

dans son ensemble. C'est alors que la biologie des systèmes a proposé une approche globale des individus grâce à la génomique et aux autres « -omiques » : transcriptomique, protéomique, épigénomique, métabolomique, etc.

Prenons la transcriptomique. Jusqu'à il y a vingt ans, quand un biologiste voulait étudier l'effet d'une substance sur des cellules humaines en culture, il mesurait cet effet sur chaque protéine d'intérêt individuellement – dix à vingt en général. Ou plus souvent sur le niveau d'expression du gène qui la code, c'est-à-dire sur la concentration de l'ARN messager, l'intermédiaire transcrit à partir de ce gène. Aujourd'hui, grâce aux analyses sur micropuce, on obtient en une fois les modifications de l'expression de tous les gènes dans une cellule ou une population de cellules (en culture ou tissulaire), soit entre 20 000 et 100 000 informations.

De même, la protéomique est l'analyse de l'ensemble des protéines synthétisées par une cellule ou un organe, l'épigénomique, l'analyse de l'ensemble des modifications du génome qui ne touchent pas la séquence d'ADN, et la métabolomique, le recensement de tous les métabolites produits par la cellule. L'idée est qu'avec toutes ces « -omiques », on puisse reconstituer le fonctionnement des cellules, de l'organe et, à terme, de l'organisme entier dans toute sa complexité. Mais pour l'instant, on n'y arrive pas. Cela reste très compliqué, d'une part à cause de l'imposant volume d'information à traiter et, d'autre part, en raison des différentes échelles spatiales et temporelles impliquées. Autant le séquençage du génome d'un individu fournit le même résultat tout au long de sa vie, autant toutes les autres « -omiques » ne sont vraies qu'à un instant *t*, dans un tissu particulier et un contexte environnemental spécifique.

Ces données « -omiques » [en dehors de la génomique] n'ont donc un sens que si on les produit avec une question très précise derrière : on veut savoir, par exemple, comment le foie réagit à telle drogue et on analyse les « -omiques » deux-trois heures après le traitement. Ainsi, non seulement ces examens ne sont pas du tout routiniers chez l'homme, mais ils ne sont pas applicables en l'état à l'étude d'une maladie : quand une personne est malade, c'est l'ensemble du corps qui est atteint. Cette complexité de l'organisme fait que la médecine personnalisée ne pourra dépasser le cadre génomique que dans des cas extrêmement spécifiques.

PLS

Les autres « -omiques » restent-elles utiles ?

B. D. : Oui, mais surtout en recherche. C'est la situation aujourd'hui de la médecine personnalisée, où il est nécessaire d'avoir une très grande porosité entre la recherche et le soin. Si l'on veut améliorer le soin, il faut accepter de passer par une phase d'exploration et de compréhension des phénomènes fondamentaux. C'est en augmentant le nombre de personnes dont le génome est séquencé et qui sont suivies au fil du temps que l'on précisera nos connaissances. Et à leur tour, ces connaissances aideront à mieux comprendre les dysfonctionnements, voire à les anticiper. La phase exploratoire actuelle est indispensable, car on n'a pas aujourd'hui les outils pour estimer votre risque de développer un diabète dans dix ans, par exemple.

PLS

Que peut-on espérer de la médecine personnalisée en termes de prévention ?

B. D. : Il n'existe pour l'instant que quelques maladies très spécifiques où l'on est capable, à partir des informations collectées sur une personne, de dire si elle est susceptible de développer la maladie en question. Il s'agit essentiellement

des maladies monogéniques, causées par des mutations sur un seul gène, telle la maladie de Huntington. Le cas du cancer du sein lié à une mutation des gènes *BRCA1/BRCA2* est emblématique dans ce cadre. On sait que si une personne présente une mutation sur un de ces gènes, elle a 80 % de risques de développer un cancer, et une chirurgie préventive peut être proposée. Enfin, pour nombre de maladies dites orphelines, le séquençage possible de chaque individu atteint va énormément faciliter l'identification du gène en cause et permettre de proposer des thérapies voire des mesures préventives adaptées.

En revanche, contrairement à ce que laissent entendre certains promoteurs de la médecine personnalisée, on n'a pas encore les outils pour anticiper la maladie d'Alzheimer, le diabète de type II et autres maladies dites communes (cardiovasculaires, métaboliques, neurodégénératives...).

PLS

Quel est le problème ?

B. D. : Ces maladies sont dites communes car elles touchent une part importante de la population. Hormis quelques cas familiaux particuliers, elles ne sont pas liées à la perturbation d'un seul gène, mais sont le résultat de la conjonction de nombreux facteurs, certains génétiques, d'autres non.



LA MÉDECINE PERSONNALISÉE est souvent assimilée à la médecine génomique – le séquençage du génome à la recherche de mutations associées à des maladies –, car cette méthode est la plus facile à mettre en œuvre actuellement, même si elle est loin de répondre à toutes les questions.

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.