âge de survenue très variable)
- Monogéniques à pénétrance ou expression incomplète
 - Ex: Neurofibromatose (an de pigmentation → tr des apprentissages, sd malformatif grave)
 - Degré de sévérité/étendue ?
 - Grande incertitude sur son avenir et celui de ses enfants
- Facteurs de susceptibilité
 - ensemble d'allèles polymorphes dont la combinaison peut augmenter le risque d'une maladie souvent fréquente et en lien avec l'environnement de l'individu
 - Ex: variant du gène AMY1 et sur-risque d'obésité (x 1.19)

Consultation de génétique, d'une pratique diagnostique à la recherche d'une prédiction

- **Objectifs** : élucider les causes d'une pathologie individuelle et/ou familiale en identifiant une altération génétique pathogène.
- **Démarche personnelle**, réglementation stricte, pratiques encadrées, secret médical
- Test diagnostique pour les **apparentés**, démarche prédictive
 - Interrogations essentielles pour les anomalies familiales à révélation tardive ou incertaine,
- Rôle majeur dans l'orientation du choix de parents concernant la poursuite ou non d'une **grossesse**
 - information probabiliste
 - appréciation de la sévérité de l'anomalie est avant tout personnelle, mais implique toute la société devant des normes de sélections des individus
 - CPDPN : rempart aux dérives eugénistes, définition du normal/pathologique, acceptable/inacceptable

Séquençage et implication en pratique diagnostique

- Accessibilité des techniques, baisse du coût
- Transfert de la recherche à la génétique diagnostique
- Signification à donner à l'ensemble de ces variants?
- Information au médecin/patient ?
- Information qui va bien au-delà du motif de consultation
 - Ex : bilan Retard mental / révélation d'un gène de susceptibilité au cancer, qui peut être hérité
- Anticipation de cas de figures embarrassants
- **Savoir éventuellement mal venu**

Etudes GWAS et calculs de risque des maladies fréquentes

- Identification de polymorphismes associés à des maladies fréquentes
- Améliorer les connaissances dans les interactions entre l'environnement et le fond génétique, identification des individus les plus à risque pour les maladies plurifactorielles
- Prédire la nocivité ou l'efficacité des traitements (pharmacogénomique)

Limites et limitation de la médecine prédictive

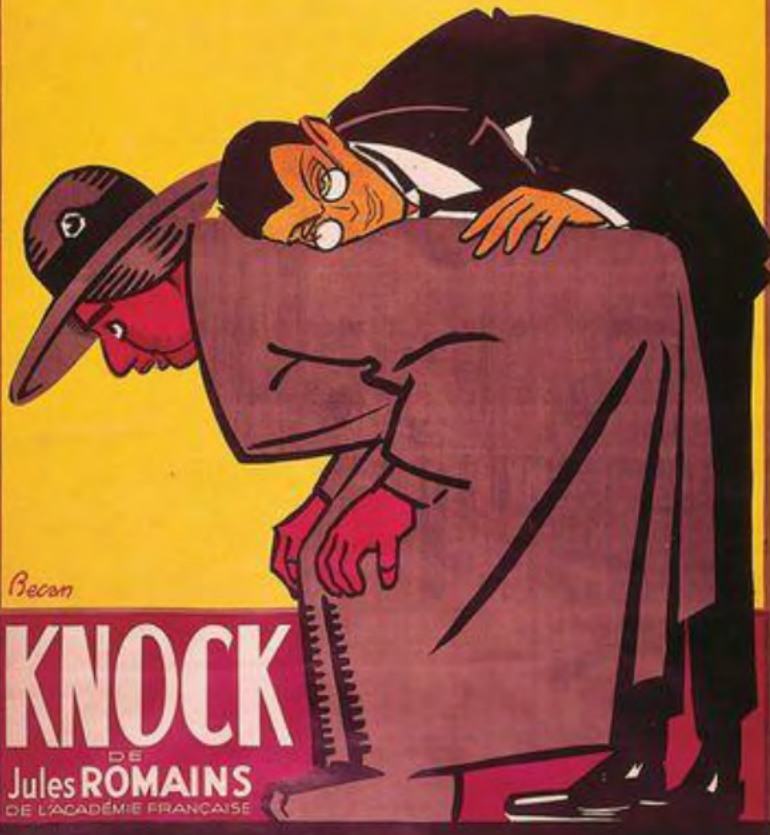
- sociétés privées qui tentent de vendre leur prévision d'avenir : faux prophètes de la Science?
- Calcul de risque de développer les maladies les plus communes à partir d'une étude systématique des divers allèles à risque (société *23andMe*, *deCODEgenetics*...)
 - Confusion entre une information à valeur diagnostique et l'estimation d'un Risque relatif calculé sur un grand nombre de sujets
 - Prédiction collective et non pas individuelle
 - Surabondance d'informations peu significatives à l'échelle d'un individu caractérise les résultats d'analyses pangénomiques

Limites et limitation de la médecine prédictive

- Conséquences sur les syst. d'assurance: adaptation des cotisations au risque réel , génétiquement donné par les études GWAS
 - Législation française interdit tout test génétique en dehors d'une prescription médicale, exclut le recours pour les assurances
- Extension au DPN? Redéfinir constamment les seuils de risque acceptables? Changement de mœurs et des pratiques des pays environnants?
- Recherche de compatibilité génétique au sein des couples : extension au sur-risque d'origine multigénique?

ATHÉNÉE

THÉÂTRE LOUIS JOUVET



Becon

KNOCK

DE
Jules ROMAINS
DE L'ACADÉMIE FRANÇAISE

IMP. HARRISOT PARIS

« Tout homme bien portant est un malade qui s'ignore! »

