

Médecine 4P

Personnalisée

Préventive

Prédictive

Participative

B4B-Connect
Buzz4Bio

Médecine Prédictive et Personnalisée
B4B-Connect Paris, 11-12 mai 2011
register now !

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

La médecine personnalisée

Introduction

Le séquençage des génomes

- 1) Les nouvelles technologies de séquençage
- 2) Les SNPs
- 3) Le projet Encode
- 4) Les séquençages individuels

Apport de la génomique dans le traitement des Cancers

- 1) Etude des profils d'expression des cellules tumorales
- 2) Signatures moléculaires et thérapies ciblées
- 3) Etude du génome de la cellule tumorale

Recherche de la relation gènes/maladies

- 1) Avant le séquençage des génomes
- 2) Après le séquençage des génomes
- 3) Stratégie GWAS

Les tests génétiques mythes et réalité

- 1) Maladies monogéniques
- 2) Maladies plurifactorielles

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Mais à quoi correspond la médecine personnalisée?

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

Barack Obama : sur la génomique et la médecine personnalisée (Congrès H.R. 5440 - Genomics and Personalized Medicine Act of 2010)

Elle se définit comme : « tout modèle de pratique médicale qui prône l'utilisation d'interventions **préventives**, diagnostiques et thérapeutiques en utilisant la **génomique** et l'**historique familial** afin d'améliorer la santé ».

VOIR UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

La médecine personnalisée

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Le génome humain

* 23 paires de chromosomes
* 3 300 000 000 paires de bases
* 23-28 000 gènes

Légende :

- T Thymine (T)
- A Adénine (A)
- C Cytosine (C)
- G Guanine (G)
- Désoxyribose (saccharose)
- Phosphate
- Liaison hydrogène

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Historique du séquençage des génomes

1977 - génome d'un bactériophage : 5000 bases.

1979 - génome mitochondrial humain : 16000 bases.

1995 - génome de *Haemophilus influenzae* : 3 10^6 bases.

1996 - génome de *Saccharomyces cerevisiae* : 14 10⁶ bases.

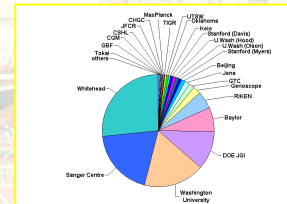
1998 - génome de *Caenorhabditis elegans* : 100 10⁶ bases.

2000 - génome de *Drosophila melanogaster* : 170 10⁶ bases.

2004 - génome humain : 3300 10^6 bases.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les efforts de plusieurs laboratoires aboutissent au séquençage partiel du génome humain début 2001.



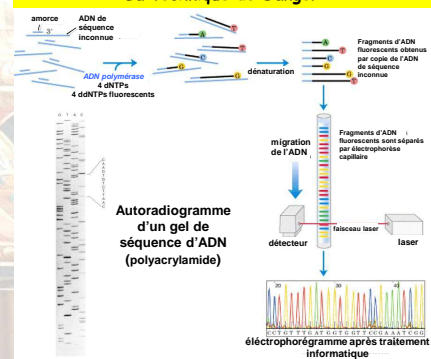
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

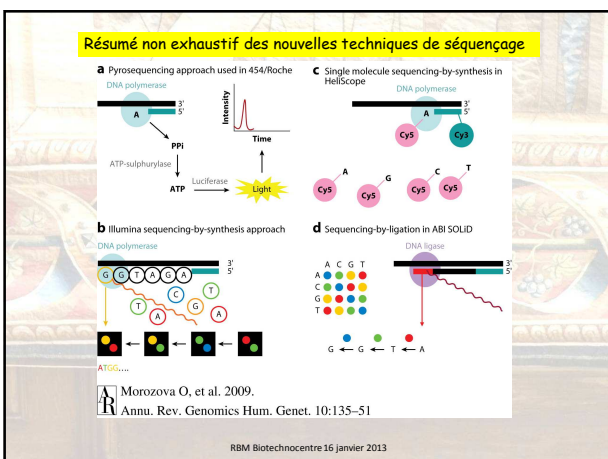
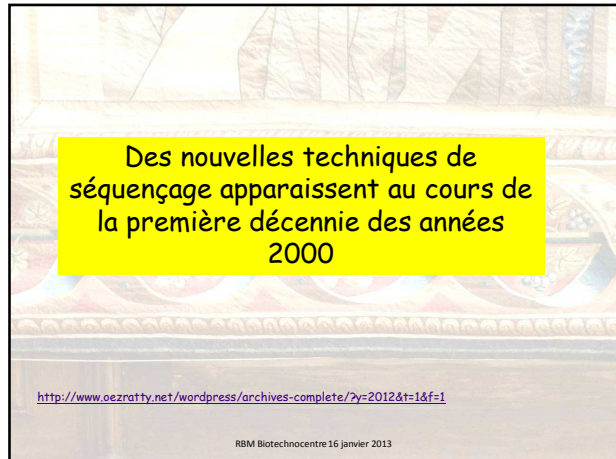
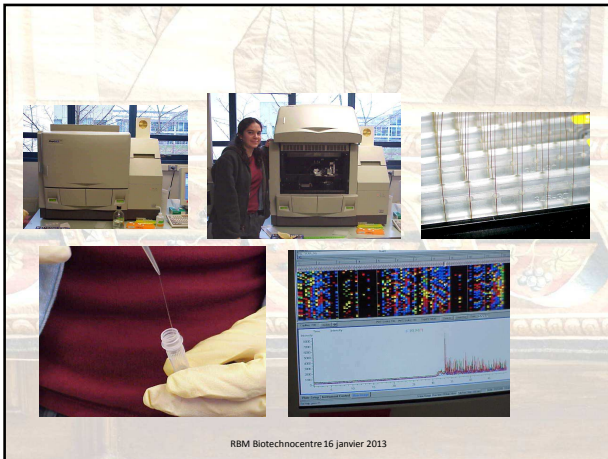
Février 2001 : premier brouillon de la séquence du génome humain
Fin du séquençage complet en 2004



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

La base du séquençage de l'ADN depuis le milieu des années 70:
La technique de Sanger





Diminution très rapide du coût du séquençage des génomes

2001 premier génome humain séquencé par la technique de Sanger
coût 500 millions de \$ (Personnel : consortium de laboratoires)

2007 la société 454 Life Sciences séquence le génome de J.D. Watson par la technique du pyroséquencage
coût 1 million de \$ (Personnel: 200 personnes)

En 2009 la société Heliscope séquence le génome de S. Quake par la technique du séquençage de molécules uniques d'ADN
coût 35 000 \$ (3 personnes)

Prédiction pour 2014 un coût de 1000 \$ pour le séquençage d'un génome individuel (1 appareil automatisé)

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les données importantes tirées du séquençage du génome humain 2001-2004

- * Seulement 1% du génome code des protéines
- * Le reste du génome est considéré comme du « junk DNA »
- * Il y a de 20 à 25 000 gènes dans le génome humain
- * Les exons représentent ~5% de chacun des gènes
- * ~90% des gènes présentent une possibilité d'épissage alternatif
- * Les séquences répétées L1, Alu et rétrovirus inactifs constituent plus de 50% de notre patrimoine génétique.
- * Il existe de nombreuses duplications de différentes régions des chromosomes

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Le séquençage de l'ADN a permis également de mettre en évidence de nouveaux marqueurs : les SNPs très utiles à la recherche de la liaison séquences ADN/maladies

```

ATGGTAAGCCTGAGCTGACTTAGCGT-AT
ATGGTAACCTGAGTTGACTTAGCGTCAT
  ↑       ↑       ↑
  SNP    SNP    indel
  
```

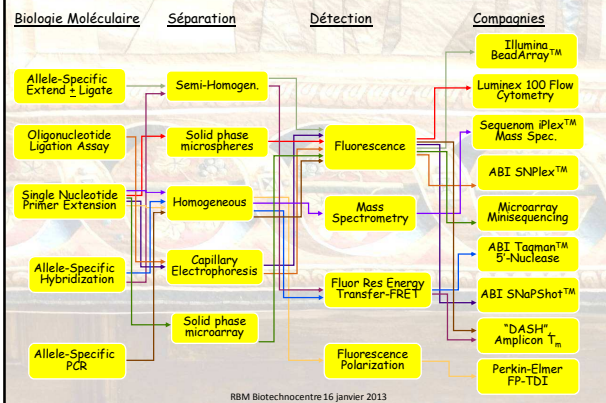


RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

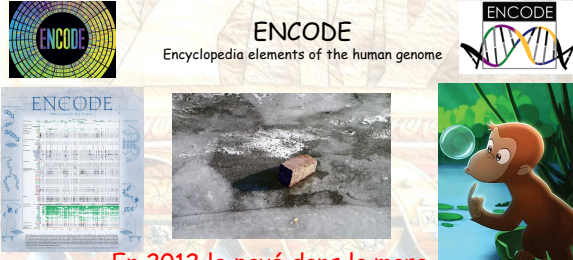
L'identification rapide des SNPs

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Comment s'effectue actuellement l'identification des SNP ?



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



ENCODE
Encyclopedia elements of the human genome

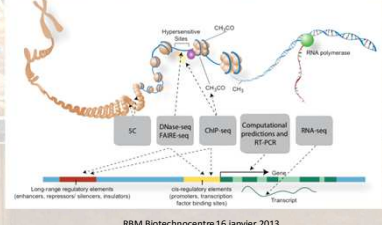
En 2012 le pavé dans la mare

Jeudi 6 septembre 2012, une série d'articles scientifiques de portée historique a été publiée dans les plus grandes revues scientifiques : Nature, Science, Genome Research, Genome Biology, Journal of Biological Chemistry. Ce sont les conclusions d'un immense projet de recherche, financé par le gouvernement américain, impliquant 440 scientifiques de 32 laboratoires, qui a duré neuf ans : le projet ENCODE qui visait à décrire de façon complète les fonctions de chaque élément du génome humain.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les expériences ENCODE

- Etude de la chromatine:
 - Sites hypersensibles
 - ChIp (Chromatin Immuno-precipitation)
 - Méthylation de l'ADN
- Fonctions des ARN "non codant"
- Comparaison des génomes individuels
- Nouvelle annotation du génome



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

3 des résultats importants trouvés par le projet ENCODE :

- 1) 80 % de l'ADN porteraient les informations pour réguler l'activité des gènes.
- 2) Il existe quatre millions d'interrupteurs sur l'ADN humain pour ouvrir ou fermer les 20 000 gènes.
- 3) Les interrupteurs sont parfois très loin des gènes à réguler.

La complexité de la génétique vient d'être multipliée à nouveau par un facteur 100 (au minimum).
La masse d'informations rend les études génétiques de plus en plus complexes.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

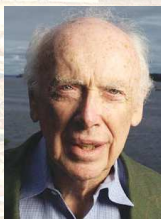
Les apports du séquençage des génomes individuels

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les deux premiers génomes séquencés



Craig Venter



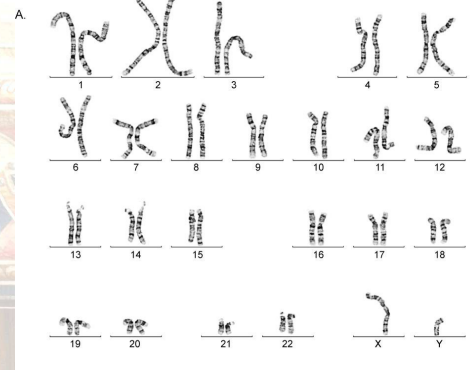
James D. Watson

PLoS Biology 5 (10) (2007) méthode Sanger

Nature 452, 872-876 (2008) pyroséquençage

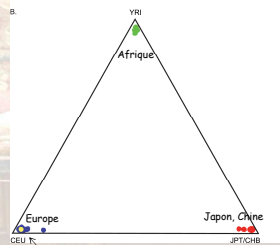
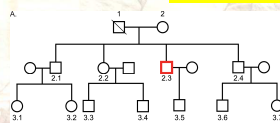
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Caryotype de C. Venter



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Origines ethniques de C. Venter



Analyse basée sur l'étude de 750 SNPs présents dans le génome de C. Venter

C. Venter

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Séquençage du génome de C. Venter : quelques données

Nombre de gènes potentiels	20 000-25 000
	11 250 gènes de fonction connue (58 % des gènes)
Proportion de l'ADN codant pour un gène dans le génome	2 %
Nombre de variants (polymorphismes SNP, microdélétions, microinsertions, insertions/délétions [indels], inversions, duplications...) - étude d'haplotypes	4 195 960 (dont 78 % SNP) dont 1 288 319 variants nouveaux, soit 12,3 Mb référence utilisée : base de données du National Center for Biotechnology Information (NCBI) dont 62 % répertoriés dans la base de données de SNP, dbSNP)
Relation génotype/phénotype - interprétation difficile (exemples)	Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire
44 % des gènes comprennent au moins un variant à l'état hétérozygote	Hétérozygote dans le gène <i>Klocho</i> (<i>KL</i> , Omin 604824) pour deux variants (F352V et C370S) associé à une diminution du risque cardiovasculaire
	Homozygote 5A/5A dans le promoteur du gène <i>matrix metalloproteinase 3</i> (<i>MMP3</i> , Omin 185250) associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.
	Nombreux variants aux conséquences inconnues ou paradoxales (rôle des gènes modificateurs, de leurs produits et de l'environnement).
	Par exemple : Déletion hétérozygote de 4 pb du gène <i>ACOX2</i> (<i>Acyl-CoA oxidase 2</i> , Omin 609751) crée une protéine anormale tronquée. Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme lipidique.
	Génotype pour le gène <i>lactase</i> (<i>LCT</i> , Omin 603202) compatible avec une intolérance au lactose, non rapportée par le sujet.
Difficultés principales	Séquençage des zones répétées
	Alignement des séquences
	Confirmation des séquences variantes (notamment délétions, insertions, indels)
	Incertitudes sur certains variants : nécessité de couvrir plus de sept fois le génome humain pour atteindre un taux d'exactitude du séquençage proche de 100 % (au moins, 20 fois idéalement)

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

En comparant un génome individuel au génome de référence on trouve 3.45 millions de SNPs et 170202 délétions ou insertions (indels).

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Apport de la génomique dans la personnalisation des traitements des Cancers

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



Le cancer en France

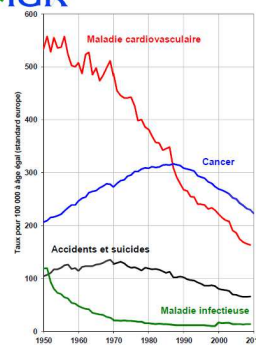
370 000 cas de nouveaux cancers par an, estimation pour 2011 (Source : Institut de Veille Sanitaire)

152 000 décès par cancer observés en 2010 (Source : Centre Epidémiologique sur les causes de décès)

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

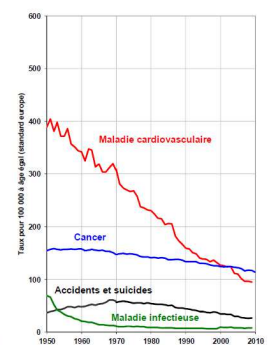


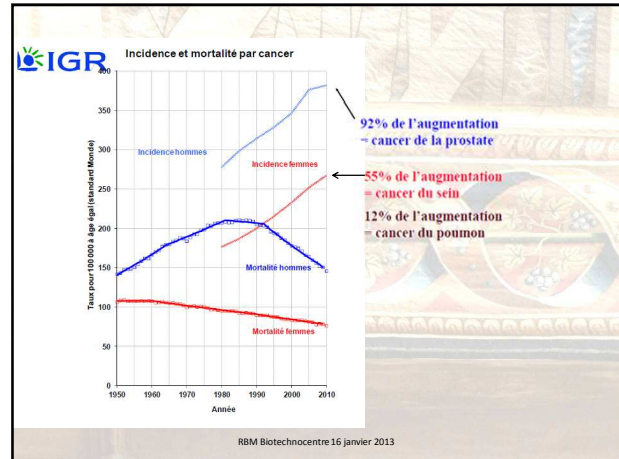
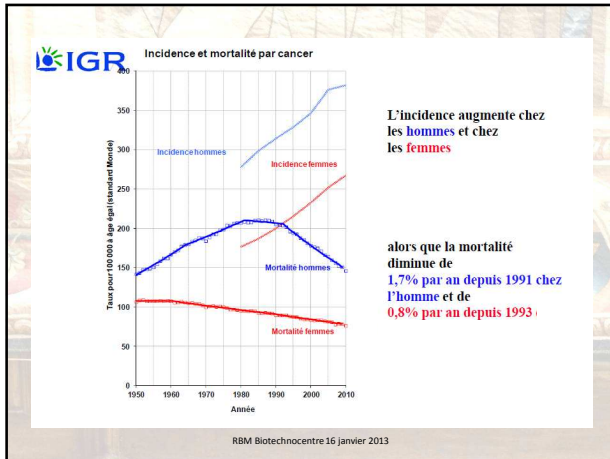
Mortalité chez les hommes



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Mortalité chez les femmes





- Les apports de la génomique :
 - Amélioration du pronostic
 - Prédiction de réponse aux thérapies ciblées (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie ...)

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

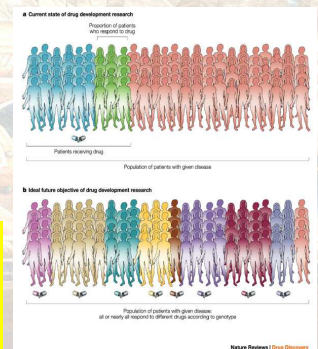
Problème du choix des traitements

Traitement identique

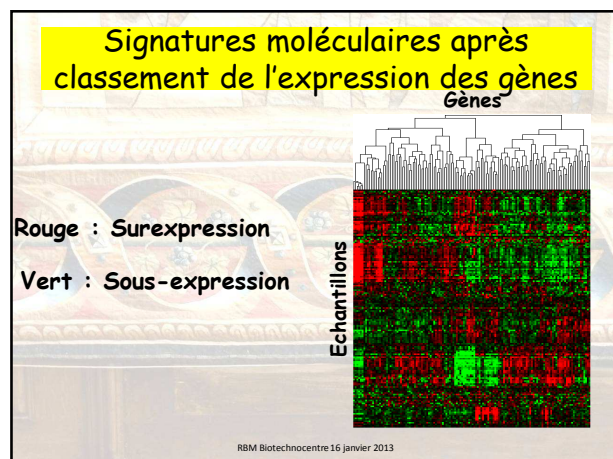
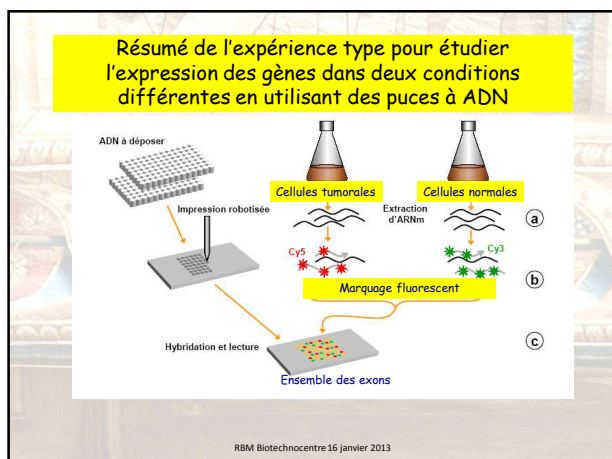
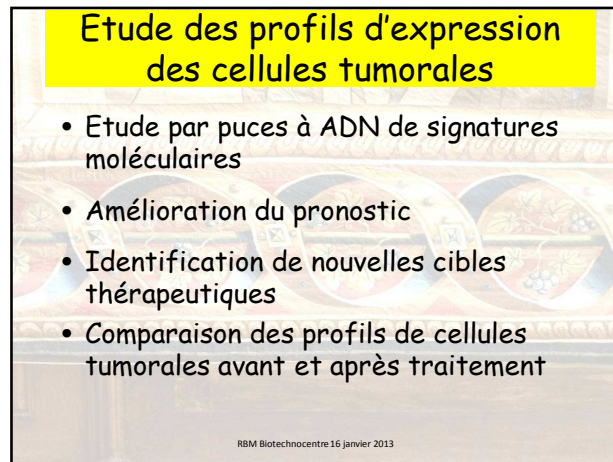
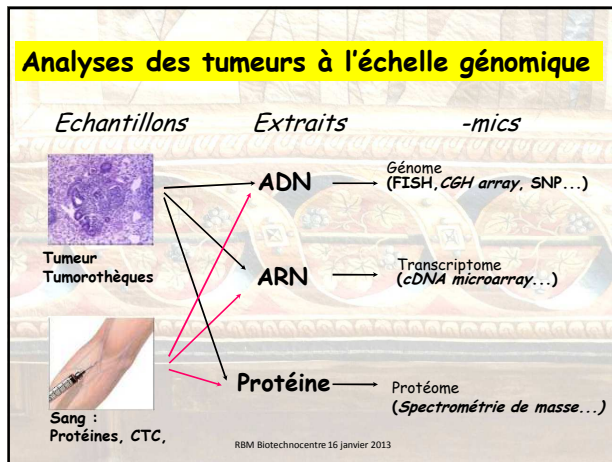
Hétérogénéité
- Tumorale
- Patient

Objectif :
Traitement à la carte

Moyens :
génomique



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



Classification moléculaire des cancers du sein

- Etablissement d'une nouvelle taxonomie de cancers du sein
- Définition d'index pronostiques basés sur les caractéristiques génétiques (OncotypeDX, Mammaprint)
- Prédiction de la réponse aux différents traitements antitumoraux
- Identification de cibles moléculaires permettant de nouveaux traitements ciblés

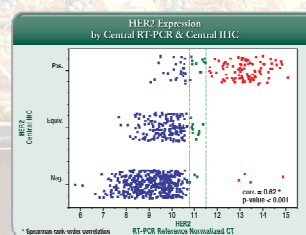
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



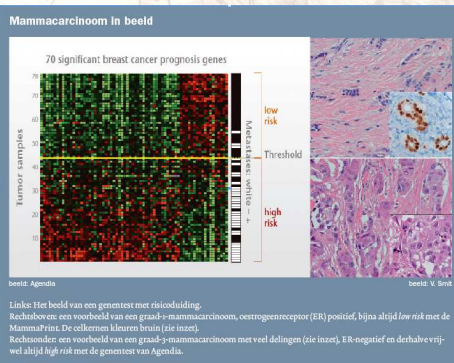
Le test **Oncotype DX**
vous aide à trouver la réponse

Oncotype DX

Le test Oncotype DX sur un échantillon de tissu cancéreux teste l'activité de 21 gènes. On détermine ainsi la probabilité de récurrence, l'efficacité de la chimiothérapie versus les radiothérapies.



Test Mammaprint

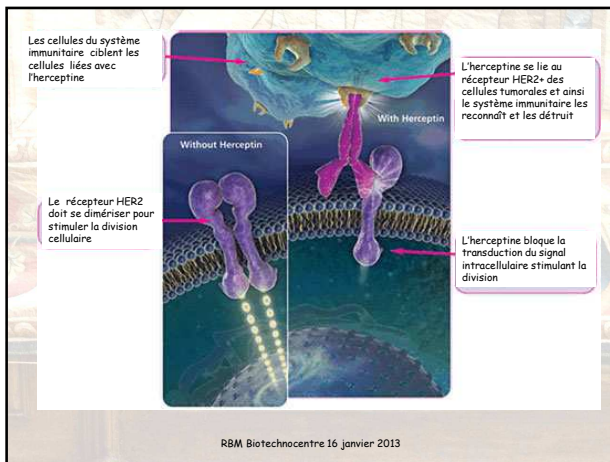


RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

THERAPIES CIBLEES

- Anticorps monoclonal dirigé contre un récepteur de facteur de croissance
 - Herceptine®: efficace si la cellule tumorale surexprime le récepteur HER2/neu
- Indications: cancers du sein, nombreuses autres tumeurs épithéliales

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



AUTRES THERAPIES CIBLEES

- **Glivec®**: efficace dans les cas de leucémie myéloïde chronique (translocation t(9;22) Inhibiteur de la tyrosine kinase Bcr-Abl
- **Iressa®** inhibiteur de l'EGFR efficace pour les cancers du poumon où les cellules sont porteuses d'une mutation activatrice du gène EGFR.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

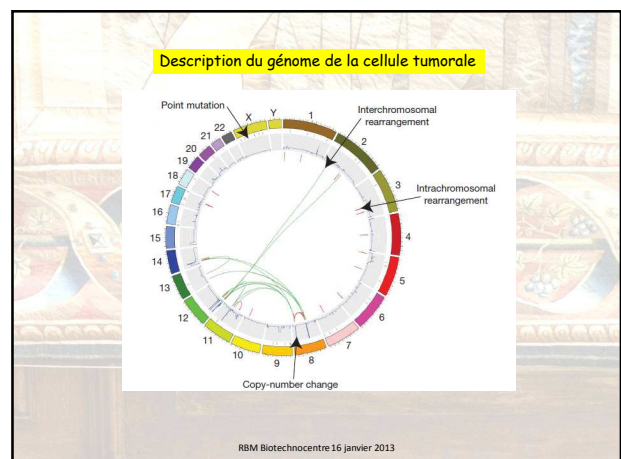
Etude du génome de la cellule tumorale

The International Cancer Genome Consortium

Identification des facteurs prédictifs de réponse :
Mutations de gènes
Polymorphismes
Translocations

Within a decade, it will be possible to better tailor treatment
• Develop gene tests to match group patients
• Find new drugs that target specific groups better

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



Attention

Sur 50 tumeurs du sein (récepteurs oestrogènes positives) analysées et comparées aux tissus sains, M. J. Ellis a trouvé 1700 mutations mais seulement 3 sont présentes dans 10% des tumeurs. Conclusion de M. J. Ellis: **Not even the end of the beginning**

JNCI Vol. 103, Issue 7 | April 6, 2011

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Recherche de la relation gènes/maladies

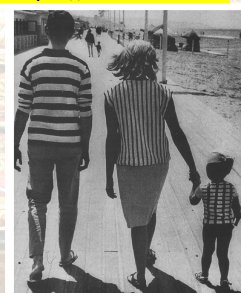
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Comment identifier les gènes impliqués dans des maladies monogéniques ?

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

**Deux approches possibles avant les nouvelles données du séquençage
1) par l'étude des familles**

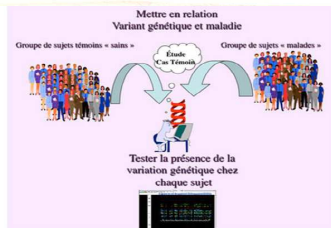
- Trouver des familles où la maladie ségrège
- Trouver le gène candidat
- Confirmer le gène candidat



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Deux approches possibles

2) par l'analyse des corrélations SNPs/maladies



La question posée étant : le variant génétique est-il plus fréquent chez les sujets présentant la maladie que chez les témoins?

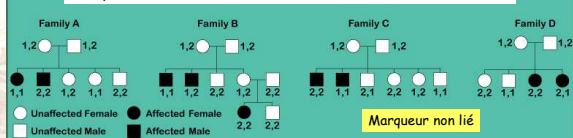
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Exemple de la recherche du gène de la mucoviscidose

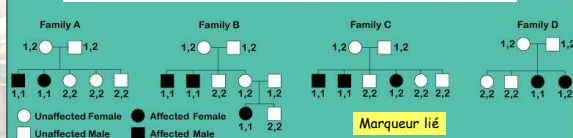
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Localisation du gène de la mucoviscidose par l'étude des familles

Marqueur du chromosome 1 dans une famille avec des malades

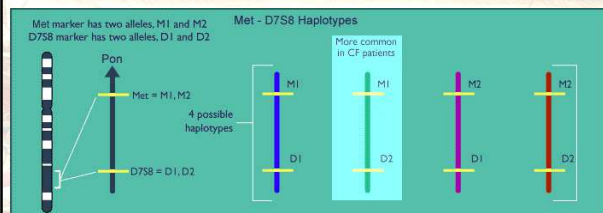


Marqueur du chromosome 7 dans une famille avec des malades



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Localisation par les haplotypes



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Confirmation du gène candidat

Recherche des mutations chez les malades

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Recherche de la relation gènes/maladies
Après le séquençage des génomes

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Etude de l'exome

Une nouvelle piste pour rechercher les gènes impliqués dans les maladies humaines : le séquençage de l'ensemble des exons ou **exome**

Pourquoi?

- Ne séquencer que les exons (1%) du génome est plus rapide et moins cher qu'un séquençage complet du génome
- Les maladies monogéniques sont dans la majorité des cas dues à des mutations dans les exons à l'origine d'une protéine inactive
- Ce type d'étude doit permettre de découvrir les gènes impliqués dans les maladies plus facilement qu'avec les études d'association.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Pour capturer et séquencer les exons, on utilise des puces à ADN

Les puces à ADN sont réalisées en déposant les gènes connus du génome humain sur une lame de microscope 10 mm x 10 mm



Le système de dépôt de l'ADN : des buses d'imprimante jet d'encre !



Exemple la puce Affymetrix du génome humain

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Découverte d'un gène impliqué dans une maladie en ne séquençant que l'exome

Il s'agit du syndrome de Miller caractérisé par un tonus musculaire diminué, des troubles de la coordination et des anomalies de la face et des membres.

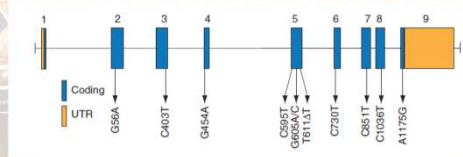
Maladie génétique orpheline : dans le monde, 30 familles avec des enfants malades.



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013 Nature Genetics published online 13 November 2009

1 mutation significative n'est trouvée que chez les malades. Elle est localisée dans le Gène DHODH (dihydroorotate déhydrogénase).

Après séquençage du gène DHODH chez des malades on retrouve de nouveaux variants



Nature Genetics 13 November 2009

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Conclusion:

Le gène en cause est le gène de la DHODH
Résultat très positif démontrant la puissance de ce type d'outil
Possibilité de traitement si on détecte tôt la maladie

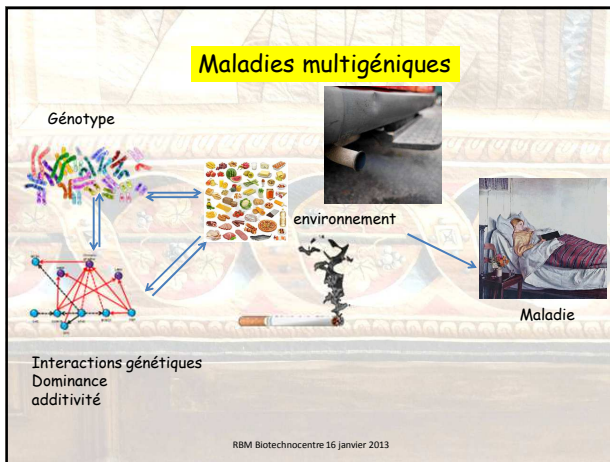
Mais :

Attention aux corrélations !
Souvenez vous que le syndrome n'est pas mieux compris maintenant que l'on connaît le gène en cause
Le rôle de la DHODH dans le phénotype est parfaitement inconnu
Une nouvelle voie est ouverte mais presque tout reste à faire!

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Cas des maladies multigéniques

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

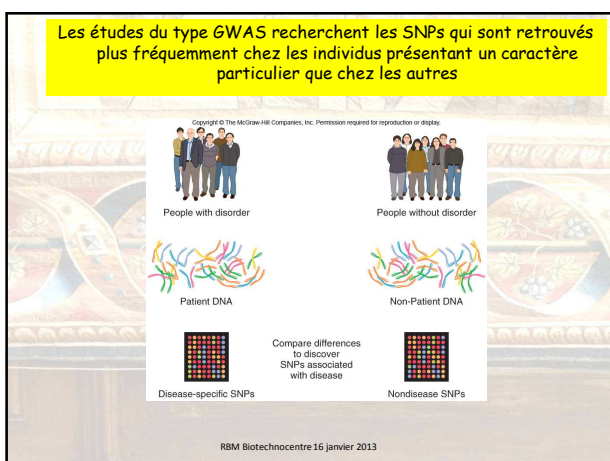


Etudes d'associations gènes/haplotypes

Un haplotype est l'ensemble des différents marqueurs (ex SNPs) présents sur un même chromosome

L'analyse des haplotypes est une méthode très à la mode

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls

The Wellcome Trust Case Control Consortium*

Vol 447 | 7 June 2007 | doi:10.1038/nature05911

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Étude d'associations sur l'ensemble du génome (GWAS) ou la ruée vers l'or

In a tour-de-force demonstration of feasibility, a consortium of 50 research teams uses 500,000 genetic markers from each of 17,000 individuals to identify 24 genetic risk factors for 7 common human diseases.

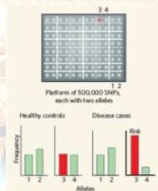


Figure 1: Genome-wide association scan. To identify genetic risk factors for common diseases, the WTCCC researchers scanned DNA from patients (2,000 per disease) and controls (3,000 shared for all seven diseases studied) for the frequency with which they contained each of the 500,000 genetic markers, or single nucleotide polymorphisms (SNPs), from the human genome. After statistical evaluation of the data, they found that most markers showed very little difference in the frequency of their two constituent forms — or alleles — between controls and cases. However, some SNPs occurred at a greater frequency in patients. Such alleles (one is shown in red) can be considered a genetic risk factor for a particular disease.

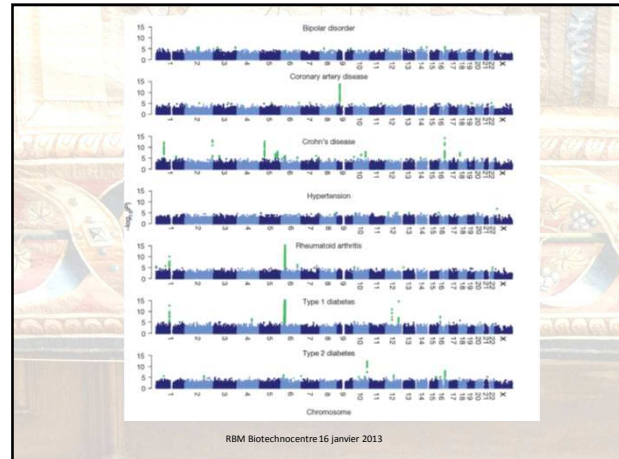
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Vol 447/7 June 2007/doi:10.1038/nature05911

Recherche des facteurs de risque pour différentes maladies

Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls

The Wellcome Trust Case Control Consortium



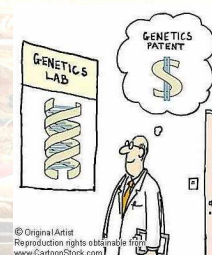
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les limites de ce type d'étude

- 1) Elle comprend un si grand nombre de données qu'il y a forcément des erreurs.
- 2) Elle révèle des corrélations entre deux informations mais pas une relation causale
- 3) Un biais est forcément introduit puisque l'on sélectionne la population des malades
- 4) L'interprétation est compliquée par l'épistasie, l'épigénétique ...
- 5) On passe forcément à côté des SNPs très rares

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Tests génétiques et médecine personnalisée



© Original Artist
Reproduction rights obtained from
www.CartoonStock.com

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Tests génétiques

Le but de la médecine est de soigner
La médecine personnalisée est basée sur des prédictions
Les généticiens tentent de lire l'avenir dans leur boule de cristal "l'ADN"



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Arguments pour le développement des tests génétiques

- Le coût des maladies génétiques est énorme pour le budget de la santé publique
- On estime à 6/10 le nombre de personnes qui, après 60 ans, développent une maladie avec une composante génétique.
- Des gènes de prédisposition à l'infarctus du myocarde, à certains cancers, à l'hypercholestérolémie, au diabète ont été identifiés.
- Il existe plus de 6000 maladies monogéniques
- Chaque être humain est porteur de 5 à 10 anomalies génétiques asymptomatiques

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Mise en place d'une nouvelle médecine prédictive dès le plus jeune âge



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Test génétique des maladies monogéniques

Test ADN pour chercher une mutation dans un gène
Exemple de la mucoviscidose
Chorée de Huntington



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Le résultat du test génétique : Diagnostic, prédiction ou prédisposition?

- ▣ Diagnostic
 - Mucoviscidose, myopathie etc...
- ▣ Prédiction
 - Chorée de Huntington
- ▣ Prédisposition
 - HNPCC (cancer du colon), BRCA (cancer du sein), ApoE (alzheimer)
- ▣ Attention ! la différence entre diagnostic et prédiction n'est pas toujours claire

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

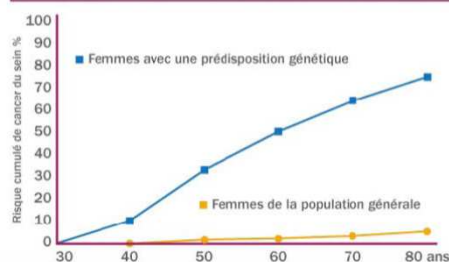
Exemple du test génétique pour le cancer du sein

- ▣ Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme
- ▣ 50,000 nouveaux cas chaque année en France
- ▣ 11,000 morts par an
- ▣ 5-10% de ces cas sont causés par une mutation dans les gènes BRCA1 ou 2 qui régulent la croissance cellulaire

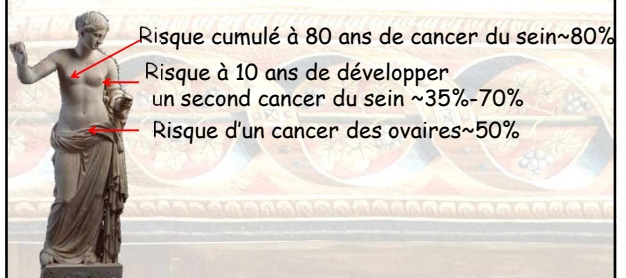
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Comparaison avec la population générale⁽¹⁾

- Risque cumulé à 80 ans de 80% pour les femmes prédisposées
- Risque cumulé à 80 ans de 10% pour les femmes non prédisposées



Risque de cancer pour une femme porteuse d'une mutation de BRCA1



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Si mutation détectée

Surveillance

Mammographie, palpations, imagerie

Chirurgie

Mastectomie

Ovariectomie

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les bénéfices, les risques et les limitations du test BRCA :

Bénéfices:

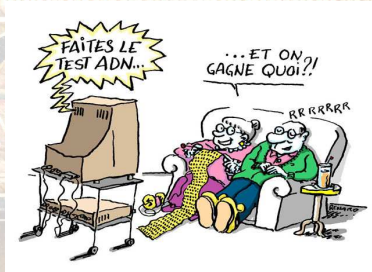
- 1) Identification des individus à risque
- 2) Identification des individus à risques faibles dans les familles avec une mutation connue
- 3) Détection précoce des cancers et prévention
- 4) Diminution de l'anxiété

Risques et limitations:

- 1) Ne détecte pas toutes les mutations
- 2) Les mutations de novo ne sont pas détectées
- 3) L'efficacité de certaines interventions n'est pas prouvée
- 4) Augmentation du coût de cette maladie pour la société

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Tests génétiques et maladies multigéniques Cas des prédispositions



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

On envisage de séquencer en routine des génomes individuels !

Pour quoi faire ?

Déterminer les risques pour de nombreuses maladies et ainsi aller de plus en plus vers une médecine prédictive et une meilleure adaptation des traitements aux malades

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Conséquences de la mise en évidence d'une liaison gènes/maladies (cf GWAS avec les corrélations SNPs/maladies)

- Si tous les gènes impliqués dans une maladie ou un caractère sont connus
- Si on sait comment ils interagissent entre eux et avec le milieu

On doit pouvoir rendre compte de la totalité de la variabilité génétique des individus dans un milieu donné c'est-à-dire de l'héritabilité

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Le concept d'héritabilité

$$V_p = V_g + V_e \quad h^2 = V_g/V_p$$

L'héritabilité c'est la part de variance phénotypique relevant de la variance génotypique dans un environnement donné

Attention :

- 1) L'héritabilité n'a aucun sens pour un individu; c'est une valeur concernant une population.
- 2) Ce concept parfaitement applicable aux animaux d'élevage et aux cultures de végétaux est plus difficile à utiliser dans le cas des populations humaines.

It was supposed that the phenotype of an individual could be the result of **either** environment **or** genotype, whereas we understand the phenotype to be the result of **both**.

Lewontin
R C Lewontin Am J Hum Genet. 1974 May; 26(3): 400-411.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Une personne ayant les formes les plus à risques pour les marqueurs associés au diabète de type 2 a en fait moins de risque de développer cette maladie si elle est mince, qu'un individu n'ayant pas les formes à risques de ces marqueurs mais obèse.

De la même façon, sur la base de l'analyse de son génome, quelqu'un peut être déclaré à risque élevé d'être atteint de la lèpre alors qu'il ne court aucun risque s'il n'est pas exposé au bacille.



Phénotype = gènes + environnement

Armstrong gagnant 7 fois le tour France il serait absurde de chercher le pourcentage dans ses victoires dû à : son vélo; ses gènes; le dopage; les transfusions; son équipe etc...

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les gènes impliqués (?) dans les maladies multigéniques n'expliquent qu'une très faible part de la variance phénotypique (5-6%) à part le cas de la DMLA

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.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Exemple des prédictions de la taille des individus après la génomique et du temps de Galton il y a un siècle

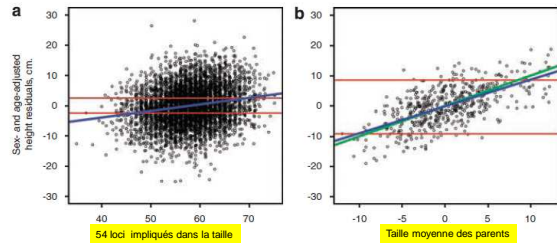


Figure 2 Observed sex- and age-adjusted height vs different predictive profiles. (a) Rotterdam

Prédiction de la taille avec la génomique explication de 5 % de la variance phénotypique de la taille(a)

Prédiction de la taille avec les parents explication de 40% de la variance phénotypique de la taille (Galton il y a 120 ans !)

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Est-ce du à l'héritabilité manquante ou à une mauvaise interprétation du concept d'héritabilité ?

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



Où est passé l'héritabilité perdue ?

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Que nous apprennent ces tests sur internet

Des choses que souvent vous savez déjà

Si vous avez un risque cardiaque il faut bien manger et faire de l'exercice

Des choses que vous ne savez pas interpréter

Vous avez un risque de 10 % de développer un cancer de la prostate

Des choses drôles

Pourquoi vous aimez les carottes !!!

Des choses que l'on croit savoir

Et qui vont changer à cause de la découverte de nouveaux gènes

Des choses utiles à savoir

Risque élevé cancer du sein ou Parkinson

- Mais de telles informations devraient être prises en charge par un conseil génétique non?

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les illusions des risques relatifs

Comment interpréter un risque multiplié par 2 par rapport au risque de la population naturelle de 1/1000 de développer la maladie de Crohn ou d'une autre maladie rare ?

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Le paradoxe de l'information sur le risque

Quel est le bénéfice de connaître un risque?



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet

What Genetic Profiles can be discovered?

40 genetic profiles of your child, under 8 major groups below:

IQ	EQ	Athletic Abilities
Character	Health	
Environmental Sensitivity		
Creativity	Addiction Susceptibility	



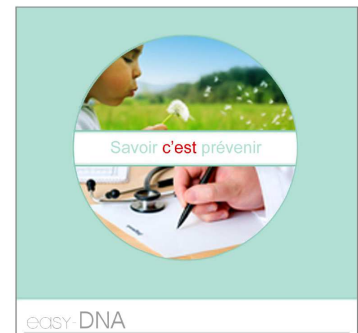
RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet

Notre preuve de Prédisposition génétique couvre les maladies suivantes

Système immunitaire
Lupus
La maladie de Basedow ou Graves
La maladie coeliaque
La sclérose multiple
Psoriasis

Général de la santé
Obésité
Migraine
Le diabète type 1
Le diabète type 2

Cancers
Le cancer de la vessie
Le cancer du sein
Le cancer du côlon (colorectal)
Le cancer de l'estomac (gastrique)
Le cancer du poumon
Le cancer de la prostate
Le cancer de peau

Maladies cardiovasculaires
Anévrisme
La fibrillation auriculaire
Les maladies du cœur
La maladie artérielle périphérique
La thrombose veineuse

Vieillessement
La dégénération maculaire
La maladie d'Alzheimer
L'ostéoporose
L'arthrite rhumatoïde



Si vous souhaitez vous familiariser avec un modèle de résultats, vous pouvez vous en charger en cliquant sur ce lien [rapport du test](#)

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet

Sommaire de vos résultats

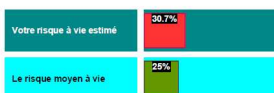
Le détail de vos résultats se présente dans le tableau ci-dessous. Les détails à propos de chaque maladie apparaissent dans les pages suivantes par ordre alphabétique. La qualification du risque génétique et la méthode de calcul du risque relatif utilisé pour calculer les résultats ont été développés conformément aux caractéristiques déterminées du rendement par l'usage de pratiques standards. En se basant sur votre ADN et les maladies ciblées dans ce test, le détail des résultats est le suivant.

Nom de la maladie	Notre risque à vie	Risque normal	Votre niveau de risque génétique
Haut niveau de risque génétique			
La fibrillation auriculaire	30.7%	25%	haute
Psoriasis	23.2%	11.4%	haute
Le cancer de la peau	61.4%	35%	haute
Moyen niveau de risque génétique			
Anévrisme	25%	17%	moyen
Les maladies du cœur	58.1%	49%	moyen
Le cancer du poumon	18.1%	17.2%	moyen
Migraine	17.8%	20%	moyen
Obésité	25%	25%	moyen
L'ostéoporose	40.9%	43%	moyen
La maladie artérielle périphérique	14.6%	14.5%	moyen
Le cancer de la prostate	16.5%	10%	moyen
Le diabète type 2	17.6%	24%	moyen
La thrombose veineuse	23.3%	25%	moyen
Bas niveau de risque génétique			
La dégénération maculaire	6.8%	8%	bas
La maladie d'Alzheimer	3.3%	6%	bas
Le cancer de la vessie	4.9%	4.1%	bas
Le cancer du sein	0.4%	0.4%	bas
La maladie coeliaque	2.9%	1%	bas
Le cancer colorectal	7%	6%	bas
Le cancer gastrique	2.4%	2.3%	bas
La maladie de Basedow ou Graves	0.7%	1%	bas
Lupus	0.7%	0.25%	bas
La sclérose en plaques (SEP)	0.4%	0.2%	bas
L'arthrite rhumatoïde	0.5%	1%	bas
Le diabète type 1	0.8%	1%	bas

Source: LBN-13027

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet

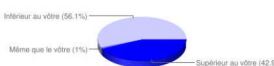


Question: Comment donner sens à mes résultats pour la maladie d'Alzheimer?

Vos risques se présentent sous forme de risques en base au risque de vie estimé. Il est important de comparer cette valeur avec la moyenne estimée du risque de vie. Votre niveau de risque peut être haut, moyen ou bas. Le tableau de gauche indique votre risque de vie estimé, tenant compte des marqueurs que nous avons utilisé, la moyenne du risque à vie d'un sujet masculin est de 30,7 face au 25%.

Question: Existe-t-il autre façon d'interpréter les résultats?

Effectivement, dans un échantillon populationnel, on estime que 42.9% auront une plus grande possibilité de développer la maladie d'Alzheimer et que 56.1% ont un risque inférieur au vôtre. Les résultats de ce graphique se basent sur le projet Hap Map humain et sur les études épidémiologiques de l'incidence de la maladie.



Question: Cela signifie que je vais développer 'la maladie d'Alzheimer'?

L'environnement joue toujours un rôle important. Vos risques peuvent être plus élevés que ceux de la population générale, mais cela ne signifie pas que vous développerez certainement la maladie parce que vos gènes, et votre environnement l'indiquent ainsi. En fait pour la "maladie d'Alzheimer", l'environnement de la personne représente 45% des risques de développer la maladie, alors que les gènes responsables représentent 55% des risques.

zheimier?
euvent être
ignifie pas
gènes, et
les risques
présentent

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet la cerise sur le ...



Les tests sur internet

Gene Predictis®
...parce que je suis unique

Route de Chantemerle 64 - CP 160 - CH-1763 Granges-Paccot
Téléphone: +41 26 466 15 45 | Fax: +41 26 466 15 46
info@genepredictis.com | www.genepredictis.com

GENE PROTECTIVE

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet

Nos champs d'activité

Nous analysons des variants génétiques spécifiques afin de mieux comprendre

la susceptibilité aux maladies

Nous utilisons des **marqueurs génétiques validés** pour quantifier vos facteurs de risques afin **d'améliorer votre qualité de vie.**

Personnalisez la gestion de
votre santé!

le profil pharmacogénétique

Nous utilisons des **marqueurs génétiques validés** pour un choix personnalisé du médicament et de sa dose.

Prenez un médicament qui est
en accord avec vos gènes!

GENE PREDICTOR®

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet

Le test génétique nécessite :

- ❖ votre historique familial et votre consentement écrit pour l'Investigation génétique
- ❖ un simple **frottis buccal**, un prélèvement facile et indolore qui se fait à l'aide de bâtonnets stériles

Vous recevrez :

- ❖ un rapport détaillé qui comprend une interprétation personnalisée des résultats ainsi que des conseils de santé ciblés
- ❖ votre **passaport génétique CYPASS® personnalisé** (format de carte de crédit) résumant les résultats utiles pour l'optimisation thérapeutique.



Bâtonnets stériles pour frottis



Votre passeport génétique

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Les tests sur internet

A. Summary

With respect to these results only and according to the specialized literature :

1. Mr. [REDACTED] exhibits a slight **increased risk for thrombophilic problems**. Therefore, preventive measures during long distance travels (>5 hours) are recommended, such as enough fluid intake and frequent leg muscle exercises. During very long distance travels (>7 hours), graduated compression stocking and/or low molecular-weight heparin should be considered.
2. Mr. [REDACTED] presents two homozygous variants in MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) gene. This may lead to elevated homocystein levels in blood. **Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cardiovascular problems**. In case of elevated blood concentrations of homocystein, supplementation of folic acid and vitamin B12 is recommended. It is recommended to get a periodic blood test to check homocystein levels.
3. The D variant of the ACE gene has been associated with coronary heart disease. Accordingly, Mr. [REDACTED] should check his blood pressure on a regular basis, at least twice a year.
4. Mr. [REDACTED] is considered as an intermediate metabolizer of CYP1A2, CYP2D6 and CYP2B6 substrates. Therefore, the dosage of drugs metabolized by these pathways should be adapted. However, individual variations of the expression and induction of the CYP genes, and the clinical status of the patient have to be taken into account for an adequate dose adaptation.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

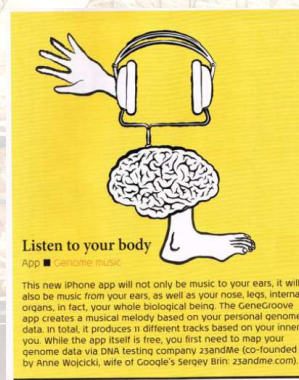
GENE PREDICTIS® UA

Les tests sur internet

- ❖ Vos gènes ne se modifient pas et, par conséquent le test génétique est valable à vie. **Le plus tôt on le fait, le plus vite on en profite!**
- ❖ Les profils génétiques vous permettent de mieux vous connaître. **Vous pourrez optimiser la gestion de votre santé de manière prospective et personnalisée** par :
 - une détection précoce de votre susceptibilité vis-à-vis de certaines maladies, et ceci bien avant que les symptômes ne se manifestent. Une stratégie préventive individualisée sera suggérée
 - un choix sur mesure du médicament et de sa dose
 - une optimisation de votre mode de vie permettant de sauvegarder votre qualité de vie
 - un ralentissement des processus de vieillissement par des approches de conseils nutritionnels.

Contactez Gene Predictis® aujourd'hui!
info@genepredictis.com

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Dernière exemple d'application proposée par un biologiste moléculaire dont on peut douter de la compétence. Notre séquence d'ADN sur un téléphone portable

Portable Genomics par la voix de Patrick Merel souligne : « *on sait que l'information utile représente tout au plus 1,5 % de tout notre génome* ». Soit trente gigaoctets de données, une taille acceptable pour les Smartphones dernière génération.



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Conclusion 1

- Il faut être très prudent avec les corrélations marqueurs/maladies
- L'influence du résultat n'est pas à prendre à la légère, car il ne concerne pas seulement l'utilisateur mais aussi sa famille
- De nombreux médecins et généticiens lancent un cri d'alarme contre ces tests.
- Ce marché de l'ADN prédictif sur Internet est un marché énorme avec dans l'avenir des profits importants.

Rappel : Ces tests sont interdits en France ou soumis à autorisation

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013

Conclusion 2

Peut-on tout prédire ?

Les tests génétiques sont très utiles pour les maladies monogéniques, pour les maladies multigéniques les résultats des examens génétiques sont à manipuler avec précaution.

Toute vérité est-elle bonne à dire ?

Face à une maladie pour laquelle il n'existe aucun traitement, tout le monde ne réagit pas de la même manière. Comment maintenir la liberté de savoir ou de ne pas savoir ?

Secret médical

L'information génétique ne concerne pas seulement le patient mais aussi d'autres membres de sa famille. Le médecin est partagé entre le devoir de respecter le secret médical et le devoir d'assistance vis-à-vis de ses apparentés.

Droit de savoir et droits des personnes

La loi prohibe actuellement l'utilisation discriminatoire d'informations génétiques, par exemple dans le domaine des assurances ou de l'emploi.

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013



Merci de votre attention

RBM Biotechnocentre 16 janvier 2013