

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