

Après le premier séquençage complet d'un génome humain, en 2003, des études ont été lancées pour identifier les variants génétiques qui avaient un impact important sur la survenue du diabète – les GWAS (Études d'association pangénomique). L'idée était de partir de populations ayant un diabète et de populations saines, et de répertorier sans *a priori* toutes les variations significatives entre les deux groupes. Or les résultats obtenus sont très décevants. On a bien identifié des gènes dont la variation est corrélée à un diabète de type II, mais l'impact de chaque variation est très faible. De fait, sur les 3,2 milliards de paires de bases du génome humain, 12 à 15 millions sont connues pour varier au sein de la population humaine dans les quelque

20 000 gènes du génome (lesquels correspondent à 1,2 % de celui-ci), et deux individus quelconques diffèrent d'environ 3 000 de ces variations, nommées SNP (Polymorphisme sur un seul nucléotide). Toutes ces variations ne sont pas respon-

sables d'une altération du fonctionnement de l'organisme. Et lorsqu'elles ont une influence, l'impact est statistiquement significatif, mais quantitativement faible. Que faire de tels résultats ? Lorsque, chez une personne non diabétique, on détecte une variation sur un gène qui augmente le risque de 1 à 1,2 par rapport au risque moyen de la population, quelle information et quelle prévention lui proposer ?

De plus, il est difficile d'étudier l'effet d'associations de SNP, chaque individu étant porteur de son propre lot de variations. Des solutions viendront avec l'augmentation de la taille des échantillons parmi la population et des diverses informations que l'on engrangera sureux : génétiques, mais aussi phénotypiques et sur l'environnement, le mode de vie, grâce notamment aux objets connectés. Cela permettra de stratifier les patients en sous-groupes plus homogènes, qui aideront à mieux évaluer le risque de maladie associé à tel profil. Mais le chemin est encore long pour y parvenir.

PLS

Du point de vue diagnostique et thérapeutique, la médecine personnalisée a-t-elle déjà des succès à son actif ?

B. D. : Le traitement ciblé du cancer est mis en œuvre depuis quelques années, avec des résultats encourageants, mais encore limités. On cite souvent

le cas de l'imatinib (commercialisé sous le nom de Glivec), le seul traitement que l'on administre en monothérapie pour les cancers qui y sont sensibles (ceux où le gène d'une enzyme, Bcr-Abl, est muté, telle la leucémie myéloïde chronique). L'idée est simple : repérer une mutation et contrer son effet à l'aide d'un médicament spécifique. Cependant, on sait aujourd'hui que les tumeurs sont un tissu très hétérogène. Les cellules qui portent la mutation repérée et combattue sont peut-être majoritaires, mais pas forcément les plus agressives, et les tuer peut laisser le champ libre à d'autres plus invasives. C'est pour cela qu'en général, on combine les traitements : opération, chimiothérapie, radiothérapie... Cependant, les approches personnalisées permettent de faire un typage moléculaire de la tumeur, de rechercher divers marqueurs prédictifs de son agressivité et de sa réponse potentielle aux traitements, et donc de choisir la meilleure approche en conséquence.

La pharmacogénomique a aussi beaucoup progressé grâce à la médecine personnalisée, car le séquençage du génome facilite cette approche et devrait la rendre plus systématique très prochainement. L'idée est de repérer dans le génome les gènes dont l'expression module le métabolisme d'un médicament donné. En fonction des variations présentes dans ces gènes chez un patient, on décidera si on peut lui donner cette molécule et à quelle dose. Cette approche est déjà utilisée et des essais cliniques sont en cours pour en augmenter la portée.

PLS

On est encore loin des promesses avancées – les 4P que vous évoquiez. La médecine personnalisée est-elle utopique ?

B. D. : La feuille de route des 4P – médecine personnalisée (propre à chaque individu), prédictive (établissant des facteurs de risque), préventive et participative (où le patient participe activement à la prévention et à la décision thérapeutique) – implique plusieurs présupposés : que le génome soit intelligible en soi, que les facteurs de risque soient connus pour les maladies majeures, ainsi que les mesures qui permettraient de les éviter en fonction du risque rencontré. Elle suppose aussi que l'on comprenne les résultats et les diagnostics obtenus : que signifie concrètement avoir trois fois plus de risque de contracter la maladie d'Alzheimer que son frère ?

Il va être encore plus indispensable d'avoir un médecin de famille référent au cœur du système

BIBLIOGRAPHIE

D. Stoppa-Lyonnet et S. Lyonnet, **Les 100 Mots de la génétique**, PUF, 2017.

X. Guchet, **La Médecine personnalisée. Un essai philosophique**, Les Belles Lettres, 2016.

A. Claeys et J.-S. Vialatte, **Les progrès de la génétique : Vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée**, Rapport de l'OPECST, 2014. ladocumentationfrancaise.fr

P. Corvol (dir.), **La prévention du risque en médecine. D'une approche populationnelle à une approche personnalisée**, Collège de France, 2012.

De fait, on est donc encore loin de remplir les seuls prérequis des 4P, mais si déjà on y parvenait, la médecine aurait fait un grand pas. Or avec la taille croissante des populations analysées, ces aspects devraient se préciser. On peut aussi penser que les diagnostics vont s'améliorer. Dans un avenir peut-être pas si éloigné, on pourra ajouter au diagnostic d'une maladie tout le contexte plus ou moins personnel du patient, le rapprocher ainsi d'une sous-population d'individus présentant des caractéristiques similaires et adapter son traitement aux informations engrangées sur cette strate : la médecine deviendra alors plus personnalisée qu'aujourd'hui.

PLS

Peut-on parler d'un changement de paradigme ?

B. D. : Non, je ne pense pas, pas à ce jour. Le changement de paradigme viendra avec la

capacité à vraiment devenir prédictif et préventif pour les maladies communes, c'est-à-dire à réduire considérablement les risques qu'elles se déclenchent à l'aide d'approches plus performantes et surtout plus ciblées que celles que l'on utilise aujourd'hui. On n'a en effet pas besoin de dépenser 670 millions d'euros pour dire à une personne qu'elle doit faire du sport ou adopter tel régime en prévention des maladies métaboliques. Aujourd'hui, ce qui est déjà positif à mon sens dans toute cette approche, c'est le développement d'une aide à la décision thérapeutique, c'est-à-dire l'ajustement des traitements en fonction de certains facteurs, qui ne sont pas tous génétiques.

En revanche, cette approche va sans doute considérablement modifier le paysage médical, notamment la place du médecin. Avec cette adjonction d'informations, il va être encore plus indispensable d'avoir un médecin de famille

réfèrent au cœur du système. Des systèmes d'apprentissage automatique, tel le système analytique Watson d'IBM, sont aujourd'hui capables d'explorer en quelques secondes les millions d'articles scientifiques qu'ils ont en mémoire et de proposer un traitement à partir des informations données sur le patient : âge, caractéristiques, type de pathologie, signes, données génomiques, etc., alors qu'un chercheur mettrait six mois à y parvenir. Mais il s'agit d'un traitement purement technique, un choix statistique fondé sur des travaux entrés dans la machine. Or on ne peut se contenter de placer le patient seul au cœur d'un système de machines, alors même qu'on lui demande de comprendre et de participer aux mesures préventives et aux décisions thérapeutiques. C'est bien le couple patient-médecin qui sera au centre. ■

Propos recueillis par Marie-Neige CORDONNIER

Entrée libre dans la limite des places disponibles

À la Cité des sciences et de l'industrie
Les mardis 18, 25 avril, 2, 9 et 16 mai à 19h
Cycle de 5 conférences
Dans la tête de l'homme médiéval
 Avec Martin Aurell, Damien Boquet, Valérie Delattre, Danielle Jacquart, Cyrille Leforestier, Michel Pastoureau, Denis Savoie.

Au Palais de la découverte
Les mercredis à 19h, jusqu'au 31 mai
Cycle de 9 conférences
La recherche à l'horizon 2037
 Depuis 1937, le Palais de la découverte se fait l'écho de la recherche scientifique. À l'occasion de ses 80 ans, il invite des chercheurs à se projeter en 2037.
 Avec notamment : Philippe Bihouix, Bernold Hasenkopf, Étienne Klein, Marie-Christine Schermann,...

En partenariat avec

programme complet sur cite.sciences.fr

Avec le soutien de

programme complet sur palais-decouverte.fr

HOMO SAPIENS INFORMATICUS chronique de Gilles Dowek

Pince-mi et pince-moi à l'aune de Kolmogorov

Les notions de complexité et de compression de l'information nous dévoilent une partie des mécanismes de l'humour.



Une devinette lors d'un dîner : « Justine et Juliette sont dans le bateau du marquis de Sade. Justine tombe à l'eau. Qui est-ce qui reste ? Pince-moi bien sûr. » Tout le monde rit, sauf l'un des convives – un Japonais. Notre hôte entreprend de lui expliquer l'innocente farce des cours de récréation, le sulfureux marquis, ses séjours à la Bastille et à l'asile de Charenton, les héroïnes de ses romans : Justine et Juliette. Tout un pan de notre culture. Peine perdue. Le Japonais écoute poliment, opine du chef, mais, à la fin de la laborieuse explication, ne rit toujours pas : pour une raison mystérieuse, une histoire cesse d'être drôle quand on l'explique. La théorie algorithmique de l'information, cependant, éclaire peut-être ce mystère d'une lumière nouvelle.

S'il n'est pas évident de définir la quantité d'information qui se cache derrière l'énoncé de la devinette, il est plus simple de le faire avec une suite de caractères. En effet, quand un programme produit une telle suite, nous pouvons comparer la taille de la suite produite à celle du programme lui-même. Le programme `for i=1 to 500 000 print "ab"`, par exemple, produit une suite de un million de caractères : `ababab...ab`, bien qu'il n'en comporte lui-même qu'une trentaine. Ce programme est beaucoup plus court que la suite qu'il produit, parce que cette suite est très régulière : elle se laisse compresser en un très petit programme.

En théorie de l'information, la « complexité de Kolmogorov » d'une suite de caractères est la taille du plus petit programme qui la produit. Elle mesure la quantité d'informa-

tion de la suite bien mieux que la taille de la suite elle-même.

Cette notion de complexité sert à définir la notion d'aléa : selon Andreï Kolmogorov, une suite est « aléatoire » quand elle est totalement irrégulière, impossible à compresser, c'est-à-dire quand sa complexité est égale à sa taille. Mais cette notion est également intéressante en soi, car l'art de dire beaucoup avec peu de mots se retrouve partout : en grammaire, où



UNE BLAGUE, UN ALGORITHME
ou un geste comme celui peint dans ce portrait de Gabrielle d'Estrées (vers 1594) véhiculent des informations compressées.

l'usage de pronoms permet de remplacer un mot par un autre plus bref, qui signifie provisoirement la même chose ; dans la caricature, qui croque en quelques traits une personne et ses défauts ; dans le roman, qui fait tenir la vie d'un personnage en quelques centaines de pages ; dans la poésie, qui évoque davantage qu'elle n'explique ; dans la science, qui fait tenir tout l'univers dans une seule équation ; etc.

Parler, écrire, écouter, lire, comprendre, etc. nous demandent un effort. C'est pour-

quoi nous préférons dire « ketch », plutôt que « voilier à deux mâts, dont le mât avant est plus grand que le mât arrière ». Ainsi, dans une énonciation, la taille de l'énoncé, « ketch », est un coût, tandis que celle de la suite engendrée dans la tête de l'interlocuteur, « voilier à deux mâts, dont le mât avant... », est un bénéfice.

Parfois, le rapport bénéfice/coût est extraordinaire : la simple expression « Pince-moi » convoque dans notre tête l'innocente farce des cours de récréation, le sulfureux marquis, Justine et Juliette, etc., y provoque la collision de la candeur et de la cruauté, de deux âges, de deux époques : un véritable feu d'artifice. Tant d'information véhiculée à si peu de frais nous ravit. Et ce ravissement provoque la contraction des muscles de notre visage, l'ouverture de notre bouche, les mouvements de notre appareil respiratoire et l'enchaînement de petites expirations saccadées : nous rions.

Mais quand l'histoire nous est expliquée, le coût de l'énonciation croît et le rapport entre son bénéfice et son coût décroît en conséquence. En deçà d'un certain seuil, les muscles de notre visage ne se contractent plus, notre bouche reste fermée et notre appareil respiratoire au repos.

Cela ne nous empêche pas d'être polis : « Merci. Cette histoire de Pince-mi et Pince-moi était très intéressante. »

Gilles DOWEK est chercheur à l'Inria et membre du conseil scientifique de la Société informatique de France. Il vient de publier avec Serge Abiteboul le livre Le temps des algorithmes (Le Pommier, 2017).

Dans l'**inter**êt de la science

mathieu
vidard

la tête au carré
14:05-15:00



**france
inter**venez
franceinter.fr

CABINET DE CURIOSITÉS SOCIOLOGIQUES par Gérald Bronner



Les théories du complot réconfortent les perdants

Le conspirationnisme tend à séduire ceux qui ressentent une perte de contrôle sur leur vie et leur environnement.

Aux États-Unis, trois chercheurs en science politique – Christina Farhart, Joanne Miller et Kyle Saunders – ont fait récemment une curieuse constatation. Alors que dans ce pays, les partisans du Parti républicain sont statistiquement plus enclins à endosser des théories du complot que les Démocrates, la tendance paraît s'inverser ces derniers mois.

Immédiatement après les élections de novembre, une enquête sur un échantillon représentatif a en effet montré que la disposition à croire des énoncés conspirationnistes classiques a augmenté chez les Démocrates, alors qu'elle a baissé chez les Républicains, passant de 28 % à 19 % ! L'enquête portant sur l'adhésion aux mêmes énoncés, comment expliquer cette curiosité sociologique ?

Ceux qui se sont penchés sur les mythologies du complot ont parfois expliqué que le sentiment de perte de contrôle, de vivre dans un environnement sur lequel on ne pouvait plus agir, favorise les propositions intellectuelles de type conspirationniste, lesquelles visent à expliquer les phénomènes du monde comme étant dus à des volontés puissantes et occultes.

En ce sens, les interprétations conspirationnistes permettent d'évacuer le caractère arbitraire des événements en les rapportant à des *intentions*. Depuis la victoire de Donald Trump, les électeurs démocrates, conscients de ne plus être dans le camp des vainqueurs, développeraient donc un peu plus cette appétence pour des modes d'explication donnant un sens à ce sentiment de dépossession.

C'est par exemple la thèse forte que développent Joseph Uscinski et Joseph Parent, de l'université de Miami, dans leur livre dont l'un des chapitres porte le titre provocateur : *Conspiracy theories are for losers*. Selon eux, le complotisme frappe particulièrement les groupes sociaux qui, pour une raison objective ou fantasmée, ont ce sentiment de dépossession ou de déclassement. Il devient une



EN CROYANT À DES MANIPULATIONS,
les gens donnent un sens à leur sentiment
de dépossession ou de déclassement.

forme de stratégie mentale pour lutter contre une situation anxiogène.

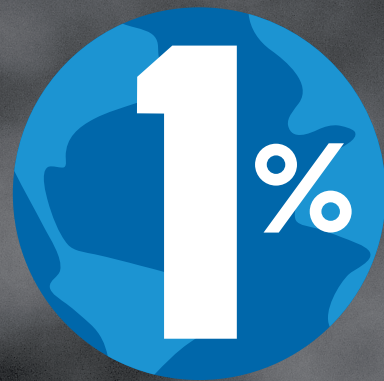
Ce n'est sans doute pas l'unique facteur de la vitalité actuelle du conspirationnisme dans le monde, mais si le sentiment d'absence de contrôle et de dépossession est bien une source de développement de ce mode de pensée, il y a tout lieu de s'inquiéter. En effet, un peu partout, l'idée de l'impuissance du monde politique paraît en vogue. Cette idée, à l'heure de la mondialisation des flux économiques, migratoires, informationnels, etc., n'est pas forcément déraisonnable et elle

inspire logiquement des propositions politiques visant à rétablir une forme de contrôle sur ces flux en misant sur l'affirmation de la souveraineté nationale. L'esprit humain accorde une valeur psychologique à l'illusion de contrôle, comme l'a montré Ellen Langer, professeure de psychologie à Harvard, dans une fameuse expérience de 1975 où les sujets souhaitaient revendre des billets de loterie bien plus cher lorsqu'ils les avaient choisis eux-mêmes que lorsque ces billets leur avaient été arbitrairement attribués.

Il ne m'appartient pas de juger ici ces propositions politiques, mais qu'il me soit permis de considérer qu'elles sont à tout le moins des symptômes de ce sentiment de dépossession. La question est de savoir si celui-ci, au-delà du seul marché politique, ne favorise pas aussi les produits cognitifs qui nous narrent le fonctionnement du monde sur un mode paranoïaque.

On pourrait le craindre lorsqu'on découvre les résultats d'une enquête mentionnée par Brice Teinturier, le patron de l'institut de sondages Ipsos, dans son dernier livre *Plus rien à faire, plus rien à foutre – La vraie crise de la démocratie* (Robert Laffont, 2017). L'un des plus inquiétants au regard de ce que l'on vient de voir est sans doute le fait que 65 % des Français sondés déclarent être convaincus qu'aucun gouvernement n'est en mesure de réussir dans ses actions, et ce à quelques semaines d'échéances électorales importantes pour notre pays et au-delà. ■

Gérald BRONNER est professeur de sociologie à l'université Paris-Diderot.



FOR THE PLANETSM

Avec mes films et ma Fondation,
je veux sensibiliser le plus
grand nombre aux problèmes
environnementaux et proposer
des solutions qui seront
bénéfiques aux plus démunis.
Partager et s'engager sont à
mon sens des évidences.

—**Yann Arthus-Bertrand**

Président de la Fondation
GoodPlanet et ambassadeur 1%

FONDATION
GOODPLANET

© Erwan Sourget

+1 Yann Arthus Bertrand soutient 1% for the Planet, réseau d'entreprises philanthropes
consacrant 1% de leur chiffre d'affaires à des associations environnementales.
www.onepercentfortheplanet.org



La guerre de Troie a bien un lieu

Ernst Pernicka, Peter Jablonka et Magda Pieniążek

L'ESSENTIEL

- Durant l'Antiquité gréco-romaine, la ville d'Ilion passait pour avoir été la Troie homérique.
- Les archéologues confirment qu'une florissante cité de l'âge du Bronze a précédé l'Ilion gréco-romaine.
- Deux périodes de cette cité, notées Troie VI (vers – 1300) et Troie VIIa (vers – 1200), pourraient correspondre à celle de la guerre de Troie de *L'Illiade*.
- Même si la réalité de la guerre de Troie n'est pas établie, cette ville a été souvent menacée.