

La médecine personnalisée

Daniel Locker

Professeur honoraire Université Orléans

Introduction

En 1992, l'introduction d'un anticorps monoclonal, l'herceptine, pour le traitement du cancer du sein a donné le coup d'envoi à la possibilité d'une médecine personnalisée. En effet, ce médicament capable de tuer les cellules malignes en épargnant les cellules saines cible une altération génétique spécifique (mutation). Un simple test sur les patients permet de savoir s'ils sont porteurs de cette mutation et de leur donner alors le traitement avec l'herceptine. Il est ainsi devenu possible de personnaliser un traitement avec une efficacité accrue, moins d'effets secondaires et d'argent perdu en traitements inappropriés.

La médecine **personnalisée** tient compte du profil génétique ou protéique d'un individu ; elle devient **prédictive** en indiquant les prédispositions aux maladies, les traitements adéquats et en tentant d'éviter les réactions aux médicaments.

L'apport du séquençage des génomes à la médecine personnalisée

Le séquençage de l'ADN est la détermination de la succession linéaire des bases A, C, G et T prenant part à la structure de l'ADN. La lecture de cette séquence permet d'étudier l'information biologique qu'elle détient. Une des deux techniques initiales largement employée a été créée par F. Sanger : elle joue sur le recopiage de l'ADN et l'arrêt de celui-ci par incorporation de nucléotides sans 3'OH. Ce protocole de séquençage lui a valu le prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1980.

Jusqu'en 2000, les améliorations viennent du séquençage par PCR (Polymérase Chain Reaction) et de la détermination de la taille des fragments d'ADN synthétisés non plus par électrophorèse en gel de polyacrylamide mais par l'électrophorèse capillaire. Puis au milieu des années 2000, de nombreuses innovations apparaissent dans la technique de séquençage : le pyroséquençage, la synthèse cyclique ou encore le séquençage par sonde atomique. Elles ont permis de faire baisser le coût du séquençage d'un génome de plusieurs centaines de millions d'euros à environ 50 000 euros actuellement. On espère dans les années à venir atteindre un coût de 1000 euros. En attendant de la technique simple, fidèle, peu coûteuse et rapide, les chercheurs travaillant à la mise en évidence des gènes impliqués dans les maladies privilégient le séquençage unique du 1% du génome codant des protéines.



Evolution du coût du séquençage du génome humain

La génomique individuelle pour quoi faire ?

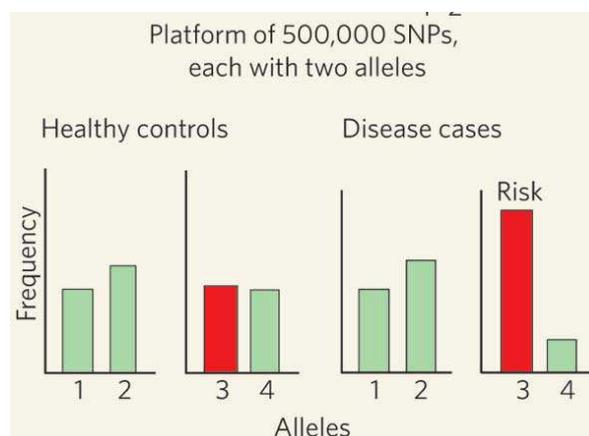
La mise en place d'une génomique individuelle a commencé avec le séquençage du génome des deux stars de la biologie moléculaire : James Watson et Craig Venter. Le travail sur ces deux génomes a confirmé la variabilité entre individus à trois niveaux : celui des SNPs bien connus (polymorphisme d'un seul nucléotide), celui des insertions / délétions de plusieurs nucléotides et celui des variations structurelles (correspondant par exemple à l'insertion ou à la suppression de plus de 1000 nucléotides dans une séquence ADN).

Que faire maintenant avec la masse d'informations apportée par les techniques récentes de séquençage? Essayer de déterminer les facteurs de risque pour certaines maladies et déterminer les allèles qui augmentent le risque de développer des maladies complexes.

Découverte de nouveaux gènes impliqués dans des maladies

On assiste à une accélération de la découverte des gènes impliqués dans les maladies monogéniques (5 à 6000). On peut prendre pour exemple le syndrome de Miller caractérisé par un tonus musculaire diminué, des troubles de la coordination, des anomalies de la face et des membres. C'est une maladie génétique orpheline touchant 30 familles dans le monde et présentant un mode de transmission autosomal. Le séquençage récent du génome de plusieurs malades a montré que le gène en cause est impliqué dans le métabolisme des bases pyrimidiques (Nature Genetics 13 novembre 2009). Ce résultat très positif démontre la puissance des séquençages individuels dans le cas des maladies monogéniques.

On peut aussi déterminer les gènes de prédisposition impliqués dans le développement de certaines maladies. Dans ce cas, on se sert du polymorphisme de l'ADN (séquences de l'ADN présentant des variations d'un individu à l'autre et donc à l'origine de la biodiversité de l'espèce humaine). C'est ainsi qu'un consortium de laboratoires a utilisé 500 000 SNP pour localiser les gènes impliqués dans 7 maladies différentes comme la maladie de Crohn, l'hypertension ou le diabète (type 1 et 2).



Allèles différents d'un même SNP testés dans un groupe témoin et un groupe de malades. On conclura que l'allèle 3 ségrége avec la maladie. (Nature 447, 645-646 2007).

Attention toutefois à ce type de recherches basé sur des corrélations entre la présence de marqueurs et une maladie : n'oublions que dans certain cas ces marqueurs se trouvent dans des espaces sans gènes de nos chromosomes !

Le projet ENCODE

Les résultats récents du projet ENCODE ont été publiés le jeudi 6 septembre 2012, dans les plus grandes revues scientifiques : Nature, Science, Genome Research, Genome Biology, Journal of Biological Chemistry. Ce projet de recherche, financé par le gouvernement américain, impliquait 440 scientifiques de 32 laboratoires. Le projet ENCODE visait à décrire

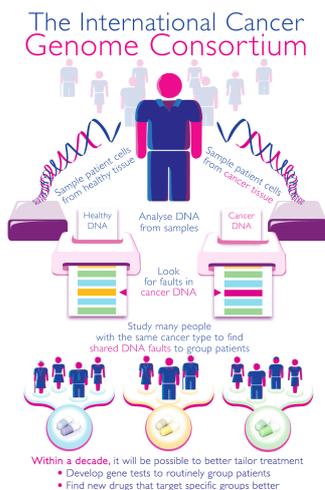
de façon complète les fonctions de chaque élément du génome humain et notamment de ce que l'on appelait le « junk DNA ». Les résultats démontrent que dans les 80 % de l'ADN dont le rôle n'était pas connu se trouvent des informations régulatrices de l'activité des gènes. On estime que la complexité de la génétique se trouve ainsi multipliée par un facteur 100, ce qui rend les études sur l'hérédité de plus en plus complexes.

Génomique et cancers

Les cancers sont actuellement les maladies qui tuent le plus d'hommes et de femmes en France (environ 150000 décès par an). Ces dernières années de nombreuses études sur l'expression différentielle des gènes des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales ont été réalisées. Grâce à leurs résultats, on a obtenu une meilleure connaissance des gènes impliqués dans les cancers et on a pu mettre au point des tests génétiques ainsi que des tests pour prédire l'agressivité ou le pouvoir métastatique des cellules tumorales.

Le meilleur exemple est celui du test BRCA1/2 dans le cas des cancers du sein. Ce sont les cancers les plus fréquents chez la femme avec 50 000 nouveaux cas chaque année et 11 000 décès. Dans 5 à 10% des cas, les cancers du sein sont causés par une mutation dans les gènes BRCA1/2. Les femmes porteuses de la mutation ont à 80 ans un risque cumulé de 80% de développer un cancer contre 10% pour la population générale. Si la mutation est détectée chez une femme, la surveillance sera augmentée.

Il ne faut toutefois pas oublier que l'on ne peut détecter ni la totalité des mutations ni les mutations de novo.



Plusieurs équipes dans le monde ont décidé une approche globale du génome de la cellule tumorale. Elles séquencent et comparent le génome de la cellule tumorale avec celui de la cellule saine. L'idée étant d'identifier des mutations de gènes ou des translocations corrélées au changement d'état de la cellule. Les résultats sont beaucoup plus compliqués à exploiter que prévu. Sur 50 tumeurs du sein récepteurs oestrogènes positives analysées et comparées aux tissus sains, M. J. Ellis et son équipe ont trouvé 1700 mutations mais seulement 3 sont présentes dans moins de 10% des tumeurs. Conclusion actuelle de M. J. Ellis: "Not even the end of the beginning !" (JNCI 103,7, 2011)

Génomique et prédiction

Quels sont les arguments pour le développement des tests génétiques ?

Le coût des maladies génétiques est énorme pour le budget de la santé publique. Il existe plus de 6000 maladies monogéniques. De plus, plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés par exemple à l'infarctus du myocarde, à certains cancers, à l'hypercholestérolémie, au diabète. Si les tests génétiques pour déterminer une mutation dans le cas des maladies monogéniques ont démontré leur efficacité depuis de nombreuses années, il n'en est pas de même pour les maladies avec plusieurs composantes génétiques.

Il nous semble donc important de discuter la valeur des prédictions de risques dans le cadre des maladies polygéniques. Le calcul des risques à partir de l'héritabilité c'est-à-dire de la variabilité génétique des individus d'une population dans un milieu donné n'a pas beaucoup de sens.

En effet, quelles devraient être les conséquences de la mise en évidence d'une liaison séquences/maladies (cf GWAS avec les corrélations SNPs/maladies) si d'une part tous les gènes impliqués dans une maladie ou un caractère sont connus et si d'autre part on sait comment ils interagissent entre eux et avec le milieu ?

On devrait alors pouvoir rendre compte de la totalité de la variabilité génétique des individus. De nombreux caractères humains ont montré une forte héritabilité : plus de 80% pour certaines formes d'autisme ou de schizophrénie ou encore pour la taille. Or, le nombre de gènes impliqués et actuellement connus ne rend pas compte de cette héritabilité. Un exemple frappant est celui de la taille dont l'héritabilité est estimée à 80-90%. Les généticiens ont identifié une quarantaine de gènes associés à la taille mais ceux-ci ne rendent compte que de 5% de l'héritabilité. Comment expliquer cette « héritabilité manquante »? Plusieurs hypothèses sont possibles : une erreur dans les calculs de l'héritabilité, l'influence de l'épigénétique, la variabilité des maladies (par exemple il existe de nombreuses formes différentes d'autisme), la pénétrance des maladies, les gènes rares etc...

Table 1 | Estimates of heritability and number of loci for several complex traits

| Disease | Number of loci | Proportion of heritability explained |
|---|----------------|--------------------------------------|
| Age-related macular degeneration ⁷² | 5 | 50% |
| Crohn's disease ²¹ | 32 | 20% |
| Systemic lupus erythematosus ⁷³ | 6 | 15% |
| Type 2 diabetes ⁷⁴ | 18 | 6% |
| HDL cholesterol ⁷⁵ | 7 | 5.2% |
| Height ¹⁵ | 40 | 5% |
| Early onset myocardial infarction ⁷⁶ | 9 | 2.8% |
| Fasting glucose ⁷⁷ | 4 | 1.5% |

* Residual is after adjustment for age, gender, diabetes.

Proportion de l'héritabilité expliquée par les gènes Nature 461, 747-753 2009

Tests génétiques sur Internet

On assiste actuellement à la multiplication des tests génétiques notamment sur Internet. Moyennant finances, on vous propose de calculer votre risque de développer telle ou telle maladie ou même de déterminer quel type d'études doit faire votre enfant. !!! Dernièrement une entreprise, « Portable Genomics », essaie même de mettre au point la possibilité d'avoir



sur votre Smartphone les 3 giga bases de votre génome ! On est tenté d'appeler cela de la « Génomancie », néologisme employé par Kaplan en parlant de la pratique des tests génétiques en dehors de leurs applications aux maladies monogéniques.

Que peuvent apprendre ces tests ? Des choses qui sont souvent déjà connues, des choses qui sont difficiles à interpréter par

exemple ce que signifie doubler le risque de développer une maladie rare, des choses que l'on croit savoir et qui vont changer à cause de la découverte de nouveaux gènes. Mais de telles informations devraient plutôt être prises en charge par un conseil génétique, non?

En conclusion

La prédiction des maladies possibles dès ou même avant la naissance nous rapproche de la phrase célèbre du Docteur Knock « *Tout homme bien portant est un malade qui s'ignore* ». Dans cette ère de la post-génomique, le généticien se doit de rester modeste ; il ne doit pas

oublier que presque tout reste à faire. L'exemple de la recherche actuelle de l'héritabilité manquante démontre qu'il est loin de tout connaître sur cette notion.

Mais les outils indispensables aux études génétiques sont en place. Il faut se souvenir que la génétique est une science jeune et que les progrès sur la connaissance des maladies monogéniques ont été particulièrement rapides ces 30 dernières années. Il faut maintenant réfléchir à de nouveaux concepts sur l'hérédité pour mieux comprendre les relations gènes/phénotype et mieux expliquer les maladies. C'est de toute évidence le challenge de ce 21^{ème} siècle.