

SCIENCES DU VIVANT ET SOCIÉTÉ

LA MEDECINE DU FUTUR

Espoirs et enjeux



Colloque organisé en partenariat avec l'Académie des Sciences

Le mardi 5 février 2019

Dans la grande salle des Séances de l'Institut de France



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



SOMMAIRE

Introduction.....	3
La prévention du risque en médecine : d'une approche populationnelle à une approche individualisée.....	6
Génome et médecine : ce que prédisent nos gènes – Maladies monogéniques.....	17
Génome et médecine : ce que prédisent nos gènes – Maladies polygéniques.....	30
Intelligence artificielle : une chance pour la santé.....	45
Développement de la médecine de précision en oncologie.....	59
Renverser la médecine pour prévenir les maladies chroniques.....	74
Pour qui et à quel prix ? Implications éthiques, légales et sociétales de la médecine du futur.....	92



Alain MERIEUX, Pascale COSSART, Jean-Pierre DECOR

Alain MÉRIEUX - Mesdames, Messieurs, bonjour.

C'est avec beaucoup de plaisir que je vous retrouve dans cette salle qui m'est très chère. Je remercie l'Académie des Sciences et l'Institut de France pour l'accueil de ce colloque de l'Institut des Sciences du Vivant.

Cet institut est aujourd'hui animé paritairement par notre Fondation et la Fondation Bullukian, dont je salue le président, Jean-Pierre CLAVERANNE. Il a pour mission de favoriser la réflexion entre les différents acteurs concernés par l'évolution de la science et son impact potentiel sur la société.

Le thème d'aujourd'hui concerne la médecine du futur. Je félicite Jean-Pierre DÉCOR pour avoir vraiment pris en charge ce sujet et s'être entouré de conférenciers de grande qualité. Ce thème nous concerne tous et nous sommes très désireux de connaître les applications de cette nouvelle médecine.

Je reviens d'une visite en Chine à l'occasion d'une exposition ayant pour thème à la fois une rétrospective sur 40 ans de réalisation et une prospective sur les développements des 40 prochaines années. La génétique humaine est affichée dans l'exposition comme étant la priorité scientifique et médicale pour la prochaine décennie. Nous sommes donc parfaitement sur un sujet d'actualité.

Pour terminer, je voulais encore vous remercier pour l'accueil exceptionnel que vous nous offrez chaque année à l'Académie des sciences et à l'Institut de France. Merci.

(Applaudissements)

Pascale COSSART - Monsieur le Président, Madame, Messieurs les secrétaires perpétuels honoraires, chers confrères, chers collègues, Mesdames, Messieurs, c'est avec un très grand plaisir que j'accueille dans cette salle la Fondation Mérieux et la Fondation Bullukian pour ce colloque d'une journée sur le thème de la médecine du futur.

Nous sommes tous conscients que, depuis la fin du XX^{ème} siècle, les progrès de la biologie, et notamment ceux de la biologie moléculaire, couplés à ceux des mathématiques, de l'informatique, de la physique et de la chimie ont permis à la médecine d'aborder les maladies à l'échelle moléculaire par des approches, certes réductionnistes, mais extrêmement efficaces.

L'étude des gènes s'est révélée déterminante dans l'identification de plus de 3 000 maladies d'hérédité monogénique. Elle a permis des diagnostics précis et conseils génétiques ainsi que l'observation d'anomalies génétiques acquises associées aux cancers, comme la fusion entre les gènes BCR et ABL qui donne naissance à une kinase anormale.

La compréhension de ces anomalies a permis la mise au point de médicaments comme dans le cas de cette kinase pour laquelle a été générée une famille d'inhibiteurs dont l'utilisation contrôle maintenant la maladie et parfois la guérit.

Si la chimie permet la synthèse de nouveaux médicaments, les nanotechnologies permettent aussi d'améliorer leur vectorisation, en particulier vers l'intérieur des cellules.

Les biothérapies occupent une place croissante dans ces nouveaux médicaments. Le développement d'anticorps monoclonaux, de plus en plus élaborés et ciblés, a contribué à la mise au point de traitements efficaces pour les maladies chroniques et certains cancers.

Les thérapies géniques cellulaires ont eu leurs premiers grands succès.

Les résultats de la médecine sont de plus en plus impressionnants.

Depuis 1990 l'espérance de vie est passée de 73 à 79 ans pour les hommes et celle des femmes de 80 à 85 ans. Bien sûr, ces résultats spectaculaires sont aussi à attribuer à d'autres facteurs, comme les progrès de la qualité de vie. Néanmoins, la médecine périnatale, l'hygiène, les mesures de prévention, en particulier la vaccination, ont largement contribué à cette augmentation de la longévité.

Que nous réserve le futur ? Allons-nous réussir à guérir les maladies monogéniques ou polygéniques ? Allons-nous réussir à extraire des données disponibles concernant des populations ou des individus, les éléments réellement pertinents pour une médecine de précision, une médecine personnalisée ?

Ces progrès vont-ils bénéficier à tous ou les inégalités face à la santé vont-elles s'aggraver ? Que faire pour empêcher qu'une fracture plus grande ne se crée réellement ?

C'est à toutes ces questions que nos orateurs d'aujourd'hui vont consacrer leurs interventions. C'est avec plaisir que je passe maintenant la parole à M. DÉCOR, qui a été vraiment la cheville ouvrière dans la génération de ce programme très intéressant.

(Applaudissements)

Jean-Pierre DÉCOR - Mesdames et Messieurs, chers amis, permettez-moi de vous souhaiter la bienvenue à ce troisième colloque organisé par les Fondations Mérieux et Bullukian en collaboration avec l'Académie des Sciences.

Ces colloques me semblent importants car d'une façon générale nous avons des difficultés à prendre conscience de la rapidité du progrès technologique et à nous y adapter.

Par ailleurs, si nous ne participons pas à ce progrès, il se fera de toute façon sans nous :

A titre d'exemple la résistance vis-à-vis des plantes génétiquement modifiées en France et en Europe n'a pas empêché celles-ci de se développer dans le Monde sur de nombreuses cultures et couvrir des centaines de millions d'hectares en Amérique du Nord et du Sud, en Inde, en Chine, etc...

Les thèmes choisis pour ces réflexions concernent les découvertes scientifiques récentes, relatives au vivant, ayant un impact potentiel dans les domaines de la santé, de l'alimentation et de l'environnement.

Cette année nous avons choisi d'aborder **la Médecine du Futur**.

En effet, trois éléments rendent possible la Médecine du Futur :

Le rapprochement entre la biologie, l'informatique, les sciences cognitives et les nanotechnologies au point de créer une véritable discipline commune désignée par convergence.

Les possibilités considérables offertes par les Big Data en génomique, transcriptomique, métabolomique, exposomique.

Ces techniques sont regroupées sous l'acronyme NBIC.

En parallèle, le développement exponentiel des TIC, les technologies de l'information et de la communication, peut créer un rapport nouveau entre le médecin et le patient comme la télémédecine.

Convergence, Big Data, TIC mises en œuvre dans le cadre de la médecine, peuvent engendrer un nouveau paradigme que l'on désigne sous le terme **Médecine 4P** : Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative auxquels on pourrait ajouter un cinquième P : Pertinente.

Il était donc important de faire un point précis et rigoureux sur ces connaissances à ce jour. Pour cela, je tiens à remercier les éminents spécialistes qui ont pris sur leur temps précieux pour venir nous informer.

J'espère qu'à l'issue de cette journée, nous aurons les idées plus claires sur ces découvertes et leurs développements.

Sans plus tarder, Pierre CORVOL va nous expliquer comment évoluer d'une approche populationnelle à une approche individualisée. En effet, les maladies sont de moins en moins infectieuses, dues à des bactéries ou des virus, mais de plus en plus des maladies chroniques, voire dégénératives avec le vieillissement et liées à la personne.

(Applaudissements)



Pierre CORVOL

Président de l'Académie des sciences

Jean-Pierre DÉCOR - Pierre CORVOL est professeur émérite et administrateur honoraire du Collège de France et Président de l'Académie des Sciences. Il est l'auteur de découvertes majeures en génétique et biochimie sur les mécanismes hormonaux de régulation de la pression et de l'hypertension artérielle humaine.

Pierre CORVOL. - Merci à Jean Pierre DECOR d'avoir organisé avec les Fondations Mérieux et Bullukian cette journée consacrée à la médecine du futur.

C'est vrai que notre société est de plus en plus exigeante en ce qui concerne la santé. D'aucuns ont même pu parler d'une nouvelle obsession qui peut s'accompagner d'un refus croissant de la douleur, du vieillissement cognitif, de la vieillesse dans sa globalité, voire de la mort.

Nos concitoyens exigent de plus en plus une médecine prédictive préventive afin de retarder au maximum la mort, quel qu'en soit le prix.

Il s'agit principalement d'une préoccupation dans les pays occidentalisés.

J'ai voulu pour commencer, volontairement, comparer dans ma présentation l'approche populationnelle à l'approche individualisée dans la prévention du risque en médecine.

En effet, c'est, important d'examiner les progrès déjà obtenus sans la médecine personnalisée, grâce notamment à l'hygiène et à la médecine préventive populationnelle.

En France, une loi relative à la protection de la santé publique de 1902 était très contraignante : elle autorisait les maires d'aller dans les habitations pour vérifier si les conditions d'hygiène et de sécurité étaient suffisamment mises en place, cela dans le but de protéger la population.

La loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé de 2002 reprend les grands thèmes de la prévention, socle d'une médecine qui a permis d'atteindre les espérances de vie actuelles avec, pratiquement, une disparition de la mortalité infantile.

Des facteurs économiques ont aussi contribué à ce progrès, comme le développement des assurances. Ce n'est pas suffisamment mis en évidence, car à partir

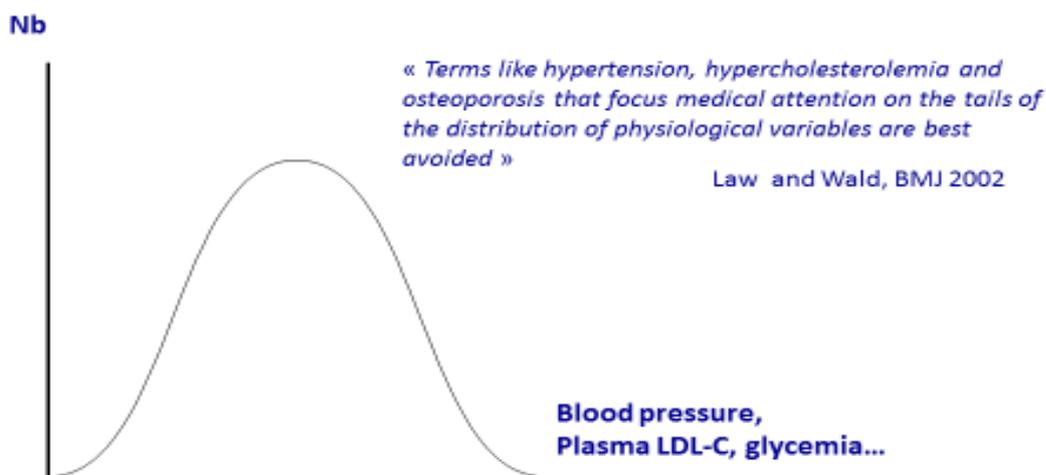
du moment où on a voulu assurer les gens contre le risque de mort ou de maladies, il a fallu établir des critères sur lesquels fonder les primes d'assurance.

Ainsi entre 1905 et 1915, J-W. FISHER, médecin de la Northwestern Mutual Life Insurance, mesure la pression artérielle sur une cohorte relativement importante de patients et fait les premières recommandations sur ce que pourrait être le traitement de l'hypertension en 1915 par le JAMA.

D'une préoccupation économique ont découlé des études épidémiologiques prospectives, pour mettre en relation un certain nombre de facteurs « de risque » avec l'espérance de vie, en particulier avec l'incidence de maladie cardiovasculaire.

Ainsi à Framingham, petite ville au nord de Boston, 5 200 patients sont suivis depuis 1947 pour identifier des facteurs de risque. Une étude sur une seule génération été prévue ; nous en sommes à la troisième avec l'acquisition des résultats suivants : en 1960, l'identification de trois facteurs de risque indépendants, le tabac, l'hypercholestérolémie et l'élévation de la pression artérielle.

Unimodal distribution of physiological variables in the general population



Ensuite d'autres facteurs ont été identifiés comme l'obésité et l'activité physique, la ménopause et des facteurs psychosociaux. Ils ne sont pas indépendants car associés aux trois facteurs de risque majeurs précédents.

À partir de 2010, cette étude épidémiologique a été enrichie par la génomique.

L'étude de variables telles que la pression artérielle, le LDL cholestérol (« le mauvais cholestérol »), la glycémie, le poids, la taille, etc. répond à une distribution continue. Les épidémiologistes l'ont bien noté, notamment nos collègues anglais.

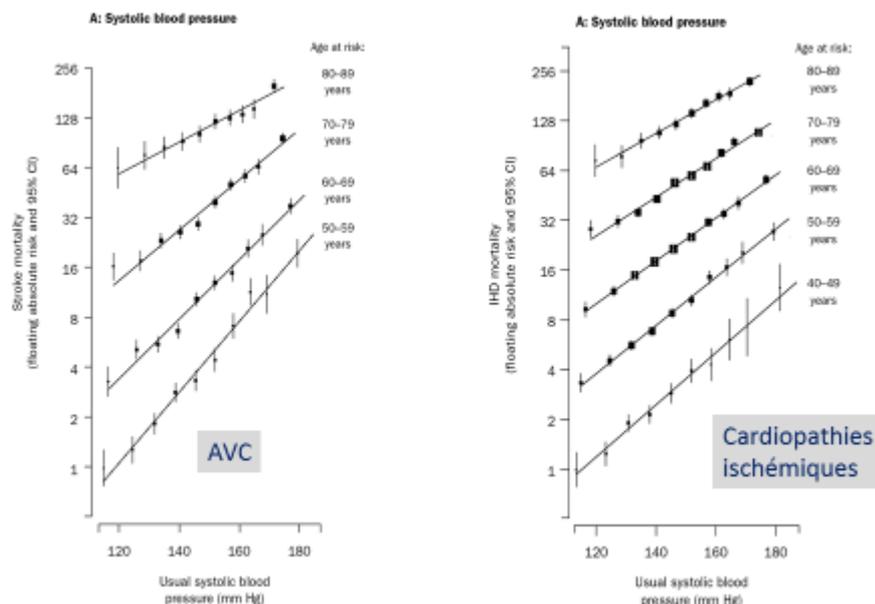
Toutefois LAW et WALD pensent que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'ostéoporose, entraînent une attention exagérée sur la partie droite de la courbe de

Gauss. Or il n'y a pas de limite nette pour déclarer un sujet hypertendu. Même une pression artérielle dite « normale », n'exclut pas un risque.

L'étude de WALD et LAW, sur plus de 1 million de personnes, démontre l'augmentation croissante des accidents vasculaires cérébraux ou des cardiopathies ischémiques avec la pression artérielle.

L'âge apparaît aussi comme un facteur de risque inévitable. Ainsi à 80-89 ans, même avec une pression artérielle de 12 (120 mmHg pour la systolique), le risque est bien supérieur à celui pour une personne de 50/60 ans avec une pression artérielle dite élevée.

Mortalité cardiovasculaire (1million de personnes)



Il y a donc une relation continue sans effet de seuil et la mortalité cardiovasculaire croît en fonction de l'âge, de la pression, du cholestérol. Il est arbitraire de définir le normal et le pathologique en matière de facteurs de risque cardiovasculaires.

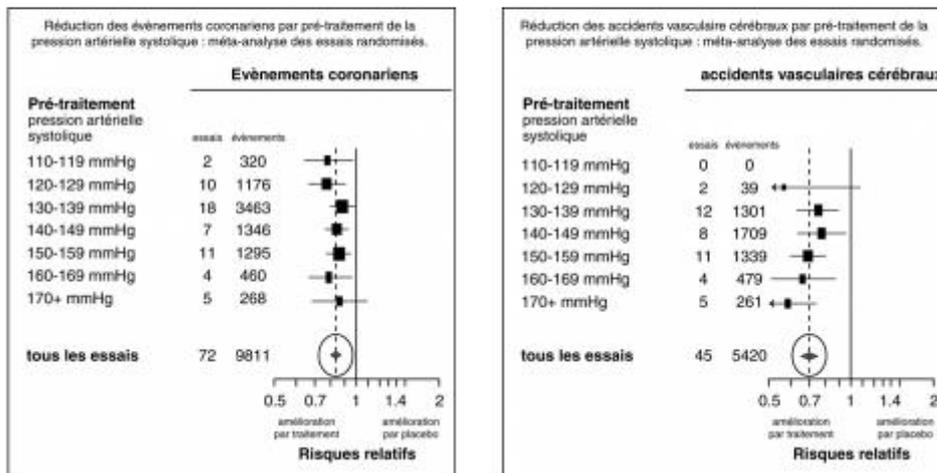
On décide donc d'un seuil d'intervention arbitraire car 70 % des accidents vasculaires cérébraux sont liés à l'hypertension ainsi que 50 % des infarctus du myocarde.

Il pourrait d'ailleurs être modifié. Depuis 2017, certains médecins spécialistes d'hypertension artérielle souhaiteraient l'abaisser suite aux données des derniers essais thérapeutiques. Il y a débat entre les hypertensiologues américains et les européens plutôt conservateurs.

Des essais thérapeutiques montrent qu'avec les médicaments génériques, généralement bien tolérés, d'usage courant aujourd'hui, nous avons une régression

d'environ 25% du risque relatif d'évènements coronariens ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Réduction des Coronaropathies et des AVC par Tt anti-HTA préventif



C'est le résultat d'une méta-analyse de plus de 350 essais sur l'hypertension artérielle.

Cela permet d'envisager une prévention de masse efficace.

Ainsi WALD et LAW pensent que tous les patients, masculins ou féminins, à partir de 55 ans devraient recevoir une Polypill constituée de doses faibles, bien tolérées, de médicaments antihypertenseur et anti-hyper cholestérol pas chers pour baisser leur pression artérielle et leur taux de cholestérol.

A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%

N J Wald, M R Law

Table 2 Expected benefits in 100 men and 100 women without a known vascular disease who start taking the Polypill at age 55. Calculations are based on a Markov model and allow for other causes of death

Age (years)	Men		Women	
	No who benefit*	Years gained†	No who benefit*	Years gained†
Up to 65	7	21	3	24
Up to 75	18	16	11	18
Up to 85	30	13	24	14
Up to any age	36	12	35	11

*Ischaemic heart disease event or stroke avoided or delayed.

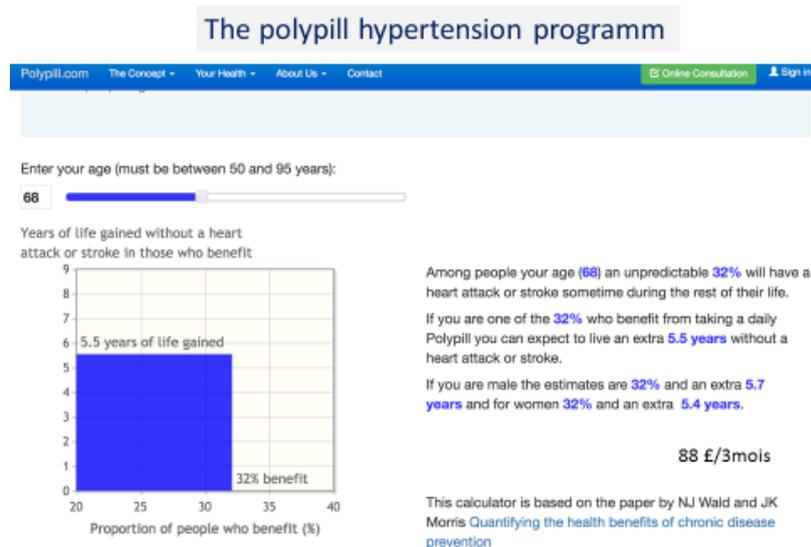
†Average years of life gained without an IHD event or stroke in those who benefit.

BMJ, 326, 1419, 2003

La composition de cette polyprill pourrait être : une statine, bien que décriée par certains, des hypertenseurs diurétiques.

La présence d'aspirine fait débat, suite à une étude publiée dans The New England Journal of Medicine, par ailleurs répliquée, montrant que les faibles doses d'aspirine, en prévention primaire, présentent plus d'inconvénients que d'avantages. Il faudrait donc supprimer l'aspirine dans cette polypilule. Le rôle de l'aspirine était d'éviter les petits détachements de plaques pour une prévention coronarienne.

Si vous allez sur ce site Polypill.com, selon votre âge, vous pouvez estimer le nombre d'années de vie gagnées sans accident vasculaire cérébral et sans problème coronarien avec la pilule à condition de faire partie des 32 % qui peuvent en bénéficier.



Il y a beaucoup de prérequis pour que la polypilule soit efficace. Pour l'instant, c'est théorique car il n'y a pas encore d'essais thérapeutiques.

Assumptions on the efficacy of polypill

Additive effect of each agent

High adherence to a combination product

Facilitated delivery of the product: no screening for risk factors or monitoring biochemical safety parameters

Few adverse effects

60-80 % reduction in CV events based on epidemiological and therapeutic trial modeling

Actual results from randomized, controlled trials ?

Ce concept suscite beaucoup d'intérêt auprès de nos collègues des pays émergents, car ce ne sont plus les maladies infectieuses les plus redoutables, mais les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux et les cancers.

Avoir une stratégie de prévention en masse pour des populations qui ne pourraient pas bénéficier immédiatement de la médecine de précision peut être une alternative intéressante. Des essais sont en cours, ils suscitent toutefois des débats entre médecins.

Un essai thérapeutique a été publié il y a 2 ans dans The New England Journal of Medicine démontrant l'intérêt d'une prévention primaire. Il comporte 12000 patients n'ayant pas eu de maladies invalidantes (infarctus, accident vasculaire cérébral...) et du fait de leur âge, une pression artérielle et un taux de cholestérol dans les zones dites normales avec un risque de développer une maladie cardiovasculaire dans les années qui suivent. L'essai a été conduit pendant presque 6 ans avec une bonne adhérence. En donnant l'équivalent d'une polypilule (une statine avec un diurétique et un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine comme le Candesartan), il y a eu 25 % de diminution des maladies cardiovasculaires.

En fait on traite un certain nombre de patients qui n'en n'auraient pas besoin. Il faut traiter 41 personnes pendant près de 6 ans pour éviter un accident cardiovasculaire non mortel et 260 personnes pendant 6 ans pour éviter un accident cardiovasculaire mortel.

Le rapport coût/bénéfice, en prévention primaire (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), est présenté sur le tableau suivant :

Cost/benefit effect

Cost-benefit analysis of the polypill in primary prevention of MI and stroke in UK

4 components, 50% uptake and 83% adherence, from age 50 in UK

Total years of life gained without a stroke or a MI: 990 00 each year in UK

If polypill = 1£/day, the net cost would be 2.11 billion£, representing a net cost per year of life gained without a first MI or stroke of 2120 £

(Wald N et al, Eur J Epidemiol, 2016)

Aujourd'hui, la polypilule coûte 6 € par jour. On peut faire beaucoup moins ; 50 centimes en Inde.

Cette stratégie est l'inverse de la médecine de précision, dont nous allons parler aujourd'hui.

Examinons toutefois la probabilité de pouvoir faire de la médecine de précision dans le domaine cardiovasculaire.

Dès que la séquence complète du génome a été élucidée (ou presque) en 2000, Francis COLLINS, grand généticien ayant découvert le gène de la mucoviscidose entre autres, actuellement directeur du National Institute of Health à Washington déclarait, devant un parterre de journalistes lors de la révélation de la séquence : « *Je vous prédis que, dans les 10 ans, nous aurons la possibilité d'offrir à chacun d'entre vous de savoir si vous êtes à risque pour des gènes connus comme impliqués dans le diabète, l'hypertension, les maladies cardiaques, etc.* ».

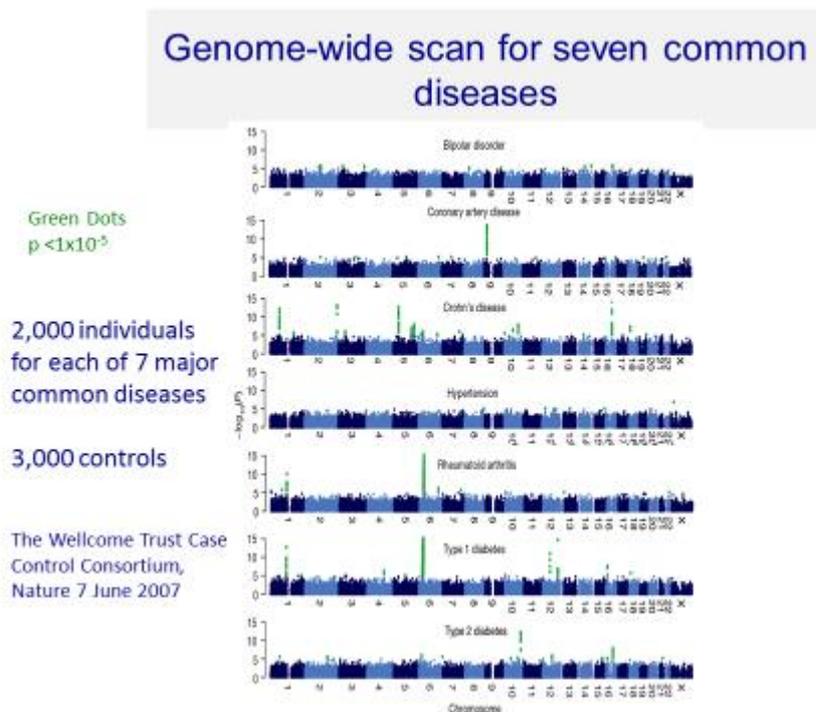
Vingt ans se sont déjà écoulés et cette prévision n'est toujours pas réalisée.

Pour la pression artérielle, il a été découvert des formes monogéniques rares, ces variants fonctionnels sont responsables de taux de l'ordre de 20 mm Hg, mais ne sont pas impliqués malheureusement dans l'hypertension de 99,9 % des malades hypertendus.

À l'heure actuelle, il y a de très grandes cohortes d'études génomiques d'origine européenne, comme UK *Biobank* avec 500 000 patients et des *consortiums* internationaux impliquant 200 000, voire 600 000 patients.

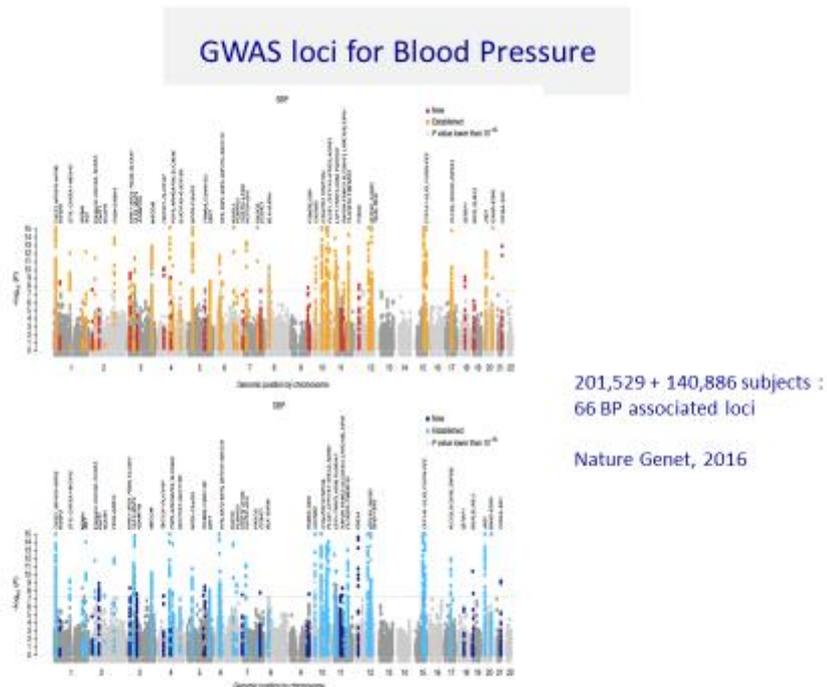
Le nombre de locus associés à l'hypertension artérielle dans ces études était de 535. Plus récemment, Marc CAUFFIELD, dirigeant l'aspect cardiovasculaire dans UK *Biobank*, a mis en évidence plus 900 *loci* individuels, chacun contribuant très faiblement dans l'élévation de la pression artérielle.

Nous pouvons estimer néanmoins un risque polygénique d'hypertension qui peut prédire jusqu'à un peu plus de 10 mm Hg de la pression artérielle.

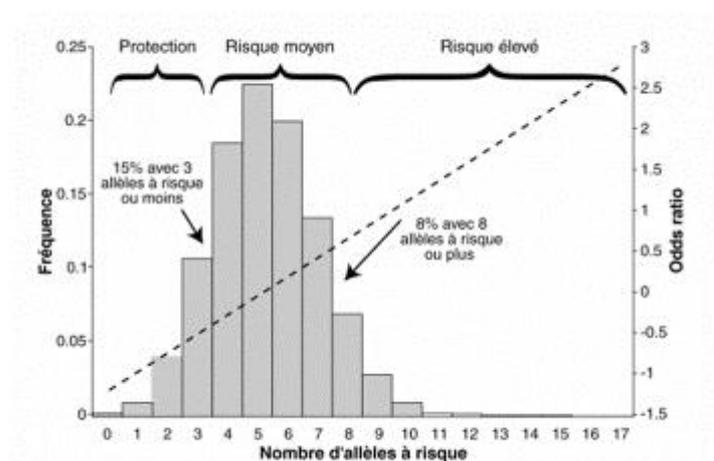


Quand il y a un signal vert, c'est qu'a priori il y a une association hautement positive avec la maladie. C'est vrai pour le diabète de type 1, aussi pour le chromosome 9 dans les coronaropathies.

Dans 200 000 patients il y a un nombre impressionnant de polymorphismes, 66 loci sont associés à l'hypertension artérielle. Ils dépassent tous la barre de significativité pour le risque relatif qu'on s'est assigné.



On peut construire un score de risque polygénique en regardant la distribution des allèles dans le cas de la pression artérielle : risque élevé, risque moyen (qui correspond à l'ensemble de la population) et même « protection ».

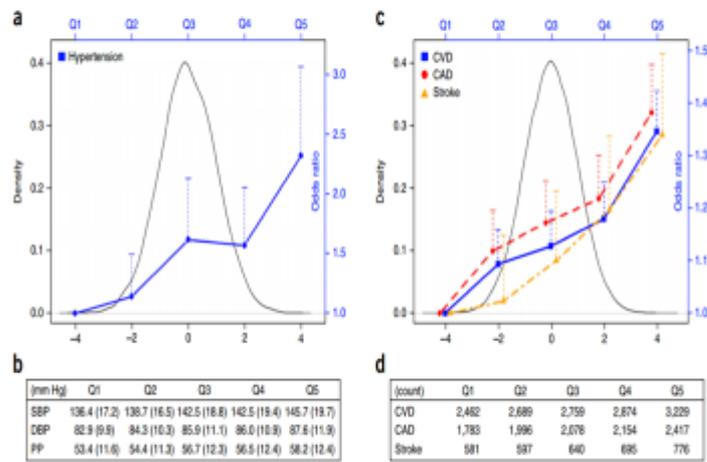


Avec de l'ordre de 300 000 à 400 000 patients étudiés et cette distribution gaussienne sur le nombre d'allèles impliqués dans ces études, il est possible de

distinguer 5 quintiles avec pour le quintile supérieur 145 mm Hg versus 136 dans le quintile inférieur donc une élévation de la pression artérielle.

Statistiquement avec un degré de confiance relativement élevée, nous pouvons stratifier. C'est le maximum de ce que nous puissions faire à l'heure actuelle : une stratification dans les maladies de type hypertension artérielle, les maladies coronariennes ou les accidents vasculaires cérébraux.

A genetic risk score associated with hypertension and other cardiovascular diseases



Webb TR et al, 2017, J Am Coll Cardiol

Dans le quintile supérieur, vous avez une agrégation de risques relatifs d'avoir ce type d'accidents. C'est relativement faible, 9 mm Hg entre les deux quintiles. Ce raisonnement n'est applicable qu'à une population extrêmement large. Sur le plan individuel, il n'est pas valable. En revanche, sur le plan populationnel, il est intéressant néanmoins à considérer.

Pour terminer, je dirais qu'aujourd'hui, très modestement, en dehors des maladies polygéniques cardiovasculaires, nous essayons de voir comment nous pouvons avec l'ensemble de ces gènes dans ces maladies complexes construire des scores de risques, stratifier les patients, mais il n'y aura pas une réponse individuelle pour une médecine de précision, donc pas de prédiction fiable.

C'est un point important dans les stratégies de recherche. Faut-il encore continuer à faire des GWAS avec encore plus de patients, plus de variants génétiques ? Personnellement, je pense que non ; nous avons atteint une limite dans la recherche de biomarqueurs et de marqueurs génétiques.

Il est préférable de faire des études sur les facteurs d'environnement et d'exposition et surtout avoir une stratégie d'intervention.

L'étude de Framingham a permis, grâce au développement de médicaments anti-hypertension anti-coronariens, de valider les études épidémiologiques.

Il faut maintenant, sur certains segments défavorisés de la population par exemple, pouvoir entreprendre des études thérapeutiques bien ciblées pour répondre à une question bien précise.

Je vous remercie de votre attention.

(Applaudissements)

Marc BONNEVILLE. - Vous avez montré les limites des approches génétiques. Qu'en est-il des approches épigénétiques ?

Pierre CORVOL. - On peut toujours rajouter de la complexité à la complexité. Effectivement, ce serait intéressant de regarder l'épigénome.

Dans le domaine de la pression artérielle, il y a des expériences tout à fait passionnantes : si on soumet des rates gestantes à un régime riche en sel, les rats ont une appétence pour le sel qui se transmet même si on ne leur donne plus de sel. La génération suivante garde cette appétence avec la possibilité de l'élévation de la pression artérielle.

Jean-Louis MANDEL. - J'ai été très intéressé de voir qu'il y avait une suite sur la polypilule. Quand on donne des médicaments à un très grand nombre de personnes, apparaissent des effets secondaires. Vous avez cité le cas de l'aspirine.

C'est le cas de l'oestrogénothérapie substitutive où il y a eu des millions de personnes traitées pendant de nombreuses années dans un aspect préventif basé sur la génétique. C'était prescrit pour prévenir l'ostéoporose, les fractures, etc., mais cela a prédisposé aux cancers, notamment au cancer du sein.

En France, c'est plus ou moins arrêté. L'effet positif est mesuré sur un facteur et il faut attendre longtemps pour s'apercevoir qu'il y a peut-être des effets négatifs.

Pierre CORVOL. - C'est vrai. Nous n'avons pas parlé de pharmacogénétique dans cette session, mais c'est un point intéressant. La médecine de précision c'est aussi pouvoir prédire si possible la tolérance ou la susceptibilité favorable à certains types de médicaments. Les autres orateurs pourront peut-être l'évoquer.

Arnaud FONTANET. - Je pense que tous ces développements sont extrêmement intéressants, c'est une tendance qu'il faudrait pouvoir gérer à l'avenir. Il est important de retenir les leçons de ce que nous savons aujourd'hui notamment en termes d'évaluation du dépistage et également des comportements associés au dépistage.

Sur l'évaluation du dépistage, je prendrai l'exemple du cancer du sein. Des études portant sur des centaines de milliers de femmes, suivies pendant plus de 10 ans ont permis d'identifier le moment où le dépistage devait commencer et le rythme auquel il devait s'effectuer avec la mammographie.

Nous voyons que des études très complexes de cohortes que vous avez montrées ont permis d'identifier les moments où un dépistage devient bénéfique. La même question va se poser pour les dépistages génétiques quand ils vont devenir disponibles.

Le deuxième point concerne le changement de comportement en fonction d'une prédisposition génétique.

Il y a eu dans le *British Medical Journal* en 2016 une méta-analyse de 18 essais randomisés construits de la façon suivante : d'un côté, on propose un test génétique qui peut amener un changement de comportement en cas de prédisposition. De l'autre côté, par tirage au sort, la prise en charge classique par votre médecin traitant.

Aucun de ces 18 essais n'a montré de changements de comportement chez les personnes qui avaient appris qu'elles avaient une prédisposition génétique.

Pierre CORVOL. - Vous avez raison d'insister sur l'acceptabilité, la compréhension de ces tests. Il n'est pas possible de faire de la médecine de précision aussi fine sans réfléchir sur les conséquences sociales et économiques. Cela fait tout l'intérêt de ce type de discussion et du débat aujourd'hui.

(Applaudissements)



Jean-Louis MANDEL
Membre de l'Académie des sciences

Jean-Pierre DÉCOR. - La plupart des maladies sont d'origine multifactorielle. Une maladie est dite génétique lorsqu'elle est la conséquence d'anomalies d'un ou de plusieurs chromosomes dues à des mutations de gènes, d'où leur classification en maladies monogéniques ou maladies polygéniques.

Pour traiter ces aspects, interviendront successivement Jean-Louis MANDEL pour les maladies monogéniques et Jean-François BACH dans le cas des maladies impliquant plusieurs gènes.

Jean-Louis MANDEL, dans son laboratoire à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS à Strasbourg, a identifié une dizaine de gènes responsables, lorsqu'ils sont mutés, de maladies héréditaires. Il est par ailleurs membre du Conseil scientifique de plusieurs associations de malades et de familles concernées par ces diverses maladies.

Jean-Louis MANDEL. - Merci beaucoup pour cette invitation.

Je vais vous parler de ce que prédisent nos gènes dans le cadre des maladies monogéniques causées par une erreur dans le patrimoine génétique : une mutation, un variant pathogène.

Lorsqu'on suspecte une maladie génétique on peut séquencer le génome et trouver, dans beaucoup de cas, la cause.

Cela permet éventuellement de prévoir un traitement avec une prise en charge spécifique, de prédire l'évolution de sa maladie et les risques de comorbidité. Par exemple, pour un patient avec un problème neurologique, une ataxie de Friedreich, on devra aussi surveiller le cœur, car il y a un risque très important de cardiomyopathie.

Pour une maladie génétique grave chez un enfant, la question pour la famille est le risque de récurrence. Si la cause est identifiée, on va pouvoir répondre à cette question. Quelquefois, le risque est très faible pour des mutations dites de novo. Il est quelquefois de 25 ou même de 50 % et cela peut permettre de mettre en œuvre des actions préventives comme un diagnostic prénatal.

Malgré les performances du séquençage, pour les diagnostics subsistent toutefois des incertitudes.

Concernant le dépistage, les maladies génétiques dites monogéniques surviennent très souvent dans des familles où il n'y avait auparavant aucun problème. Elles sont diagnostiquées chez les enfants, mais également chez des adultes qui n'avaient pas d'antécédents familiaux ou qui, jusqu'à 30, 40 ou 50 ans, se portaient apparemment tout à fait bien.

Ce dépistage peut être :

- préconceptionnel pour des couples avec un risque d'avoir des enfants affligés de maladies graves ;
- présymptomatique chez des jeunes adultes avec des risques de pathologies qui n'étaient pas vraiment connues dans leur famille et identifier les gènes actionnables. Il s'agit de gènes associés à des maladies génétiques rares.

Le génome humain, c'est l'équivalent de 2 fois 500 000 pages. Il y a 3 milliards de paires de base dans un génome et nous avons 2 génomes, l'un venant du père et l'autre de la mère.



Certaines maladies génétiques sont dues à une seule lettre sur les 6 milliards des 2 génomes. Il suffit d'une erreur dans une région particulière d'un gène pour avoir, par exemple, des enfants avec une myopathie extrêmement sévère ou une déficience intellectuelle telle qu'ils n'apprendront jamais à parler, auront des crises d'épilepsie ou des troubles du comportement.

La séquence du génome pour deux personnes de même sexe, présente environ 6 à 8 millions de différences soit 0,1 %. La différence entre la séquence d'un génome humain et celle d'un chimpanzé est de 1,5%.

Dans la transmission de notre génome à nos enfants quelques erreurs surviennent car le mécanisme de réplication n'est pas complètement fiable.

D'ailleurs sans erreur, il n'y aurait pas d'évolution ! Chaque enfant a donc environ 60 mutations *de novo*, différences qui ne sont pas présentes dans le génome parental. Certaines, relativement rares, peuvent être responsables de maladies absolument dramatiques.

En effet, une erreur d'une seule lettre peut entraîner une maladie sévère. Ainsi on peut passer d'un QI moyen de 100-110 à un de 40.

Inversement, une étude sur 270 000 personnes a identifié 1 000 gènes dont les variants expliquent seulement 5 % de différence de l'intelligence.

Pour plus de 4 000 maladies monogéniques, comme la mucoviscidose, myopathie de Duchêne, Huntington, le gène responsable a été identifié. Elles sont la cause de 10 % des hospitalisations pédiatriques, de 20 % de la mortalité infantile et de nombreuses maladies de l'adulte.

Ces mutations dans un gène entraînent soit la maladie soit créent un risque très élevé. Dans ce dernier cas, il y aura alors pénétrance partielle comme les cancers du sein par mutation BRCA1/BRCA2 où elle augmente avec l'âge avec un risque de 80 % et non de 100% avant 80 ans. La sévérité, l'expressivité peuvent également varier.

L'intérêt de la détection des mutations est de prévoir une meilleure prise en charge médicale du patient avec, dans certain cas, une thérapie spécifique, mais aussi une prise en charge éducative, sociale.

Les progrès du séquençage permettent de développer systématiquement le conseil génétique. La France a eu un peu de difficulté à se donner les moyens par rapport à d'autres pays comme la Hollande ou l'Angleterre. Nous espérons que le plan France génomique 2025 permettra de résoudre ce problème et les inégalités géographiques afférentes.

Comment interpréter un séquençage en termes de diagnostic ? Par exemple, un enfant a une myopathie ou un retard mental, doit-on séquencer les 400 ou 500 gènes qui peuvent l'expliquer ou les 20 000 gènes du génome. Comment être certain de pouvoir trouver une mutation et de l'identifier ?

Se pose le problème des VUS (*variant of unknown significance*), c'est-à-dire des variants que vous n'arrivez pas à interpréter de façon correcte.

Les laboratoires classent les variants trouvés en 5 catégories :

1. Les certainement pathogènes ;
2. Les probablement pathogènes ;
3. Les probablement bénins ;
4. Les certainement bénins ;
5. Les VUS.

Pour certains gènes, il y a plus de VUS que de variants des quatre autres catégories dans les 2 % du génome codant. Pour les autres 98 % où l'on subodore des causes plus rares de problèmes génétiques, il est pour le moment quasiment impossible d'interpréter les variants par méconnaissance du rôle de cette partie du génome.

Pour cette interprétation, les généticiens s'aident à la fois de bases de données de la distribution des variants dans la population générale, dans des populations cliniques avec des phénotypes qui ressemblent à celui du patient et des outils bio-informatiques imparfaits de prédiction, de l'analyse de la littérature ; cela prend beaucoup de temps.

La variabilité de la sévérité dépend de la maladie et du mécanisme physiopathologique. Il existe grossièrement 2 types de maladies monogéniques :

- les dominantes avec un allèle muté dans une copie du génome et l'autre qui est normal ;
- Les récessives avec les 2 copies mutées.

La variabilité est beaucoup plus importante dans les formes dominantes que dans les formes récessives car la situation est plus instable due à l'allèle fonctionnel. La variabilité est importante aussi en relation avec les autres gènes.

Ainsi, dans la même famille, avec la même mutation, un membre peut avoir seulement quelques taches de « café au lait » sans soupçonner une fibromatose et un autre une forme dévastatrice avec cancers.

Sur un même gène, les mutations peuvent être différentes. Certaines plus sévères lui font perdre complètement sa fonction. Pour d'autres, la perte de fonction est seulement partielle, en général ce sont les faux sens qui remplacent un acide aminé par un autre.

L'effet des pertes de fonction complètes ou partielles peut être connu par les corrélations génotypes avec le phénotype. Mais pour cela, il faut des bases de données sur un nombre de patients importants pour couvrir le plus de mutations possibles.

Or, c'est très difficile pour les maladies les plus rares ou découvertes récemment et pour la majorité des maladies à très grande hétérogénéité de mutations. Pour la mucoviscidose, des mutations sont particulièrement fréquentes et nous en connaissons bien leurs effets. Mais plus de 2 000 mutations peuvent être retrouvées chez ces patients et pour les plus rares d'entre elles, il peut devenir difficile de savoir leur sévérité. Dans le problème de la déficience intellectuelle et des maladies du neurodéveloppement, on estime 800 à 1 000 gènes mutés.

Une même mutation peut être associée à plusieurs phénotypes. Il s'est avéré qu'un gène muté dans une cohorte d'épileptiques était le même que celui impliqué dans la déficience intellectuelle et dans des formes monogéniques d'autisme.

Certains gènes sont particulièrement impliqués dans la déficience intellectuelle ou plus particulièrement dans l'épilepsie ou dans l'autisme, mais le plus souvent ce sont des combinaisons. Par exemple, le gène ADNP implique quasiment toujours de la déficience intellectuelle et beaucoup d'autisme. Le gène SCLC2A1 est retrouvé à la fois pour la déficience intellectuelle et l'épilepsie.

Quand la probabilité d'avoir un phénotype de type épilepsie est de 40 %, cela pose problème. Il faudra surveiller le développement de l'épilepsie, mais vous ne pouvez pas la prédire.

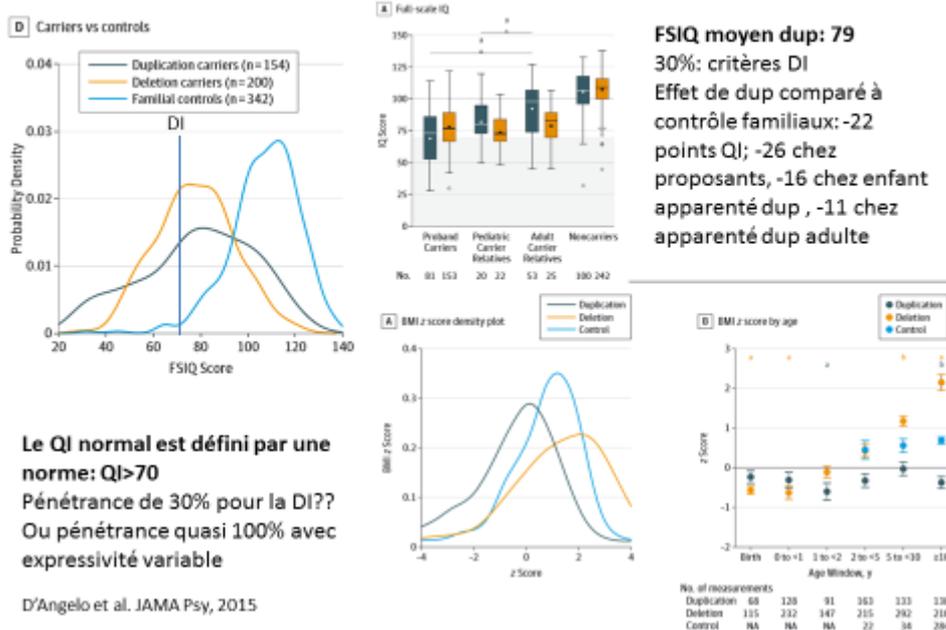
Pour définir l'intelligence, faute de mieux, il y a le QI. La définition de la déficience intellectuelle est un QI de moins 70 acquis avant l'âge de 18 ans. Mais comme illustré par Pierre CORVOL il y a une distribution continue ; 68 est une déficience intellectuelle alors que 75 ne l'est pas...

Un article très intéressant sur une cause de maladie neurodéveloppementale mettait en évidence une anomalie du génome, la délétion ou la duplication d'une région du chromosome 16 (16p11.2), la pénétrance était incomplète car des patients avec une délétion ou une duplication n'ont pas tous une déficience intellectuelle.

Ces personnes ont été réparties entre celles qui ont la délétion et celles avec duplication et comparées à l'environnement familial. Dans le contrôle familial, le QI est au maximum de 110. De temps en temps, des personnes ont un QI plus faible ou plus fort. Pour celles avec la délétion, 40 % ont moins de 70 de QI. On pourrait dire qu'ils ont donc une déficience intellectuelle et que les autres n'en ont pas. Mais par rapport à la famille, ils ont perdu en moyenne 20 ou 30 de QI il s'agit d'une distribution. Pour la duplication, c'est encore pire, la courbe est très étalée avec des gens très atteints avec un très faible QI, d'autres avec un QI quasiment normal mais avec une courbe complètement déplacée.

Ces anomalies ont un effet sur le comportement alimentaire. Ceux qui ont la délétion ont une tendance à l'obésité qui peut être morbide. Ceux qui ont la duplication ont une tendance à l'anorexie et donc à une maigreur pathologique. Mais là aussi, des différences apparaissent. Pour la délétion, le poids beaucoup plus élevé que la normale, alors que pour la duplication, c'est plutôt en dessous. Mais dans tous les cas cela reste une distribution.

QI ou BMI et délétion/duplication 16p11.2



1 000 gènes sont à l'heure actuelle impliqués dans la déficience intellectuelle ou les maladies de neurodéveloppement.

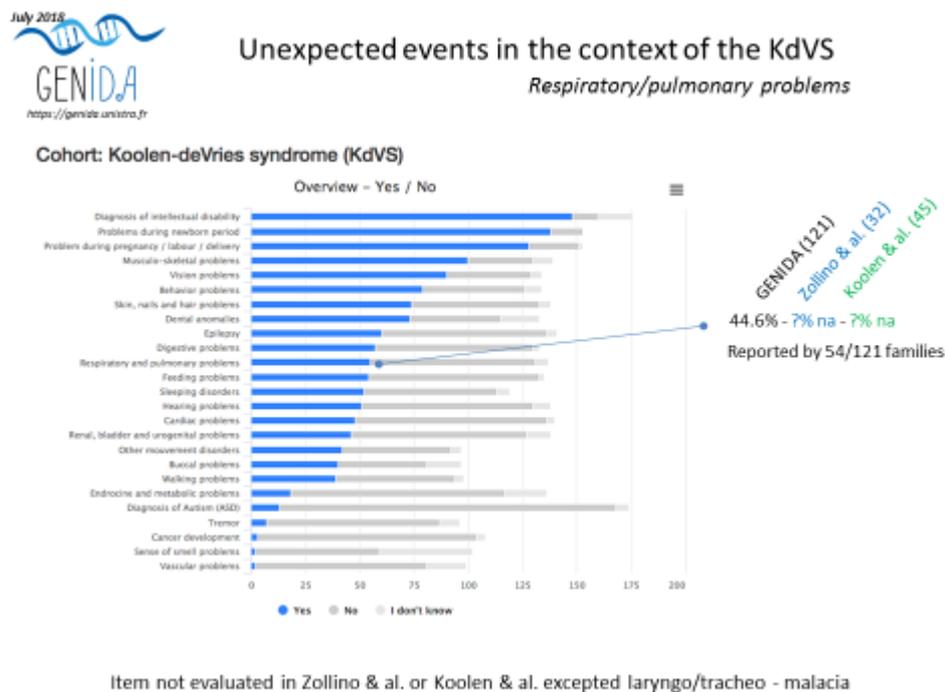
Pour connaître le rôle de chacun d'entre eux, il faudrait des milliers de base de données.

Par exemple, pour le gène 16p11.2 impliqué dans les délétions et duplication, dans *The New England Journal of Medicine*, une publication en 2008 l'associe à l'autisme. Puis, en 2009, il est également associé à la schizophrénie car dans les cohortes de schizophrènes et d'autistes, 0,3 % des patients avaient cette délétion et cette duplication.

Il a fallu attendre 3 ans pour découvrir, suite à une publication dans *Nature*, que le phénotype le plus aisément reconnaissable et le plus fréquemment retrouvé dans la délétion était l'obésité. Ces patients n'étaient pas tous autistes ou schizophrènes, présentaient toujours un déplacement de la courbe du QI et des troubles neurodéveloppementaux plus ou moins importants.

Pour la duplication, il a fallu attendre 4 ans, une publication dans *Nature* de nouveau, pour l'associer à un trouble du comportement alimentaire de type anorexie qui était la préoccupation majeure des parents.

Cela nous a donné l'idée d'un projet appelé GenIDA pour *genetic forms of intellectual disabilities and autism* dans lequel, pour chaque forme diagnostiquée, on demande aux parents de remplir un questionnaire *online* afin d'accumuler progressivement des données sur chacune de ces maladies.



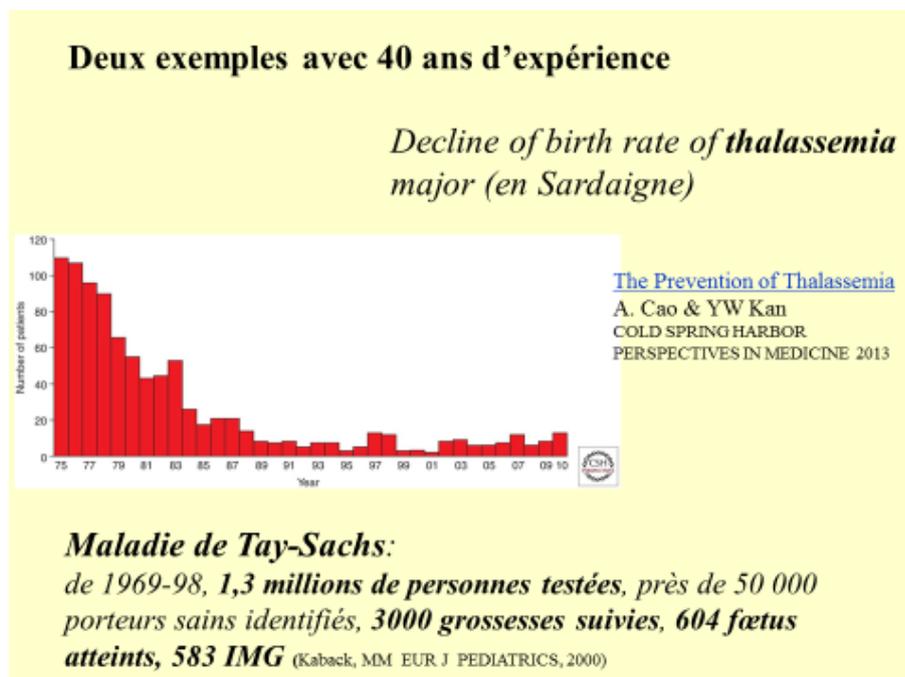
Pour une de ces maladies rares, grâce à la collaboration de spécialistes dont celui qui a donné son nom à la maladie, David KOOLEN, et d'un grand nombre de

familles qui ont renseigné le site, les risques de problèmes visuels connus dans la littérature ont été mentionnés, mais ont été aussi rapporté des problèmes pulmonaires qui n'étaient absolument pas connus et notamment des pneumonies à répétition.

Les patients et leurs familles ont ainsi un rôle participatif sur la connaissance de la maladie.

Le dépistage préconceptionnel, concerne le cas de maladies récessives où chaque parent va contribuer à un allèle muté.

Il se pratique depuis 40 ans. Pour la thalassémie, maladie très grave du sang, ils ont commencé en Sardaigne, en Grèce, à Chypre et dans de nombreux pays méditerranéens, ainsi qu'au Moyen-Orient. En Sardaigne on enregistrait environ 110 naissances de thalassémiques par an. Grâce à ce dépistage auprès de la population générale, adolescents, jeunes adultes et au diagnostic prénatal, le nombre de naissances de thalassémiques a baissé de plus de 90 %.



Pour la maladie de Tay-Sachs, maladie neurologique effroyable très fréquente chez les Juifs ashkénazes, un dépistage biochimique des porteurs sains a commencé en 1969. De 1969 à 1998, 1,3 million de personnes ont été testées dans les populations juives ashkénazes au Canada, aux USA et en Israël ; 50 000 porteurs sains ont été identifiés, 3 000 grossesses à risque où les deux parents étaient porteurs ont été suivies, 604 fœtus étaient atteints et 583 interruptions médicales de grossesse ont été pratiquées. Dans ces communautés, la maladie de Tay-Sachs n'existe pratiquement plus. A noter que ces dépistages ne se pratiquent pas en France.

À partir de 2000, aux USA, il a été préconisé de proposer aux femmes, puis aux couples, le dépistage des mutations mucoviscidoses. Pris en charge ou pas par des assurances privées il s'est beaucoup développé.

Israël a mené un programme, payé par le ministère de la santé, qui propose le dépistage de toutes les maladies récessives d'une relative fréquence, en différenciant selon l'origine des populations. Ainsi, pour un village druze ou pour une tribu bédouine, la maladie ne sera pas la même. Il est aussi offert à toute la population pour la mucoviscidose et l'amyotrophie spinale. 62 000 Israéliens sont testés dans les 12 premiers mois, ce qui équivaldrait à 480 000 tests en France. Quelle que soit l'origine ethnique de la population et la situation géographique, village druze ou Tel-Aviv, les Israéliens ont accès à ce programme.

En France, en 2004 et 2009, la question a été posée au CCNE pour la mucoviscidose, il a émis un avis négatif. Par conséquent, ces tests ne sont pas pratiqués et ne sont pas autorisés dans la population en général. Le raisonnement était le suivant :

« S'il est raisonnable de prendre en compte la gravité de l'expression de la maladie dans la famille proche, gravité qui résulte de la présence de facteurs génétiques modificateurs (facteurs que l'on ne connaît pas ou très mal), la plus grande prudence s'impose s'agissant de l'appréciation de la gravité lorsqu'il n'y a aucuns antécédents familiaux. »

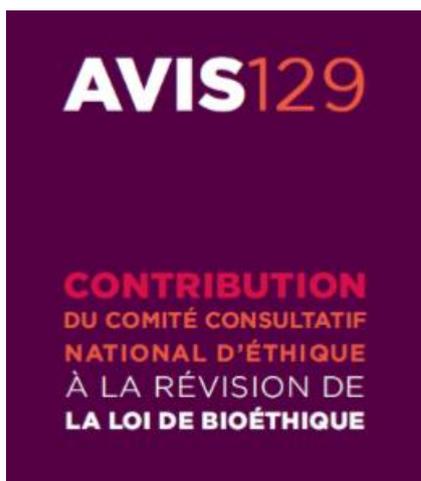
Autant ce raisonnement pourrait être vrai pour des maladies récessives très rares dont on connaît peu quelles sont les mutations les plus graves, autant il n'est pas valable pour la mucoviscidose. C'est un raisonnement pseudoscientifique utilisé pour cacher des problèmes de type moral ou religieux par rapport à ce dépistage. Mais il ne tient pas du point de vue scientifique car pour la mucoviscidose, on connaît pour 99 % des mutations la gravité de leur effet.

À l'heure actuelle, la technologie permettrait de mener de tels dépistages sur les 500 maladies récessives sévères avec les questions suivantes :

Le rôle de la médecine est-il un eugénisme débridé ? Quelle est la limite en gravité de la maladie pour quels coûts en santé publique ? Si on trouve un VUS, qu'en fait-on ? En voudriez-vous pour vous ou vos enfants ? Faut-il interdire ou permettre ? Qui doit payer : le système de santé ou les individus ?

À l'heure actuelle, en France, on permet d'éviter la deuxième naissance d'un enfant avec mucoviscidose mais pas la première.

Le tout dernier avis en septembre 2018 du CCNE est plus favorable et note d'ailleurs que *« Le comité citoyen a émis une opinion sur la génomique en préconceptionnel privilégiant à la majorité de ses membres un accès à tous sous réserve du volontariat. »*



Par rapport au dépistage néonatal le dépistage prénatal connaît une grande évolution avec un diagnostic non invasif. Le test ADN permet de ne plus faire un prélèvement sur le fœtus par villosité chorale ou amniocentèse.

En France, un arrêté ministériel prévoyant la prise en charge vient d'être pris pour un niveau de risque d'un sur 1 000, alors qu'en Hollande, il est proposé pour toutes les grossesses.

Peut-on tester d'autres anomalies ? Cela ne se fait pas en France, mais en Belgique, d'autres anomalies chromosomiques sont testées par *copie number variation* (CNV).

Le séquençage non invasif complet du génome foetal a été réalisé et publié dans *Nature*. En dehors du problème du prix, se poserait le problème de l'utilité et, en situation foetale, de la rapidité du test.

Le dépistage néonatal est pratiqué pour les maladies pour lesquelles il permet de mettre en place un traitement efficace. C'est le cas de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie congénitale. La France est actuellement le dernier de la classe dans les pays à bon système de santé : 5 maladies en France, 9 au Royaume-Uni, 14 en Hollande déjà en 2013 et d'autres ont été ajoutées.

Le dernier point que je voudrais aborder concerne le **diagnostic présymptomatique** :

Il concerne dans la population générale les maladies à gènes actionnables, les cancers du sein familiaux, l'hypercholestérolémie familiale par exemple.

Prenons le cas d'un diagnostic pour un garçon de 10 ans avec une déficience intellectuelle, on séquence l'intégralité des gènes et on peut trouver un résultat qui n'a pas de rapport avec la déficience intellectuelle mais une mutation BRCA1 de risque de cancer du sein. Pour lui, ce n'est pas le problème actuel de plus c'est un garçon. Mais si cette mutation vient de la mère, elle la concerne beaucoup. Faut-il annoncer à la mère qu'elle est porteuse de cette mutation BRCA1, alors qu'elle est venue pour connaître la raison de la déficience intellectuelle de son enfant ?

L'American College of Medical Genetics a décidé qu'il fallait proposer de le dire seulement si c'était une mutation dite actionnable, c'est-à-dire qu'un traitement

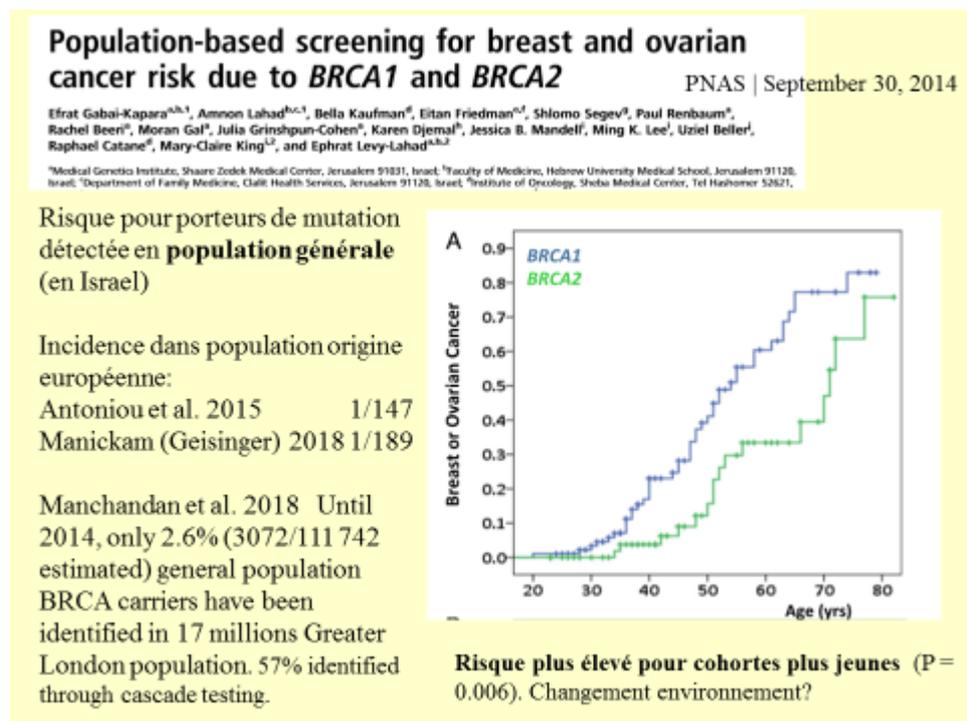
préventif ou un dépistage précoce allait améliorer la prise en charge de la maladie. C'est le cas des mutations liées aux cancers familiaux, du sein et de l'ovaire.

Marie-Claire KING, membre associé étranger de notre Académie, spécialiste des gènes BRCA1 et BRCA2, a suggéré de proposer à toutes les femmes de plus de 30 ans un dépistage systématique de mutations BRCA1/BRCA2. Ses études en population générale ont démontré que 50 % des femmes avec mutation BRCA1/BRCA2 n'ont pas une histoire familiale qui justifierait de faire ce test.

Doit-on pratiquer une salpingo-ovariectomie à 40 ans pour se protéger du cancer de l'ovaire et diminuer de 50 % le risque de cancer du sein ?

Pour le cancer du sein : on peut pratiquer la mastectomie préventive, mais il y a aussi la possibilité de thérapies ciblées basées sur le PolyADPRibose spécifique pour les tumeurs avec mutation BRCA1 et BRCA2.

Pour cette mutation le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. Il commence vers 30 ans mais reste assez faible. À 80 ans, ce risque n'est que de 80 %. Suggérer à une femme de 35 ans de faire une mastectomie bilatérale parce qu'elle pourrait avoir un cancer du sein, mais qui ne pourrait arriver qu'à 70 ans ou pas du tout est un problème que l'on peut discuter. En revanche, l'ovariectomie à 40 ans est possible.



Un des laboratoires de cette médecine de précision du futur se trouve en Pennsylvanie profonde, à Danville où un système de santé privé a créé depuis 20 ans un dossier médical électronique regroupant la médecine de ville et hospitalière, tous les tests biologiques, les comptes rendus d'opérations et les IRM. Dans le cadre d'une médecine participative, ils ont demandé aux patients leur consentement pour que leurs données médicales anonymisées soient comparées à leur exome, c'est-à-dire au séquençage de tous leurs gènes.

Un exemple américain, au cœur de la Pennsylvanie rurale: Le projet MyCode/Geisinger



Le centre informatique de Geisinger (bioinfo, stats): 20 personnes

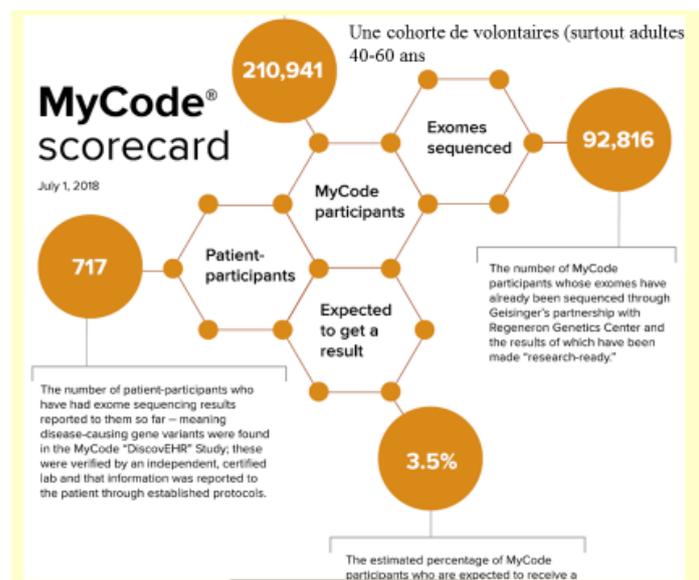
A physician-led system: ~30,000 employees, including 1,600 MDs, 12 hospitals, two research centers and a 510,000-member health plan pour région (3 millions personnes)

The Geisinger MyCode **community health initiative: an electronic health record-linked biobank** for precision medicine research Genetics in Med. 2016

Geisinger's healthcare was centralized with a **electronic health record (EHR) in place since 1996**. David Ledbetter, Geisinger's VP and Chief Scientific Officer launched MyCode in 2007. **Collaboration with Regeneron**, a biopharmaceutical company in 2014, for **systematic exome sequencing**.

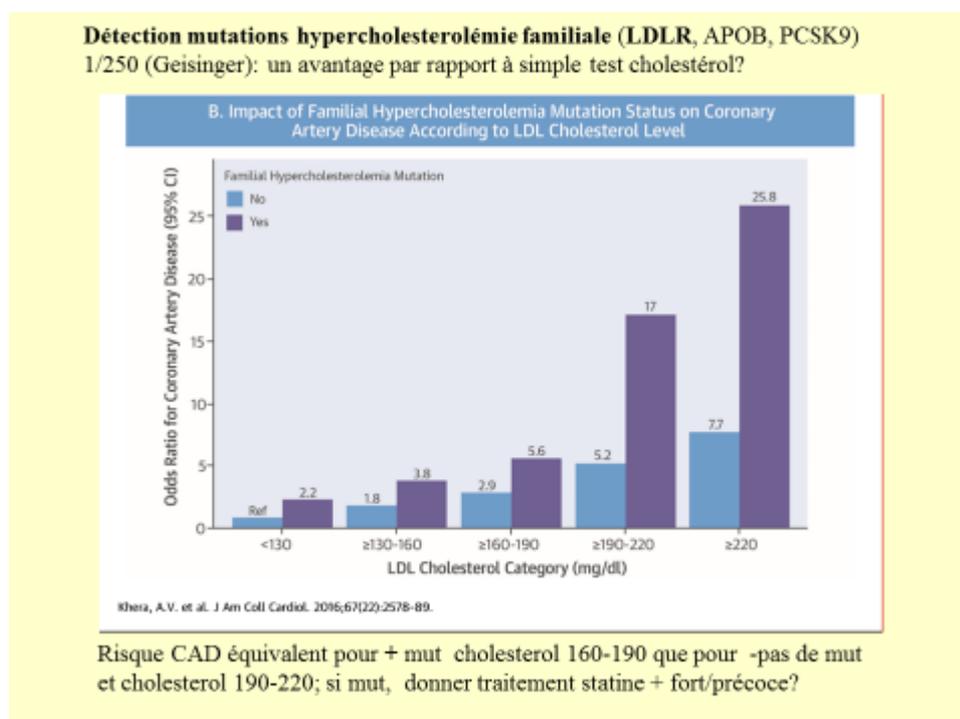
200 000 personnes ont accepté et 100 000 exomes ont été réalisés, croisés avec les données d'*electronic health record*. C'est une collaboration avec la société pharmaceutique REGENERON. Selon plusieurs articles du *New England Journal of Medicine*, cela a permis d'identifier des signes thérapeutiques, notamment dans le domaine cardiovasculaire.

Si des mutations actionnables sont trouvées, ces patients ont accepté qu'on les leur communique. Sur 92 000 exomes, 3,5 % des patients ont des mutations actionnables. Un protocole a été instauré pour le leur annoncer. Ainsi sur les premiers 50 000, 200 ont été détectés porteurs de mutations BRCA1/2, 90 avec hypercholestérolémie familiale et d'autres avec *multiple endocrine neoplasia* (MEN), forme de cancer qu'il est très important de dépister tôt.



L'hypercholestérolémie familiale touche une personne sur 250. Elle est très sous diagnostiquée et en France quasiment pas, sauf cas familiaux. On peut se demander si c'est nécessaire de faire un séquençage alors que l'on pourrait se limiter à un test de cholestérol.

Cet article est très intéressant car il montre que pour un même taux de cholestérol dans une cohorte de plus de 20 000 personnes si une mutation est associée à l'hypercholestérolémie, le risque cardio-vasculaire est multiplié par 4. Faire un cholestérol à 40 ans signifie que vous avez une hypercholestérolémie mais vous ne connaissez pas les antécédents. Pour celui qui a une hypercholestérolémie familiale, elle a commencé quand il était enfant...



Du point de vue thérapeutique, il est donc intéressant de pouvoir détecter les mutations d'hypercholestérolémie familiale à titre préventif.

De temps en temps, les maladies rares permettent de développer des thérapeutiques extrêmement efficaces. Pour l'hypercholestérolémie, Catherine BOILEAU a publié à Paris en 2003 dans *Nature Genetics* 2 familles avec hypercholestérolémie familiale et une mutation dans un gène nommé PCSK9. L'INSERM a refusé de déposer un brevet. Helen HOBBS au Texas a trouvé que d'autres mutations beaucoup plus fréquentes dans la population étaient protectrices contre une hypercholestérolémie. Non seulement elles diminuaient de manière générale le cholestérol, mais aussi de manière très importante le risque d'infarctus du myocarde ou de maladies coronariennes. C'est d'ailleurs le meilleur argument pour dire que toute diminution du cholestérol a un effet sur la maladie coronarienne.

En 2006, des médicaments ont été approuvés par la FDA. Les essais cliniques, publiés dans *The New England Journal* montrent un effet très fort. Le seul problème est

que les anticorps monoclonaux sont beaucoup plus chers que les statines, mais ils sont efficaces quand les statines ne le sont pas.

Je vous remercie.

(Applaudissements.)

Un intervenant. - Merci d'avoir mentionné le problème de la faiblesse du dépistage néonatal : 5 maladies seulement en France alors que les Anglais et les Hollandais en sont à 14 et les canadiens à un nombre plus élevé encore.

Pour avoir été autrefois impliqué, avec mon service à Necker, on nous a fait faire de multiples dossiers en tous genres pour un grand laboratoire central français qui allait s'occuper de cela mais finalement, rien ne s'est passé.

Jean-Louis MANDEL. - Pourtant, il existe nombre de commissions au ministère de la Santé. C'est un mal très français. Les explications viennent peut-être en partie du fait que l'on le voudrait localement et on est donc contre un laboratoire national. C'est un vrai problème.



Jean-François BACH
Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences

Jean-Pierre DÉCOR. - Nous allons aborder les maladies polygéniques avec Jean-François BACH, professeur de médecine, immunologiste de renommée internationale et secrétaire perpétuel honoraire de cette Académie. Il est auteur de l'immense traité d'immunologie.

Jean-François BACH. - Il y a beaucoup de différences entre les maladies monogéniques et polygéniques.

Pour les monogéniques, la mutation du gène entraîne des anomalies de sa structure et une modification de sa fonction.

Dans les maladies polygéniques, ce sont dans la plupart des cas des polymorphismes. Ils exposent à la maladie mais ne sont pas en soi pathogènes, ils peuvent être présents chez de très nombreux individus sans la maladie. La pénétrance est plus faible, l'environnement joue un rôle plus important. Il y a une grande redondance dans le cadre des maladies polygéniques.

La transmission dans les maladies monogéniques est claire et évidente. Dans le cas des polygéniques, elle peut l'être dans certains cas comme on le verra avec le diabète de type 1 que je prendrai comme fil rouge de mon exposé. C'est la maladie que je connais le mieux, elle est aussi une sorte de prototype, ayant fait l'objet d'un nombre considérable d'études génétiques, thérapeutiques et physiopathologiques.

La transmission héréditaire est très forte pour la maladie monogénique. Pour celles polygéniques, elle peut être très faible. Par exemple, pour la myasthénie, en général on ne retrouve pas de parents myasthéniques. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas un facteur génétique majeur, mais dans la dilution des facteurs en cause, on ne voit pas la trace de l'hérédité au sein des familles.

Pour voir cette trace, l'étude des jumeaux monozygotes est très utilisée en génétique humaine depuis longtemps dans de nombreuses maladies.

Quand il y a un couple de vrais jumeaux, le taux de concordance peut atteindre 50 % et même les dépasser. Souvent, c'est plutôt autour de 10/20 % dans les maladies où il y a un facteur génétique clair.

Ce taux de concordance est un concept intéressant. Il indique un facteur génétique très probable et également l'absence de concordance signifie que d'autres facteurs interviennent.

INTRAFAMILY CONCORDANCE RATES FOR MAJOR AUTOIMMUNE DISEASES

	Monozygotic twins	Siblings	HLA identical siblings
Type 1 diabetes	35-50 %	7 %	15 %
Graves disease	30-60 %	7 %	15 %
Crohn' s disease	40 %	4 %	
Multiple sclerosis	10-20 %	0-4 %	
Systemic lupus erythematosus	25-50 %	2-10 %	
Rheumatoid arthritis	10-30 %	5-10 %	15 %
Myasthenia gravis	40 %	1-2 %	

C'est d'autant plus frappant que deux vrais jumeaux sont élevés en général dans la même famille recevant la même éducation et alimentation. En dépit de cela, il y a des différences importantes. Près de la moitié des couples de jumeaux sont discordants pour ces maladies.

Le terme d'héritabilité est utilisé en génétique de façon précise, rigoureuse. C'est une valeur statistique estimant le degré d'influence probable des facteurs génétiques. Elle fait entrer le rôle des facteurs génétiques (indépendamment de l'hérédité apparente) dans un environnement donné.

Nous reparlerons de cette héritabilité qui est essentielle pour comprendre le rôle de la génétique, l'inné et celui de l'environnement, l'acquis.

La première approche utilisée dans les maladies polygéniques pour mettre en évidence des gènes de prédisposition a été celle des gènes candidats. Je dois dire que le meilleur exemple d'une certaine façon est celui des gènes HLA des antigènes des leucocytes humains, découverts par Jean DAUSSET chez l'homme à partir de concepts totalement différents. Il s'intéressait aux gènes responsables des antigènes entraînant le rejet des greffes. On était très loin de la génétique des maladies auto-immunes.

Il y a 40 ans déjà, on s'est aperçu que, pour toute une série de maladies, un gène candidat HLA était associé de façon très étroite à la maladie étudiée. Dans certains cas, c'est très illustratif. Pour la narcolepsie, 98 % des malades ont une identité au complexe HLA.

HLA ASSOCIATIONS WITH AUTOIMMUNE DISEASES

Disease	Allele	Frequency (%)
Strong association		
narcolepsy	DQ6	>98
ankylosing spondylitis	B27	90
celiac disease	DQ2	50
type 1 diabetes	DR3/4	25
Goodpasture's syndrome	DR2	16
pemphigus vulgaris	DR4	14
acute anterior uveitis	B27	10
Mild association		
psoriasis	CW6	7.5
multiple sclerosis	DR2	6
rheumatoid arthritis	DR4	4
Grave's disease	DR3	3.5
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3
Systemic lupus erythematosus	DR3	3
Myasthenia gravis	B8/DR3	3

Les antigènes des molécules HLA interviennent dans la prédisposition à la maladie en présentant un peptide au système immunitaire. Ce peptide a été identifié, il pourrait être issu du virus de la grippe H1N1 illustrant le lien entre la prédisposition génétique et la maladie.

Dans d'autres cas, l'association est beaucoup plus faible. Dans le diabète, elle existe, mais elle est moins forte que dans le cas de la narcolepsie ou de la spondylarthrite ankylosante. Néanmoins, quand il y a un diabétique dans une famille et qu'on regarde la concordance de la maladie chez les frères ou sœurs, s'il y a l'identité au complexe HLA, le taux de concordance est de 15/16 %, ce qui est important par rapport aux 35 % des jumeaux monozygotes. Il diminue très vite lorsque les frères et sœurs sont HLA différent.

Sur les gènes candidats, il y a quelques autres exemples notoires, notamment le gène NOD2 dans la maladie de Crohn. Toutefois cette approche s'est révélée relativement décevante. La liste des gènes candidats prouvés n'est pas très longue.

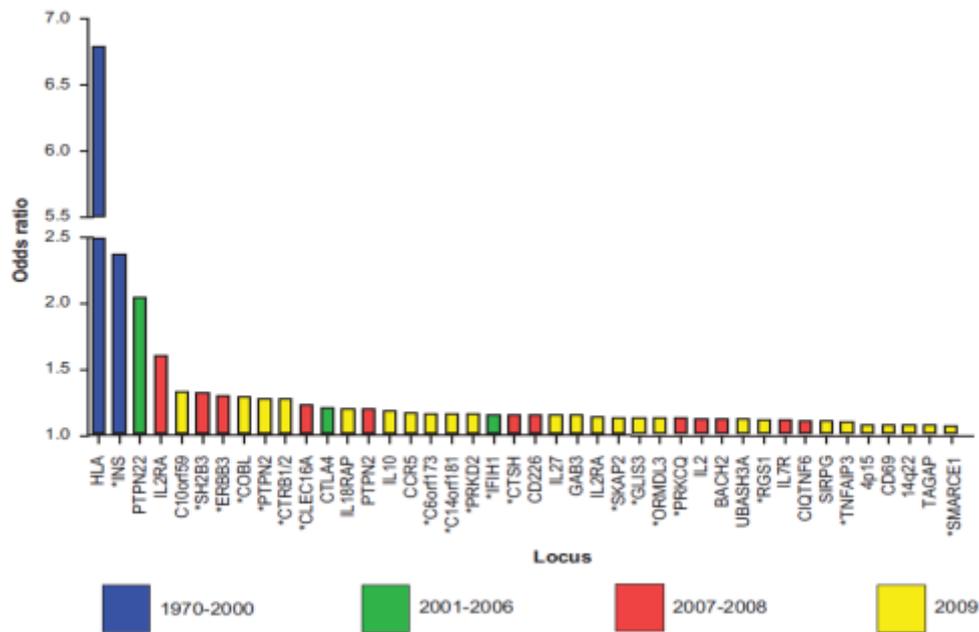
C'est la raison pour laquelle, lorsque les techniques de séquençage du génome (GWAS) ont été disponibles, cela a suscité un espoir considérable.

L'hypothèse était de pouvoir trouver, chez les sujets atteints, des polymorphismes au niveau des nucléotides statistiquement en nombre supérieur par rapport à la population témoin.

Différentes sociétés ont fabriqué des puces qui permettent de tester plusieurs centaines de milliers de SNPs chez un seul individu pour un prix accessible. Quand on applique ces techniques à des grandes cohortes de patients, on arrive à trouver des associations.

Pour le diabète, parmi les SNPs associés à la maladie, le risque relatif apporté par ce polymorphisme est extrêmement faible. Dans le cas du diabète, le HLA domine.

Il y a d'autres gènes candidats qui ont un certain rôle, comme le gène de l'insuline mais dans l'ensemble, cela reste faible.



Les gènes qui sortent du GWAS présentent un risque extrêmement faible, en général compris entre 1,2 et 1,5, mais significatif. Les études s'appliquent à de très grandes cohortes, mais cela n'a pas beaucoup de valeur prédictive, pour ne pas dire nulle.

Parmi les centaines de régions chromosomiques identifiées, on ne connaît pas vraiment la nature ni la localisation précise du gène en question.

Le nombre de locus identifiés par ces technologies GWAS est considérable. Dans le diabète, une soixantaine. La contribution de ces *loci* à l'héritabilité est relativement faible.

Estimates of heritability and number of loci for complex traits

Disease/Trait	Number of loci	Proportion of Heritability explained
Type 1 diabetes <small>Clin & Transl Immunol 6, e162, 2017</small>	> 60	~ 50-60%
Multiple Sclerosis <small>Intern MS Genetic Consortium Cell 175, 1-9, 2018</small>	> 230	~ 20%
Inflammatory Bowel Disease <small>Nat Genetics 49, 256-261, 2017</small>	> 241	~ 25-30%
Height and BMI <small>Human Molecular Genetics, 27, 3641-3649, 2018</small>	> 3000 and 900	~ 25 and 6%

Dans les autres maladies, qui n'ont pas la puissance de l'association avec le HLA comme on trouve dans le diabète, par exemple pour la sclérose en plaques ou les maladies inflammatoires de l'intestin, on voit un nombre de locus considérable et une contribution à l'héritabilité qui ne dépasse pas 15 ou 20 %. Cela confirme le doute que nous pouvons avoir sur la valeur prédictive du GWAS dans ces maladies.

Pour des traits physiologiques comme la taille et le poids corporel : le nombre de SNPs identifiés est considérable qui peut dépasser le millier, avec une contribution à l'héritabilité extrêmement faible. En d'autres termes, on ne peut pas avoir une idée précise de la taille d'un individu même quand on connaît toute la séquence de son génome, ce qui est malgré tout une déception.

Pour expliquer cette héritabilité manquante il y a tout une série d'hypothèses. Les premières, en cours d'étude, sont d'ordre génétique :

- Des anomalies génétiques qui ne seraient pas prises en compte par le GWAS tel qu'il est réalisé aujourd'hui.
- Des variants rares qui ont un rôle important dans la prédisposition à la maladie ou, à l'inverse, relativement communs mais avec un rôle très faible dont la sommation pourrait avoir une importance.
- Des anomalies de l'architecture du génome non détectées par le GWAS. Je pense aux CMU ou à des insertions diverses.
- Des mutations de *novo*.
- Des épistasies d'interaction entre des gènes.

Il y a d'autres possibilités qui ne relèvent pas de l'ADN génomique lui-même. Ces possibilités sont bien sûr très intéressantes à considérer :

- La première est l'épigénétique, probablement liée à l'environnement, mais qui peut aussi dépendre de séquences génomiques comme cela a bien été montré chez les plantes. L'épigénétique est un domaine considérable qui reste à explorer.
- La composition du microbiote intestinal désormais accessible par métagénomique. Mais il n'est pas facile d'utiliser les données du microbiote pour prévenir des maladies. Il n'est pas sûr que sa composition soit en rapport avec leur survenue. Dans beaucoup de cas, c'est la maladie ou les phénomènes associés qui conditionnerait la composition du microbiote. Ce sujet est également en pleine évolution.

Une autre explication, par exemple dans le cas de sclérose en plaques où il y a peut-être 20/30 types, il y aurait des gènes de prédisposition différents selon les formes. Ce sera la médecine de précision qui fera entrer chaque malade dans une catégorie plus fine que celle de la maladie générique : sclérose en plaques, maladie de Crohn ou autres.

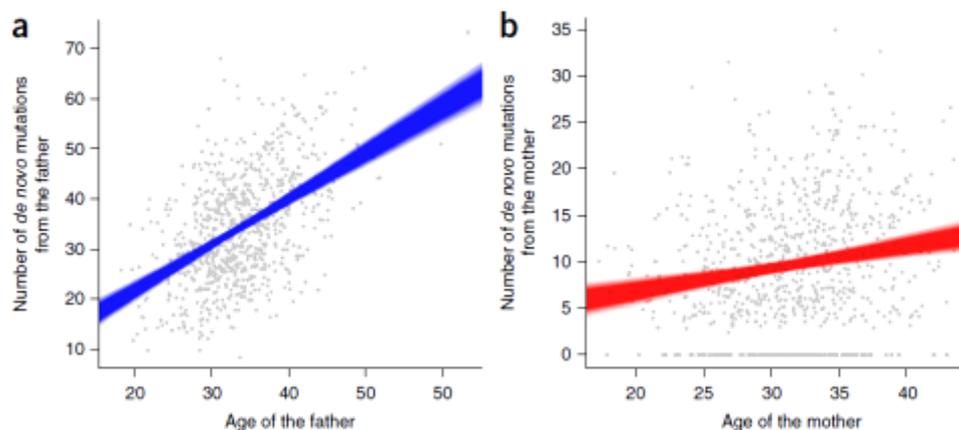
Les mutations de *novo* qui ont été beaucoup étudiées dans les maladies monogéniques, commencent à présenter de l'intérêt pour les maladies polygéniques.

C'est ainsi que l'évolution a pu se faire, à partir de ces mutations spontanées survenant au cours du temps. Leur fréquence est maintenant assez bien connue et varie selon les espèces. Chez l'homme, elle est de 3 ou 4 x 10⁻⁸ par nucléotide. Cela peut être un peu moins pour certaines espèces. 50 à 100 mutations apparaissent chez

chaque individu, qui n'étaient pas présentes chez les parents. Ce n'est pas seulement des mutations ponctuelles. Il peut y avoir notamment des insertions, des délétions ou des modifications plus importantes.

Ces anomalies génétiques de *novo* sont d'autant plus fréquentes que l'âge du père et à un moindre degré celui de la mère est élevé au moment de la conception. On a ainsi observé que certaines maladies psychiatriques, notamment certaines formes d'autisme et la schizophrénie, sont plus fréquentes lorsque les pères sont âgés au moment de la conception.

TRIOS

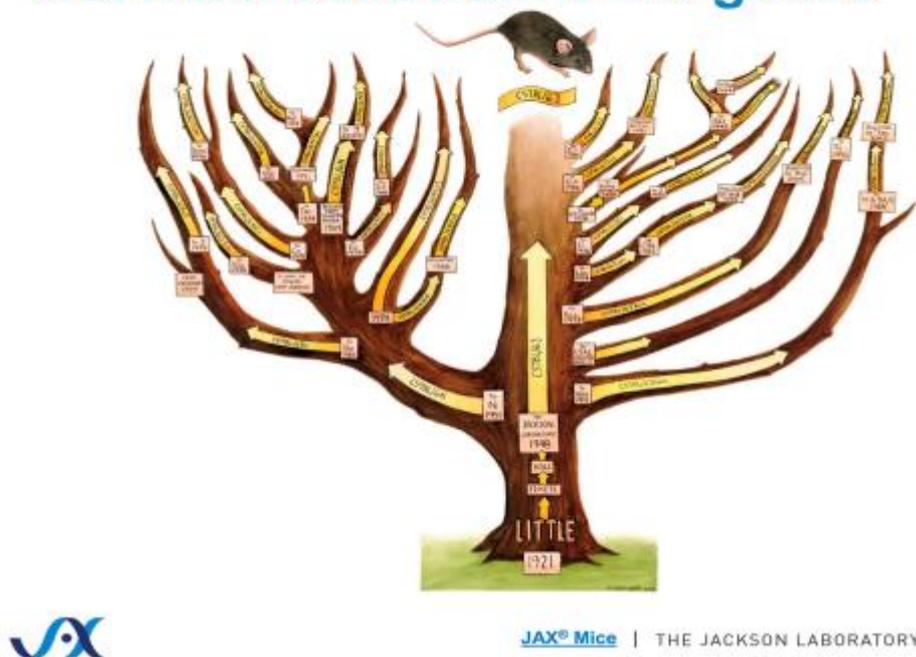


Dans certains types d'autisme, nous avons pu mettre en évidence le rôle des mutations de *novo*. Leur survenue est quasiment impossible à détecter par le GWAS dans la mesure où elles sont propres à chaque individu.

Nous nous sommes intéressés dans notre laboratoire à cela à partir d'un phénomène : la dérive génétique, conséquences des mutations spontanées.

Cet arbre de *Jackson laboratory* aux États-Unis, grand producteur de souris de laboratoire, montre l'évolution de la souris C57BL/6 depuis son introduction dans les années 50. D'abord séparées en deux grands lots, ces deux colonies ont évolué chacune de leur côté au gré des exportations dans différents laboratoires.

C57BL/6 Substrain Divergence



JAX® Mice | THE JACKSON LABORATORY

Maintenant, il y a une quinzaine ou une vingtaine de sous-lignées de C57BL/6 très différentes. Les séquençages du génome ont montré de grandes différences pourtant initialement issues de la même souris.

Nous nous sommes intéressés à une sous-lignée qui développe spontanément un diabète de type 1. C'est la souris NOD (*Non Obese Diabetic*). Elles sont issues d'une colonie japonaise qui développait à l'origine une cataracte. Elles ont dérivé au Japon et à la fin des années 1970 une lignée de souris diabétique pu être diffusée dans le reste du monde.

Depuis lors, il y a au moins 4 ou 5 lignées qui ont connu un grand développement, en particulier dans les laboratoires Jackson, Leiter et Taconic. À Necker, nous avons eu accès à cette lignée dès les années 1983/1984. Nous avons donc un grand recul. Elle est différente, mais comme les autres, développe un diabète insulino-dépendant à un taux élevé, plus fréquemment chez la femelle. À partir de cette observation, nous avons essayé de mieux comprendre les facteurs génétiques non identifiés par les techniques usuelles.

Non Obese Diabetic (NOD) Mice

Outbreeding from ICR:Jcl cataract-prone mice (Shiogoni Research Laboratories-Japan)

Source inbred colony : NOD/Shi (1980)

Substrains [Years since separation from source colony]:
 NOD/ShiJcl (Central Laboratory of Experimental Animals-Japan)
 NOD/ShiLtJ (The Jackson Laboratory-USA) [27]
 NOD/ShiLtDvs (E. Leiter, D. Serreze-USA) [27]
 NOD/MrkTac (Taconic-USA) [27]
 NOD/BomTac (TaconicEurope, Germany) [28]

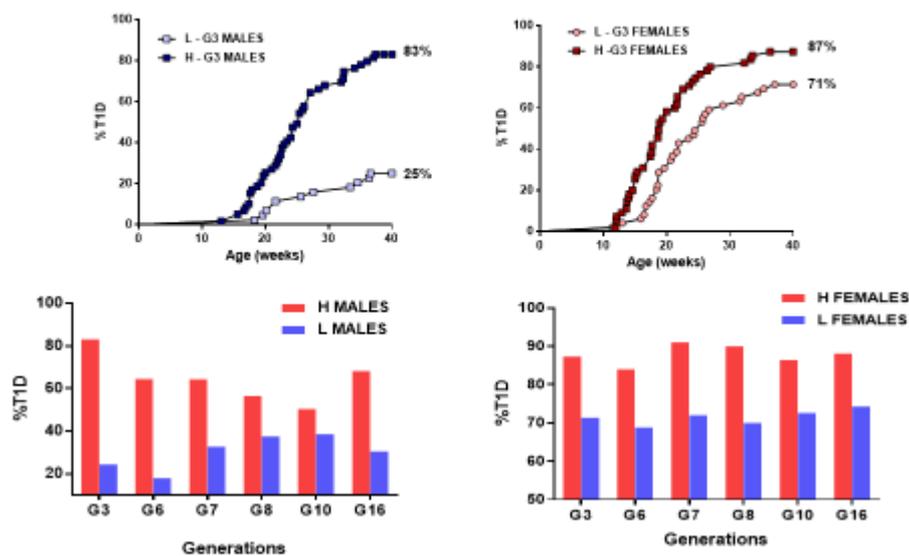
NOD/Nck 1986 [29]



Nous avons pu séparer deux sous-lignées de souris NOD Necker : l'une avait une fréquence élevée de diabète (H) et l'autre une fréquence basse (L). Les différences sont importantes au fur et à mesure qu'elles vieillissent. Elles sont plus nettes chez les mâles que chez les femelles.

Nous avons pu montrer que ces différences dans les sous-lignées se perpétuaient de génération en génération. Nous en sommes maintenant à la génération 25 et nous avons toujours cette même différence très forte de fréquence du diabète, qui se maintient à peu près au même niveau.

DIABETES INCIDENCE IN H (high incidence) AND L (low incidence) NOD MICE



En collaboration avec l'IGBMC de Strasbourg, nous avons étudié la séquence complète du génome de 4 souris de ces deux sous-lignées. Nous avons pu mettre en évidence l'existence d'une quinzaine de variantes différentes entre les lignées H et L. Nous sommes en train d'identifier les gènes qui sont le produit de cette dérive et qui contribuent à la différence de fréquence de la maladie.

Après la génétique, l'inné, nous allons aborder **l'environnement, l'acquis**. C'est un sujet très important, auquel beaucoup s'intéressent, avec parfois des préjugés. L'environnement joue à l'évidence un rôle dans de très nombreuses maladies polygéniques, peut-être même dans la plupart, sinon toutes.

L'environnement peut intervenir de différentes façons :

- Il peut s'agir d'un environnement physique : par exemple le soleil, les rayons UV, c'est bien connu dans le cas des mélanomes ;
- Cela peut être des phénomènes chimiques : comme l'amiante dans la survenue de cancer de la plèvre. La pollution, on en parle beaucoup. A ce propos, je suis toujours un peu stupéfait de voir la précision avec laquelle on donne le nombre de décès à cause de la pollution. Je ne vois pas comment on peut les déterminer aussi précisément. On ne peut faire qu'une évaluation assez approximative, mais la pollution bien sûr doit jouer un rôle ;
- Les éléments biologiques, notamment les bactéries et virus ;
- Il y a enfin l'environnement individuel, propre à chaque comportement, l'alcool, la drogue, le tabac et bien d'autres choses. Il y a également l'environnement éducatif et socioculturel. Pour chacune de ces catégories, nous pourrions assez facilement citer des exemples prédisposant à la maladie.

Toutefois les éléments qui contribuent au déclenchement de la maladie sont difficiles à identifier.

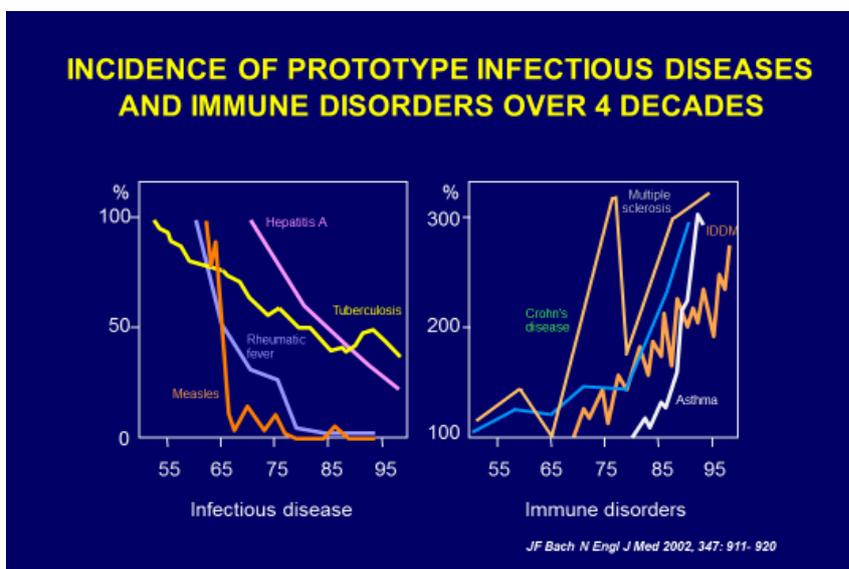
Pour les maladies immunitaires, comme la sclérose en plaques et le diabète, cela fait des dizaines d'années que l'on recherche des virus qui pourraient les causer mais on n'y est jamais arrivé. Il y a eu des espoirs avec l'EBV pour la sclérose en plaques et dans le diabète, on a pensé au Cocksackie. Cela n'a pas été confirmé, malgré des études portant sur des dizaines de milliers de sujets recherchant des traces d'une infection virale préalable.

Cependant, il y a quelques données récentes sur les affections respiratoires et le diabète qui pourraient suggérer qu'il y a vraiment des facteurs provocants.

En revanche, et de façon plus inattendue, il y a des éléments de protection contre la maladie. Ils ont été mis en évidence à partir d'une observation : l'augmentation de la fréquence de très nombreuses maladies auto-immunes et allergiques depuis 40 ans.

Dans le cas du diabète insulino-dépendant, la fréquence de la maladie continue d'augmenter avec même des enfants atteints de plus en plus jeunes. Auparavant, nous ne voyions jamais de diabète avant 5/6 ans. Maintenant, il y a des cas chez des nourrissons d'un 1 an.

Parallèlement, il y a une diminution de la fréquence d'un grand nombre de maladies infectieuses.

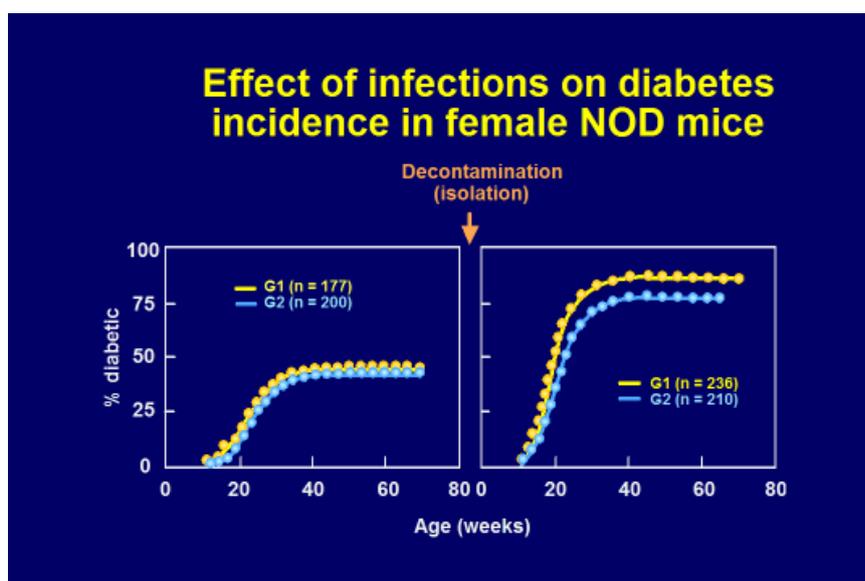


Une preuve d'une relation entre la baisse de la fréquence des maladies infectieuses et l'augmentation de celle des maladies auto-immunes et allergiques résulte d'une observation réalisée chez la souris NOD.

Notre animalerie était infectée par des parasites et nous avons vu baisser la fréquence diabète, chez les femelles, à un taux de 50%.

Après décontamination et en faisant naître les souris par césarienne puis en les mettant dans un isolateur, environnement sanitaire propre, la fréquence de la maladie est remontée à presque 100 % chez la femelle.

L'infection de ces souris par différentes bactéries/parasites empêchaient la survenue de la maladie.



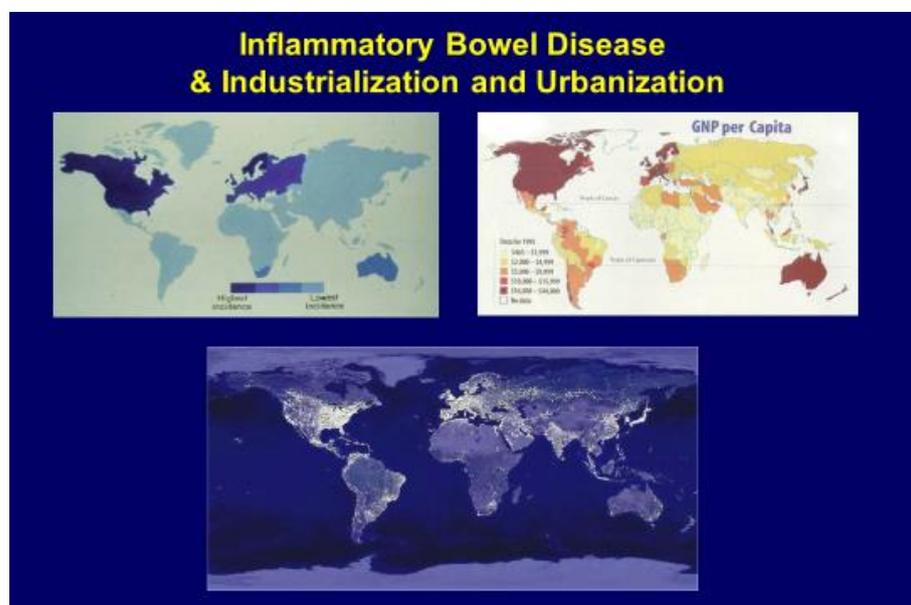
C'est un argument très fort pour l'existence d'une relation de cause à effet entre la diminution des infections et les augmentations des maladies allergiques et auto-immunes.

Une conséquence est la distribution des maladies auto-immunes et allergiques dans le monde. Elles sont particulièrement fréquentes dans les pays les plus développés.

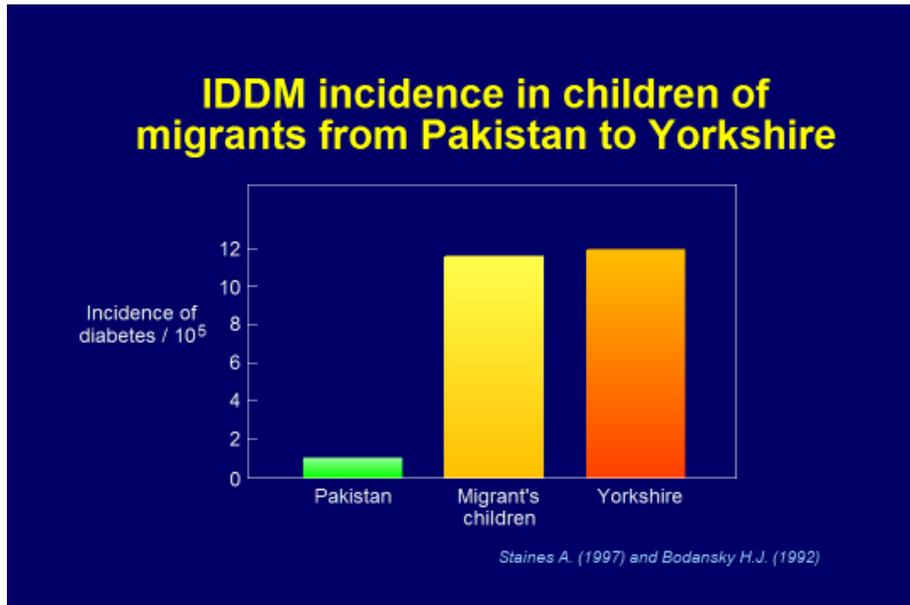
Sur un planisphère la fréquence de grandes infections comme la tuberculose, l'hépatite A ou les diarrhées de l'enfant, constitue l'image miroir des maladies auto-immunes et allergiques.

C'est la même observation pour les maladies inflammatoires de l'intestin plus fréquentes dans l'hémisphère nord, en relation avec le niveau du produit national brut.

Sur l'image satellite de la terre la nuit : les régions les plus illuminées, les plus riches, correspondent à la localisation des maladies inflammatoires de l'intestin, auto-immunes et allergiques.



Ce pourrait être due à la génétique car les habitants sont différents génétiquement. Ce n'est pas le cas. En effet si l'on considère le diabète au Pakistan et en Angleterre. Au Pakistan, cette fréquence est très faible. En Angleterre, elle est très élevée. Quand des familles pakistanaises émigrent en Angleterre, dès la première génération, leurs enfants ont une fréquence du diabète équivalente à celle des petits Anglais.



On observe le même phénomène avec d'autres maladies. Cela montre bien que l'environnement infectieux beaucoup moins important en Angleterre qu'au Pakistan laisserait se développer ces maladies.

Concernant la médecine prédictive, prédire à partir de la génétique est difficile. On peut quand même tirer parti des HLA pour les certaines maladies. Il peut y avoir d'autres situations, comme le gène NOD2. Quand la contribution à l'héritabilité est faible, c'est un problème.

C'est la raison pour laquelle les biomarqueurs, lorsqu'ils existent et sont de bonne qualité, peuvent compléter de façon intéressante l'apport de la génétique.

Dans le cas du diabète de type 1, la survenue de la maladie clinique est précédée pendant plusieurs années, si la maladie ne survient pas trop tôt, par la présence d'anticorps dirigés contre les cellules bêta du pancréas productrices d'insuline.

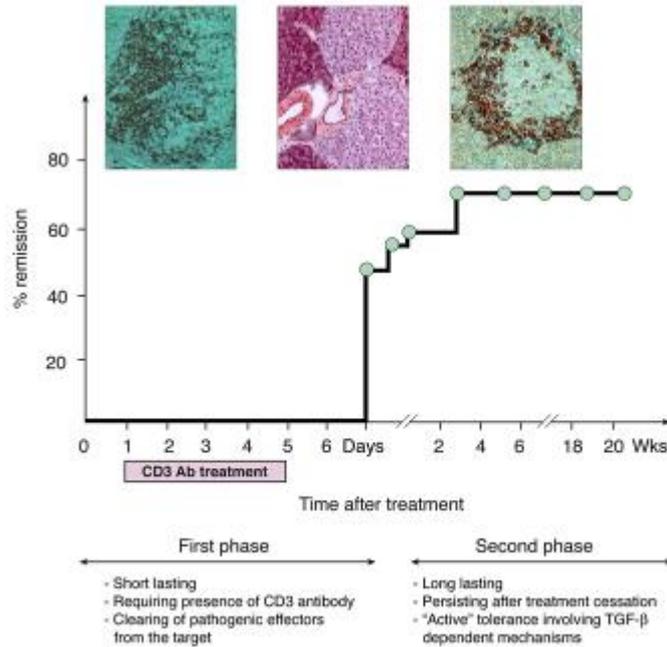
Lorsqu'on suit des sujets, appartenant à des familles de diabétiques, s'il n'y a pas d'anticorps, le diabète n'apparaît pas. Avec un anticorps, surtout chez les sujets jumeaux monozygotes, ou lorsqu'il y a deux anticorps et c'est encore plus net avec trois, on atteint une fréquence de plus en plus élevée. On peut ainsi prédire la survenue de la maladie avec un taux de fiabilité de 50 ou 60 %, voire plus avec trois anticorps.

Le problème est de pouvoir ensuite intervenir. Prédire sans pouvoir proposer de traitement crée de l'angoisse. C'est comme dans le cas des maladies monogéniques.

Pour des sujets chez lesquels le risque de devenir diabétiques est très important (60-70 %), des éléments laissent penser que l'on pourrait intervenir.

Nous avons décrit, avec Lucien CHATENOUD en 1994, une stratégie consistant à injecter pendant 5 jours à des souris NOD qui venaient de commencer leur diabète un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD3 (utilisée pour la signalisation du récepteur T). Évidemment, si on attend trop, il n'y a plus de cellule bêta. En intervenant au début, on a une rémission chez un pourcentage très élevé de souris.

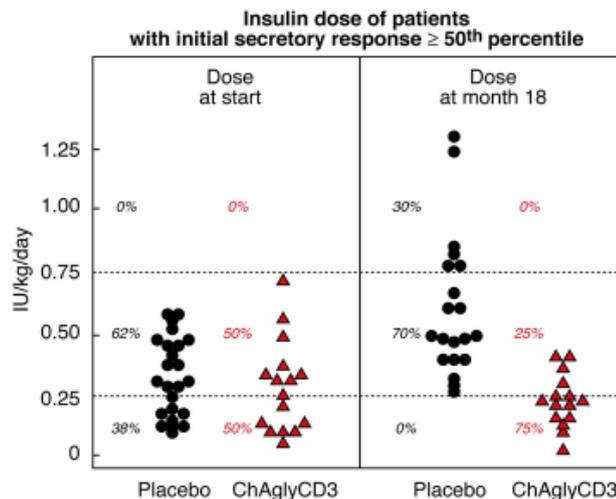
Une durée de vie de deux ans avec une rémission définitive. On a donc restauré la tolérance au soi dont la perte avait été à l'origine de la maladie.



Chatenoud L. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:123-132

Ce traitement est en cours de développement chez l'homme. Dans deux essais de phase II, les patients ont été traités au début de leur maladie pendant une semaine comme les souris. Ceux ayant reçu l'anticorps ont eu besoin de doses d'insuline très réduites, pratiquement nulles alors que les malades n'ayant pas reçu d'anticorps avaient besoin de doses importantes.

Aujourd'hui, en phase III : plus de 900 malades ont été traités et les résultats obtenus chez la souris ont été confirmés. Nous sommes en train de terminer cette étude. Une dernière étude de phase III avec 300 malades a été demandée par la FDA avant d'autoriser le médicament.



B. Keymeulen *New Eng. J. Med* 2005, 352: 2598-2608

La génétique nous a aidés à situer le complexe HLA. Nous avons des biomarqueurs prédictifs et nous avons un traitement à proposer, pas encore sur le marché, mais nous espérons qu'il le sera assez vite.

Il faudrait pouvoir arriver à des situations du même type pour d'autres maladies. Il y en a pour lesquelles c'est plus simple comme l'hypercholestérolémie avec des solutions accessibles. Dans le diabète, c'était plus compliqué, comme pour la sclérose en plaques.

Finalement, la survenue de ces maladies tient à beaucoup de facteurs. J'ai été intéressé par ce qui disait Pierre CORVOL sur le *continuum* entre le sujet normal et hypertendu. Nous sommes probablement dans des situations de ce type pour beaucoup des maladies polygéniques. C'est un équilibre entre des facteurs qui vont favoriser le déclenchement de la maladie et ceux qui protègent. Il y a des gènes et des facteurs de l'environnement de prédisposition que l'on connaît mal. Il y a pour la protection, des gènes qu'on connaît très bien et aussi des facteurs liés à l'environnement.

En conclusion pour relativiser voici une expérience surprenante.

Il est possible par clonage reproductif de fabriquer une copie qui a le même génome qu'un individu choisi. Cela a été fait dans différentes espèces, notamment chez le chat.

Il s'est trouvé qu'une *startup* américaine a proposée à de riches propriétaires de chats la possibilité d'avoir par clonage la copie exacte du chat aimé et éventuellement disparu.

Une surprise intéressante s'est produite dans un cas particulier, le chat issu de l'ADN d'un chat blanc s'est révélé être un chat noir. Ce n'était pas une erreur de la génétique, simplement le fait qu'à génome égal on peut avoir des différences majeures d'apparence et de comportement.

Est-ce l'épigénétique ? Probablement. Est-ce d'autres facteurs de l'environnement ? Je ne sais pas, mais cela doit nous aider à relativiser tout ce que nous avons dit aujourd'hui concernant la génétique et l'environnement. Merci.

(Applaudissements)

Antoine DANCHIN. - Est-il possible d'identifier les agents qui peuvent éventuellement protéger ?

Dans l'expérience des souris, si j'ai bien compris, elles étaient initialement atteintes de parasites ?

Jean-François BACH. Certains laboratoires ont commencé à identifier dans les parasites les molécules qui peuvent reproduire l'effet. La même chose a été faite pour les bactéries. C'est une piste envisagée.

Paradoxalement, alors que, pour les probiotiques qui sont des mélanges pas très bien calibrés de bactéries, il est possible de passer à l'usage humain sans trop de problèmes. Par contre, pour tester l'efficacité thérapeutique d'une molécule définie, il faut des études toxicologiques compliquées qui prennent beaucoup de temps.

Par ailleurs nous avons pu montrer que les ligands des récepteurs Toll présents dans ces agents infectieux reproduisaient dans une large mesure l'effet des bactéries. Nous avons des molécules synthétisées, chimiquement parfaitement définies, qui reproduisent l'effet des bactéries ou des virus. Il y a véritablement un espoir.

Si on prescrit ces traitements pour prévenir la maladie chez des sujets apparemment sains, les effets secondaires prendront plus d'importance que pour des sujets malades. C'est compliqué mais c'est certainement une approche intéressante.

Marc BONNEVILLE. - S'il y a un effet des agents infectieux avec le diabète, il est plutôt attendu chez des jeunes enfants où le système immunitaire est en phase de maturation. Pensez-vous pouvoir intervenir chez des adolescents ou des adultes ?

Jean-François BACH. - Sur le modèle de la souris NOD, cela a été bien étudié. Nous avons fait beaucoup d'expériences. Nous pouvons encore traiter les souris par les bactéries ou les virus à 8 ou 10 semaines, âge où le système immunitaire de la souris est parfaitement mature. Nous pouvons donc dépasser l'âge de l'immaturité du système immunitaire.

Chez l'homme, nous avons encore très peu de données. Le problème est qu'il est trop tard quand la maladie se déclare. Il faut pouvoir agir relativement tôt.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, un grand effort est fait pour traiter les malades le plus tôt possible avec les nouvelles thérapies. Il faudrait pouvoir agir avant la survenue de la maladie lorsqu'elle est purement biologique. Pour cela des biomarqueurs sont nécessaires. Nous commençons à en avoir, mais pas en nombre suffisant.

(Applaudissements)



Bernard NORDLINGER
Membre de l'Académie nationale de médecine

Jean-Pierre DÉCOR. - Nous allons terminer la matinée par un exposé sur l'intelligence artificielle.

Nous lisons souvent que le *big data* en santé, qui correspond à l'ensemble des données sociodémographiques, biologiques et médicales, va permettre l'émergence de l'intelligence artificielle et de proposer des traitements médicaux spécialisés. N'y a-t-il pas un risque de paradoxe, à savoir que, par une approche globale, holistique, la médecine de précision ne soit dépersonnalisée ?

Bernard NORDLINGER, ancien chef de service de chirurgie générale digestive et oncologique à l'hôpital Ambroise PARÉ, membre de l'Académie de médecine, a dirigé avec le mathématicien Cédric VILLANI l'ouvrage très récent paru en octobre 2018 : « Santé et intelligence artificielle ».

Bernard NORDLINGER. - Je vous remercie de m'avoir invité pour parler de ce sujet. J'ai choisi un titre résolument optimiste : « L'intelligence artificielle, une chance pour la santé ». J'ai hésité à mettre un point d'interrogation, mais comme dans ce pays, les interrogations ont souvent des réponses négatives, je m'en suis abstenu.

Vous me pardonneriez d'être un peu simpliste sur ce sujet par rapport aux trois exposés que nous venons d'entendre.

Il y a ce qu'on appelle la révolution numérique, c'est l'explosion du volume des données collectées partout, sur internet, les objets connectés, les téléphones, les cartes de paiement, avec en 2020 un trafic colossal prévu de 15,3 zettabytes (1 ZB = 1000 milliards de milliards de bytes), trois fois supérieur à celui de 2015.

L'intelligence artificielle, IA, peut être définie comme l'ensemble des théories et des techniques qui permettent à des programmes informatiques de résoudre des problèmes et qui peuvent simuler certains traits de l'intelligence humaine.

Elle permet un calcul logique, rapide, objectif mais limité à un domaine spécifique et entraîné par l'expérience du passé.

Par certains traits, elle peut simuler des sentiments quand elle a été entraînée à le faire.

À l'inverse, l'intelligence humaine se définit comme la capacité de s'adapter à l'environnement. Certes, il n'y a pas que les hommes qui s'adaptent à l'environnement, il y a aussi les animaux.

Cette intelligence humaine intègre une part non consciente et non mesurable dans le cerveau humain.

Elle intègre aussi la prise en compte de l'autre : l'empathie, la conscience, les émotions et ce qui est très important chez un médecin, le bon sens. Tout cela est absent de l'intelligence artificielle.

Elle fait aussi appel à l'expérience dans des domaines voisins, ce que l'intelligence artificielle est tout à fait incapable de faire.

Les grandes découvertes le doivent aussi à l'instinct, à l'intuition et au hasard.

Ce qu'on appelle les *big data* ou les données massives, c'est non seulement les données elles-mêmes, mais tout ce qui permet leur collecte, leur stockage, leur analyse et leur utilisation, donc c'est un terme beaucoup plus général.

Tout ceci est possible grâce à l'augmentation des capacités de recueil de transport, de stockage, à haut débit de ces données et à des méthodes d'analyse par des algorithmes de plus en plus perfectionnés.

La santé est un des principaux domaines d'application de ces *big data*. Si bien que beaucoup d'acteurs publics et privés s'y sont intéressés, c'est un sujet très à la mode. Il est très difficile d'ouvrir un magazine sans qu'un article n'y soit consacré.

Un groupe de travail appelé « Intelligence artificielle et santé » a été créé. C'est un groupe commun aux Académies des Sciences et de Médecine ; l'intelligence artificielle en santé se construit sur le partage des compétences entre médecine, mathématiques et informatique.

Ce groupe de réflexion est coordonné par Cédric VILLANI et moi-même.

Il a notamment servi à préparer la partie santé du rapport au gouvernement de l'année dernière.

Les données sont les traces que nous laissons partout, volontairement ou non, sur internet, les objets connectés, les banques, les pharmacies, les assurances. Elles sont entreposées dans des bases publiques ou privées, dans ce qui est appelé le *cloud*. C'est romantique, mais ce sont des gros ordinateurs lointains. Tout cela avec ou sans le consentement des propriétaires de ces données, à savoir nous tous.

Elles ne sont souvent pas encore organisées pour la recherche et inutilisables en l'état.

On distingue les données structurées (numérisées) et les données non structurées (enregistrements vidéos, vocaux, textes non numérisés...) Elles sont très abondantes et à très haute valeur ajoutée pour l'avenir.

Une question se pose : peut-on remplacer une qualité insuffisante par la quantité ? Je pense que non.

Toutefois, quand il manque des données, particulièrement dans des images, il est possible de les récupérer grâce à des algorithmes.

Un nouveau paradigme serait de passer de l'ère de la possession à l'ère du partage des données. Le partage est tout ce qui donne lieu à *l'open data*, *l'open science*. Des projets sont basés sur les données publiques accessibles. Toutefois le pouvoir restera à l'administrateur de la base de données.

Pour cela, il existe de nouveaux outils comme le *blockchain* qui permet de partager des données, elles peuvent être anonymisées sans que chacun puisse aller modifier les données des autres. C'est la base de la monnaie cryptée, le *bitcoin*.

Les données sont dorénavant un sujet géopolitique de premier ordre car le pouvoir est à ceux qui les possèdent. Actuellement, l'Europe n'est pas très bien placée. Les géants d'Internet sont américains et chinois. Ils disposent chacun de 30 % des données mondiales. Les autres 40 % sont à partager pour le reste du monde.

Quelle place pour l'Europe ?

Des pays ont des plans nationaux comme la France, la Finlande, l'Allemagne. Il y a un projet de l'Union européenne. En France et en Europe, on s'est intéressé au problème d'éthique, la protection de la vie privée, à travers le RGPD (règlement général de la protection des données) qui devient une référence internationale car pour avoir accès au marché européen, il faut le respecter. Avec moins de données mais avec des algorithmes sophistiqués, peut-on compenser l'insuffisance en quantité ? C'est un challenge.

L'accès aux bases de données :

En France, la loi de 2016 ouvre les données publiques de santé, c'est-à-dire celles de la carte Vitale, à des fins de recherche. Elles étaient uniquement destinées à rembourser les assurés sociaux. Le SNIIRAM est une grande base de données regroupant celles de la CNAM, des hôpitaux, du registre des décès de l'INSERM. Les conditions d'accès sont en préparation et ce n'est pas très facile.

Le *hub* des données de santé a pour but de permettre l'accès aux données publiques à des chercheurs publics et privés, progrès souhaité dans le rapport Villani. Il y a aussi les celles des hôpitaux, des registres des groupes de recherche (EORTC, Cancer Genome Atlas, ASCO) et des plates-formes.

Les algorithmes :

Un algorithme est une suite d'opérations qui permettent de résoudre un problème. Il permet de classer l'information, de personnaliser la publicité, de recommander des produits. Sur Internet lorsque vous vous intéressez à un produit, vous êtes surpris de retrouver des publicités de sujets voisins. Les algorithmes permettent également d'assister la justice, de cibler les comportements, de guider les déplacements (ce sont les GPS) et bien entendu de contribuer en santé.

Les algorithmes s'adaptent aux tâches. On se rapproche de l'intelligence humaine. C'est l'apprentissage automatique, *machine learning* et le *deep learning* qui est une grande avancée.

Ces techniques d'apprentissage s'inspirent du fonctionnement du cortex cérébral en simulant des réseaux de neurones. Au départ, quand on a utilisé le terme d'intelligence artificielle dans les années 50, l'objectif était d'imiter le fonctionnement du cerveau humain. On s'en est éloigné tout en conservant les méthodes de calcul.

Le *data mining*, la « fouille de données », est l'analyse des données à la recherche de corrélations méconnues, de tendances, même à partir de signaux faibles. Certains disent « qu'il faut laisser passer les données » mais une fois que l'on a trouvé des corrélations, il faut ensuite comprendre le pourquoi et se méfier des corrélations hasardeuses.

Il existe des algorithmes de causalité. Mais le mieux est de se servir de son intelligence pour vérifier si les corrélations que l'on a trouvées ont un sens.

En médecine, le *data mining* peut fournir des hypothèses à valider par des études cliniques.

Les applications de **l'intelligence artificielle** en santé sont innombrables.

C'est l'assistance pour le choix du traitement, le diagnostic et l'analyse des images numériques. Des métiers comme la radiologie, l'anatomie pathologique, la dermatologie, l'ophtalmologie peuvent connaître des modifications importantes.

C'est en chirurgie ce que l'on appelle des robots mais qui sont davantage des télémanipulateurs. Dorénavant, des simulateurs peuvent permettre aux jeunes chirurgiens d'apprendre leur métier sans intervenir sur le malade.

En psychiatrie, l'intelligence artificielle permet, de corréler des vidéos d'enfants de moins de 6 mois avec la survenue ultérieure d'un autisme et d'essayer de retrouver les signes précoces qui vont permettre de prédire les symptômes.

C'est aussi la télémédecine et le télédiagnostic.

En recherche, en épidémiologie, l'IA va améliorer l'efficacité des techniques actuelles, les plates-formes pour corréler phénotype et génotype avec des moyens considérables plus puissants que manuellement. Les laboratoires peuvent partager leurs résultats et augmenter la signification de leurs découvertes.

En recherche clinique, il existe des modèles de progression des tumeurs. Dans le domaine pharmaceutique, l'IA pourra accélérer la recherche de nouvelles molécules.

En oncologie, la recherche changerait de paradigme.

La séquence que l'on utilise le plus souvent est hypothèse préclinique, puis les études cliniques, phase I, II, III. Mais elles sont de plus en plus difficiles à réaliser parce qu'il faut de plus en plus de malades, elles prennent du temps, coûtent cher et sont le plus souvent négatives.

La recherche s'oriente maintenant vers l'utilisation de plus en plus grande des plates-formes. Les études ciblent beaucoup plus les anomalies génétiques, le gène et non plus les organes, même le patient est son propre témoin à des moments différents

produisant des données que l'on peut analyser automatiquement avec beaucoup plus d'efficacité.

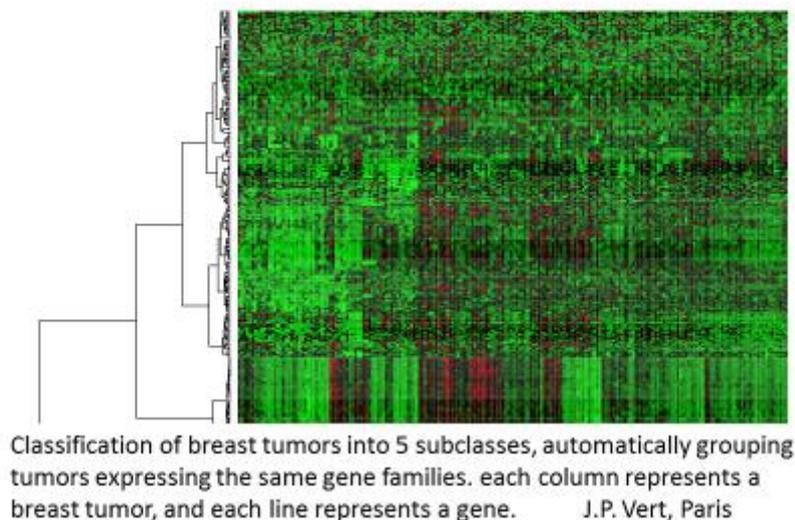
Du phénotype au génotype, les plates-formes permettent de croiser beaucoup plus facilement de grandes quantités de données cliniques et génétiques et d'identifier les régions du génome qui contrôlent la prolifération tumorale.

L'apprentissage statistique permet de régler des problèmes, par exemple celui du « petit n et du grand p ». Pas assez d'information et en recherche et des différences qui ne sont pas significatives, l'apprentissage permet de sélectionner des variables pertinentes et donc d'aider à la découverte de corrélations.

Tout cela a donné l'essor à d'innombrables start-ups. Ainsi, Sophia Genetics, fondée en 2011, société suisse, travaille avec près de 350 hôpitaux dans 28 pays à qui elle fournit des services d'analyse et d'interprétation des profils génomiques des tumeurs envoyées par ces hôpitaux ; ce qui permet des diagnostics moléculaires et d'adapter le traitement.

Par exemple, la classification des cancers du sein peut être faite automatiquement en classant les tumeurs entre 5 classes différentes qui expriment les mêmes familles de gènes. Chaque colonne représente une tumeur et chaque ligne un gène.

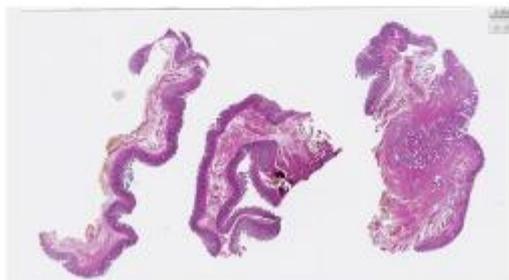
Molecular classification of breast cancers



En anatomie pathologique, les images virtuelles pour un cancer du côlon peuvent être agrandies autant que l'on veut, transmises, étudiées en réunion de concertation disciplinaire.

On peut utiliser des lectures avec des logiciels qui permettent d'analyser les zones tumorales, le microenvironnement, les différentes corrélations. Tout cela peut se faire automatiquement.

Digital pathology



Digital images of colon can be zoomed to different magnifications, and analysed by distant laboratories



C. Badoual, Paris

Dans le domaine des médicaments, ces méthodes *big data* offrent la possibilité de réduire les coûts de développement.

Selon une étude de Morgan Stanley, le coût de développement d'un médicament qui atteint le marché, compte tenu de tous les échecs, est de 2,6 Mds\$ dont les deux tiers pour les études cliniques. Grâce aux nouvelles technologies, l'identification précoce de causes d'échec ou de toxicité, grâce en particulier au ciblage de biomarqueurs, permettrait d'éviter de dépenser du temps et de l'argent pour un candidat médicament qui serait inefficace.

Des algorithmes permettent de réévaluer des études publiées antérieurement dont les hypothèses statistiques avaient été peut-être trop ambitieuses et considérées comme négatives. Leur ré-analyse permettrait de retrouver les signaux faibles qui auraient été manqués et donner lieu à de nouvelles études.

L'intelligence artificielle peut servir dans un domaine particulier qui est celui de la pharmacovigilance, grâce aux bases de données et peut-être aux réseaux sociaux, mais attention danger parce qu'on risque des fausses nouvelles.

Elle aide aux prises de rendez-vous, au choix du traitement et au diagnostic. Tous les géants d'Internet s'intéressent à ces sujets à partir des données qu'ils ont pu collecter, grâce aux objets connectés ou à des contrats avec les hôpitaux.

Aux États-Unis par exemple, Google avait un contrat avec des hôpitaux. Cela n'a pas très bien fonctionné et le projet a été arrêté. Dans le domaine du cancer, IBM Watson était basé sur des données recueillies au *Memorial Cancer Center Hospital*. Cela ne fonctionne pas bien à cause de l'algorithme et des données provenant d'un seul hôpital.

En Chine, *Baidu* a une application qui propose un diagnostic. Il n'y a pas beaucoup de médecins généralistes en Chine. Ainsi, les patients peuvent rentrer leurs symptômes et l'algorithme les informe de leur affection et du traitement.

Des algorithmes accessibles à tous vont prochainement arriver. Autant s'y préparer. Il y en a au Royaume-Uni.

En France, Doctolib marche bien pour l'aide à la prise de rendez-vous.

L'objectif annoncé est d'aider le médecin à gagner du temps médical. Pour l'instant, l'intérêt est à confirmer.

Le médecin automatique sans empathie n'est pas pour demain. En tout cas, il n'est pas souhaitable. En revanche, le médecin « augmenté » mieux informé et outillé pour les diagnostics et les traitements est possible. Il faut que les médecins apprennent à se servir de ces nouveaux outils.

Pour certains, le patient pourrait lui-même prendre le contrôle de sa santé. Le magazine très sérieux *The Economist* affichait en couverture « *Doctor you* ».

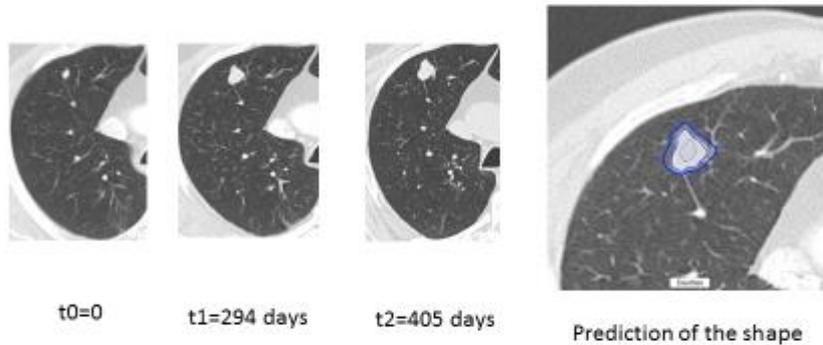
En épidémiologie, les nouvelles technologies permettent d'améliorer l'efficacité des méthodes actuelles pour identifier les risques de cancer liés à l'environnement, la pollution, trouver des corrélations. Les données des téléphones indiquent des regroupements de population et des risques d'épidémie. Puis, reste la question des réseaux sociaux : outil possible mais danger important.

C'est dans le domaine de l'imagerie que l'effet de l'intelligence artificielle est le plus apparent avec la résolution des images quelles que soient les méthodes. Pour un scanner, le pixel est un millimètre, invisible en grande partie à l'œil humain d'un radiologue averti. Mais c'est exploitable grâce aux techniques d'apprentissage statistiques. Il y a des méthodes d'imagerie fonctionnelle, d'imageries couplées à des marqueurs, à des biomarqueurs, des scans, IRM, pour des modélisations de la progression de tumeurs et de métastases.

Ainsi, une start-up du nom de *Median* propose une analyse « en tuiles » d'un foie pour rechercher des nodules et savoir s'ils ont des risques d'être cancéreux. C'est un gros problème en clinique, déterminer si les nodules que l'on retrouve dans les foies de cirrhose sont susceptibles d'être cancéreux.

Une équipe de l'INRIA de Bordeaux utilise des images en temps 1 et 2 de métastases pulmonaires d'un cancer du rein. Un algorithme en calcule l'évolution pour en déduire la taille à n'importe quel moment ultérieur. Ce n'est pas une image fabriquée. Cela permet de prédire l'évolution et de se rendre compte d'une évolution inhabituelle.

Prediction of growth of lung metastases: the shape

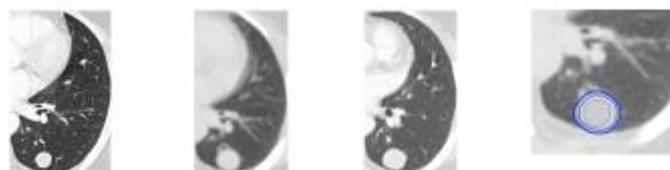


We use the two first CT-scan to predict the evolution at the third time.

© SOPHIA GENETICS 2018

Les algorithmes peuvent même intégrer l'efficacité de la chimiothérapie et de la même façon, de la taille initiale, au début de la chimiothérapie on peut calculer son évolution à n'importe quel moment. C'est très important quand on veut savoir si un traitement est efficace. Pour le moment, on utilise ce que l'on appelle les critères RECIST : on mesure le plus grand diamètre de la tumeur et on regarde si elle a diminué de 50 %. Cette méthode est très approximative, d'autant que la consistance peut changer. Ces nouvelles méthodes sont beaucoup plus efficaces.

Un cas avec chimio

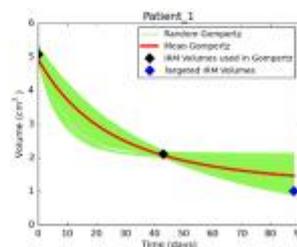


t0=0 t1=59 jours t2=86 jours =début de la chimio

Simulation:
On calcul la situation en t2 en utilisant les images en t0 et t1



t3=129 jours t4=174 jours



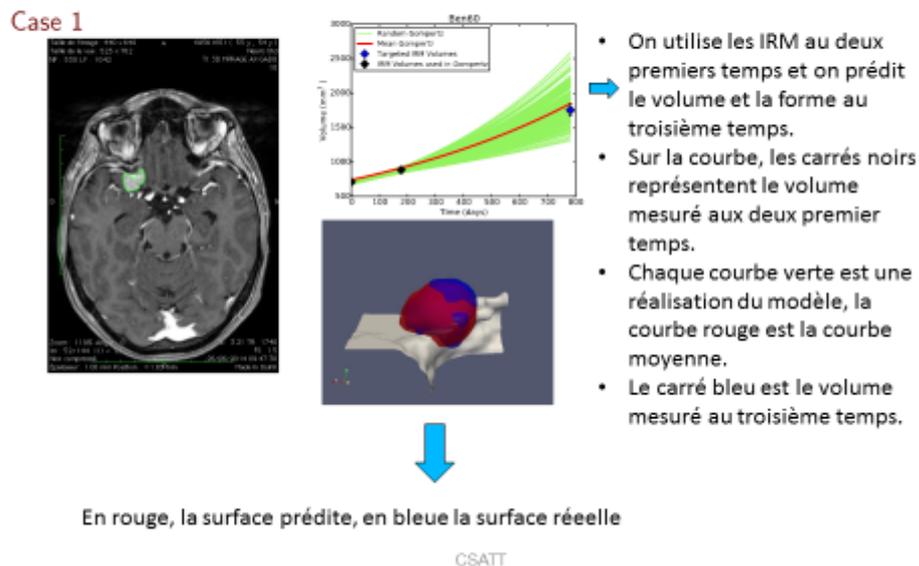
Simulation du volume en fonction du temps pendant le traitement (courbe rouge) et prédiction au temps t4.

T. Colin Institut de mathématiques de Bordeaux

Cette équipe a également appliqué cette méthode pour la croissance des méningiomes. En partant des imageries a et b, ils calculent et obtiennent la surface prédite. Là aussi, il y a une bonne corrélation entre le volume calculé et le volume observé.

Ils peuvent aussi calculer pour un méningiome, la compression du parenchyme cérébral de voisinage responsable des signes neurologiques.

Un exemple de résultat.



Bien entendu, ces méthodes posent des questions éthiques et de protection des données. Nous laissons tous et partout des traces d'informations personnelles : L'opérateur de votre smartphone sait que vous êtes ici et que nous sommes ensemble.

Ces données sont collectées, parfois diffusées et vendues à notre insu. Sur Internet, le service est gratuit, nous sommes le produit. Pourtant, en principe, chacun est propriétaire de ses données.

Pour cette question de protection des données et de cyber sécurité, les positions sont différentes selon les pays. L'Union européenne privilégie la protection des données personnelles avec le RGPD dont le respect est devenu une condition d'accès au marché.

Aux États-Unis, la donnée est une valeur marchande, elle est régulée par les lois du marché.

En Chine et en Russie, c'est un outil de contrôle des personnes.

Les données de santé sont parmi les plus sensibles. Elles doivent être cryptées ou anonymisées, pseudo-anonymisées pour être ouvertes à la recherche, avec des risques d'identification. Les données de santé sont sûrement celles qui sont les plus à risque de cyberattaques car il suffit de crypter les données d'un hôpital pour l'obliger

à payer une rançon car il ne peut pas faire autrement s'il veut pouvoir continuer à soigner ses patients.

En France, ces projets de recherche sont soumis à la CNIL et la question est l'équilibre à trouver entre pas ou peu de contrôle. Certains considèrent que les données de santé ne sont pas assez protégées. Pour l'instant, il n'y a pas eu d'attaque majeure, mais cela peut arriver.

Une petite note amusante, la vulnérabilité des objets connectés, IoT (*Internet of things*). Morgan Stanley montrait que des objets complètement usuels dans toutes les maisons ont des algorithmes permettant aux fournisseurs de savoir ce qui s'y passait. Cela concernait les pompes à infusion, les poupées Barbie, des réfrigérateurs, des télévisions. Ces problèmes ont été réglés, mais montrent la nécessité d'être extrêmement vigilant.

Vulnérabilité des objets connectés

(IoT: Internet of things)

IoT Device Category	Vulnerabilities Example	Year
Medical Devices	Drug Infusion Pumps	2010
Toys	Barbie Doll	2010
Home Devices	Refrigerators, smart TVs and printers	2013
Internet Enabled Automobiles	Jeep Cherokee	2014
Home Camera	Foscam Baby Monitors	2014
Home TVs	Samsung And LG Smart TVs	2015
Mobile Phones	Apple iPhones, Google Android	2017

Source: Morgan Stanley Research

Autre point sensible, l'impact de l'automatisation sur les métiers en général et ceux de la santé en particulier. Certains domaines connaîtront des suppressions de postes, des transformations, mais d'autres des créations.

Des spécialités médicales sont d'ores et déjà fortement touchées :

- la radiologie ;
- l'ophtalmologie. La FDA a approuvé aux États-Unis un logiciel qui permet de faire le diagnostic de la rétinopathie diabétique ;
- La dermatologie : les images permettent, presque aussi bien qu'un dermatologue, le diagnostic du mélanome ;
- L'anatomie pathologique.

Les fonctions de support et d'organisation bénéficieront de l'expérience acquise dans d'autres secteurs. Le métier de secrétaire médical sera impacté : moins de frappe mais toute la partie accueil du patient sera conservée.

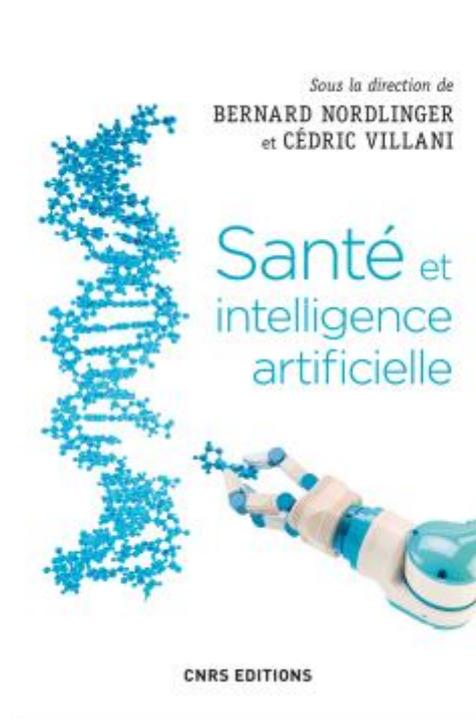
En résumé, tous les métiers qui ont un contact avec des patients devront s'adapter, mais ne disparaîtront pas car l'intelligence artificielle n'a pas d'empathie et la personne qui vient à l'hôpital en a besoin !

Pour résumer et conclure, l'intelligence artificielle est dans nos vies et la santé est au premier rang. Il faut s'adapter. Les professionnels de santé doivent se familiariser avec elle. Il faut gagner le défi de la confiance des acteurs et de la population.

C'est pourquoi nous avons formé ce groupe de travail pour regrouper des gens raisonnables et aller à l'encontre de ceux qui se manifestent dans les médias pour faire peur en racontant des tas d'horreurs. Nous risquons ainsi de perdre la confiance comme pour les vaccins.

Pour conclure une citation de Martin REES, astrophysicien anglais: « *artificial intelligence will, for decades to come, be less of a worry than real stupidity* ».

Pour en savoir plus, voici le livre issu des travaux du groupe de travail de l'Académie des sciences et de l'Académie de médecine.



Je vous remercie de m'avoir écouté.

(Applaudissements)

Jean-Pierre DÉCOR. - Merci pour cette présentation très didactique. Vous ne nous avez pas parlé de la situation de l'exposome, la connaissance des données concernant l'environnement. Je crois savoir qu'il fait l'objet d'un programme européen.

Bernard NORDLINGER. - Pour l'instant, je ne peux pas en dire plus sur ce programme. Il est en cours.

Roland MOREAU. - En ce qui concerne l'aide au diagnostic, l'intelligence artificielle présente un intérêt pour la reconnaissance de forme en matière d'imagerie, mais aussi pour la clinique. Je pense en particulier au diagnostic du mélanome qui serait plus facilement élaboré par un dispositif d'intelligence artificielle que par un dermatologue. C'est un peu la même histoire que le jeu de go avec une machine et un joueur.

Vous ne nous avez pas parlé de l'intérêt de la reconnaissance de formes purement visuelle dans le diagnostic, soit par l'imagerie, soit par l'œil humain.

M. NORDLINGER. - Les algorithmes fonctionnent différemment d'un cerveau humain. Dans le jeu de go, l'algorithme a trouvé un moyen de fonctionner qui n'avait pas été trouvé par le champion du jeu de go.

Pour la reconnaissance de formes, ces algorithmes apporteront une aide très importante et aideront parce qu'ils ne fonctionnent pas de la même façon que peut le faire un être humain.

Ceci étant, même pour le diagnostic du mélanome, à la fin, il faudra la validation du dermatologue.

Une journaliste qui m'interviewait hier pour une revue de généralistes me disait : *« Si c'est cela, il n'y a plus besoin de dermatologue puisqu'il suffira que le généraliste appuie sur le bouton de l'ordinateur pour savoir si c'est un mélanome ou non. Il n'y aura plus besoin de spécialistes puisque tout généraliste pourra utiliser ce logiciel. »* La question se pose...

Béatrice DESVERGNE. - Que peut-on attendre de l'intelligence artificielle vis-à-vis des plates-formes pour la liaison entre génotype et phénotype ?

Les interventions de ce matin m'ont un peu surprise par leur côté très sobre, voire négatif sur ce que l'on peut espérer de la génomique dans les années à venir. Je pensais que l'intelligence artificielle allait nous aider à corréliser les données génomiques et du phénotype, sous réserve d'un phénotypage plus précis qu'aujourd'hui.

En tant que spécialiste de l'intelligence artificielle, quelle est votre position ?

Bernard NORDLINGER. - On peut estimer que les nouvelles méthodes vont permettre l'analyse en plus grande quantité des données pour aller rechercher des corrélations que l'on n'a peut-être pas trouvées quand on procédait manuellement de manière fastidieuse. Ces outils permettent d'analyser de grandes quantités de données.

Ils permettent également de sélectionner des variables pertinentes. Quand on cherche trop d'informations et que l'on a des échantillons trop petits, on bloque rapidement.

En l'occurrence, avec les méthodes de sélection des variables pertinentes basées sur l'enseignement de séries précédentes, on peut probablement arriver à retrouver des corrélations que l'on n'aurait pas trouvées autrement. Mais l'essentiel est l'automatisation de ces tâches qui va apporter beaucoup.

Guy WAKSMAN. - Pour le monde rural, y a-t-il des exemples significatifs de télémédecine ou de télédiagnostics ? Dans votre rapport, ce point est-il évoqué ? Y a-t-il des pistes intéressantes ?

Bernard NORDLINGER. - Il y a des pistes très intéressantes. Nous n'avons pas fait un rapport, nous sommes un groupe de réflexions et le sujet de l'une des prochaines séances sera consacré à l'intérêt de la télémédecine en Afrique.

Le télédiagnostic arrive en France. J'ai eu au téléphone il y a quelques jours un généraliste extrêmement actif qui m'expliquait que depuis l'existence de cet outil, il gagne du temps parce qu'il peut résoudre beaucoup de problèmes de chez lui ou avec son téléphone.

La télémédecine ou le télédiagnostic est un moyen extrêmement utile pour résoudre le problème des déserts médicaux en France, et pour l'Afrique ou l'Australie où il est difficile d'avoir accès à un médecin rapidement. C'est en cours de développement et c'est certainement une des applications pratiques qui sera très utile.

Marc BONNEVILLE. - Une attente exprimée par les industriels, mais également par les assureurs et les agences gouvernementales concerne l'analyse des données pour mener de très grosses études de pharmacovigilance qui permettront d'évaluer véritablement le rapport coût/bénéfice de certains traitements. Au-delà de l'impact de l'intelligence artificielle sur la réduction des coûts de développement des médicaments, cet aspect est peu abordé et ce ne sont pas les essais cliniques randomisés qui donnent des informations sur ce point.

Bernard NORDLINGER. - Absolument. Je vous ai parlé de l'intérêt du SNIIRAM, des données de la carte Vitale qui sont difficiles à exploiter. Une équipe dirigée par Emmanuel BACRY a mis 2 ans pour commencer à les rendre exploitables et les premiers résultats ont mis en évidence une relation entre un antidiabétique et un risque augmenté du cancer de la vessie.

Jean-Michel BESNIER. - Vous présentez l'empathie comme le point d'arrêt qui interdirait à la machine de supplanter le médecin. Que pensez-vous des travaux en empathie artificielle ?

Bernard NORDLINGER. - C'est une bonne question. Je vous invite à la prochaine réunion de notre groupe de travail qui a lieu dans 15 jours car le sujet traité par Laurence DEVILLERS est « *des robots sociaux et affectifs* ». L'idée sur laquelle travaille Laurence DEVILLERS depuis longtemps est d'avoir des robots pour parler aux personnes âgées dans les EHPAD, robots que l'on a formaté avec les questions habituelles concernant les personnes âgées. Pour certains, c'est se moquer des vieux ! Toujours est-il que les EHPAD ne peuvent pas avoir des personnes présentes à 100 %. Ce n'est pas de l'empathie, mais cela peut y ressembler parce qu'on a appris au logiciel des réponses aux questions habituelles.

Jean-Pierre DÉCOR.- Pour conclure, je vais me permettre une boutade. Comme vous l'avez fait dans votre introduction pour différencier intelligence artificielle et humaine peut-être faudrait-il trouver un autre terme pour l'intelligence artificielle. En effet, on ne parle plus de poisson artificiel mais de sous-marin, ni d'oiseau artificiel mais d'avion.

(La séance, suspendue à 12 heures 53, est reprise à 14 heures.)



Fabrice ANDRÉ
Institut Gustave Roussy – université Paris Sud

Jean-Pierre DÉCOR. - Nous allons, cette après-midi, aborder dans la seconde partie de notre programme, deux grands domaines de la médecine du futur : l'oncologie et les pathologies bronchiques.

Le premier intervenant est Fabrice ANDRÉ pour l'oncologie.

Il est professeur à l'université de Paris Sud, praticien hospitalier, directeur à Gustave Roussy de l'unité biomarqueurs prédictifs, nouvelles stratégies moléculaires et thérapeutiques anti-cancéreuse.

Il y a 2 ans, lors du colloque consacré au système immunitaire, Jérôme GALON avait montré comment l'analyse immunologique autour de la tumeur permet de différencier en catégories les patients dans le cas précis du cancer colorectal.

L'oncologie est actuellement la discipline où, grâce à des biomarqueurs prédictifs validés, le passage d'une approche populationnelle à une approche personnalisée est possible via une approche dite stratifiée. C'est déjà un stade intermédiaire qui permet en principe de choisir le bon traitement.

Fabrice ANDRÉ va nous présenter les prérequis et les réalisations dans ce domaine.

Fabrice ANDRÉ. - Merci, Monsieur DECOR pour votre invitation. En effet je vais vous présenter pour la médecine personnalisée et cancer comment identifier le bon traitement.

Dans mon intervention je traiterai d'abord des acquis des 10 dernières années et de la première génération ensuite des programmes en cours à Gustave Roussy.

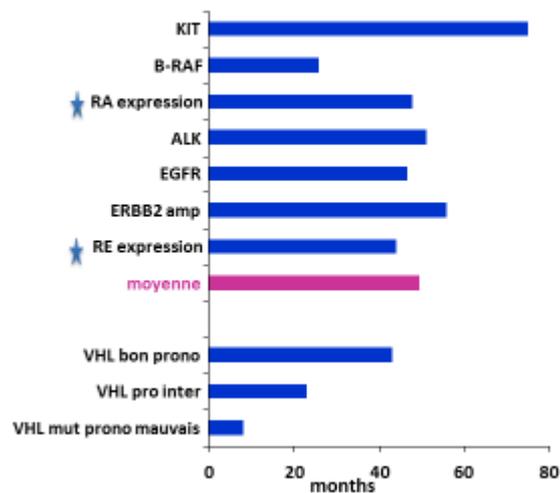
En ciblant les mécanismes moléculaires de la progression du cancer, incluant l'immunosuppression, on améliore le pronostic des patients. Nous avons compilé les principales cibles thérapeutiques en oncologie et l'ensemble des exemples montre que lorsqu'une mutation responsable de la progression du cancer est identifiée et qu'on la bloque, on améliore la survie des patients.

Ces exemples sont nombreux : mutations de KIT dans les tumeurs stromales, de B-RAF dans les mélanomes, expression des récepteurs aux androgènes dans le cancer de la prostate, translocation de ALK, mutation d'EGFR, amplification de d'ERBB2, expression des récepteurs aux œstrogènes dans les cancers du sein...

Quand on cible les oncogènes avec des thérapies même quand le cancer est métastatique, on obtient des survies de plus de 40 mois. Certes, ce n'est pas une guérison, mais nous partons de très loin car ces maladies sont mortelles en quelques mois.

Impact of targeting mechanisms of cancer progression

Estimated survival of metastatic cancers presenting a level I alteration and treated with matched therapy



Identification and targeting of molecular mechanisms involved in cancer progression improves outcome
Similar concept applies with immunotherapeutics (PDL1)

Donc si l'on identifie le ou les mécanismes moléculaires de progression du cancer et qu'on les bloque, on a un effet thérapeutique.

C'est d'ailleurs le même concept pour l'immunothérapie : Bloquer PD-L1, protéine que le cancer sécrète chez certains patients pour neutraliser le système immunitaire, stoppe aussi le mécanisme de progression du cancer.

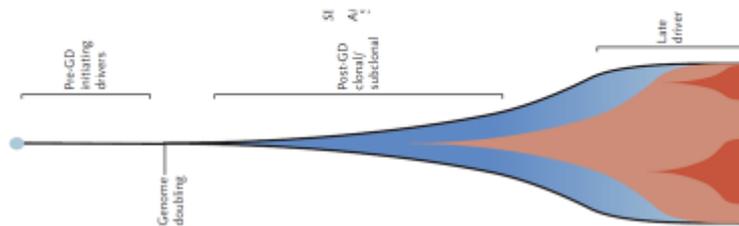
C'est le point de départ de la médecine de précision, la théranostique, (thérapie et diagnostic).

Le problème ensuite est l'évolution de la maladie.

Sous pression thérapeutique, le cancer est capable de déclencher des mécanismes d'adaptation créant de nouvelles mutations qui peuvent entraîner l'échappement thérapeutique.

Ainsi, par exemple pour le cancer du poumon, à partir d'un petit clone où il n'y a pas beaucoup de mutations, à un moment donné des sous-clones résistants apparaissent et vont donner d'autres sous-clones encore plus résistants.

Clonal evolution lung adenocarcinoma



Ainsi, plus le cancer est traité tardivement, plus la probabilité d'avoir des sous-clones résistants est grande. En revanche, si le traitement est effectué au moment où il y a un seul clone assez homogène la probabilité de guérison est la plus grande.

Un autre exemple est le cancer du sein. Certains métastatiques ont un nombre de mutations extrêmement important activant des processus qui créent des mutations additionnelles échappant au traitement.

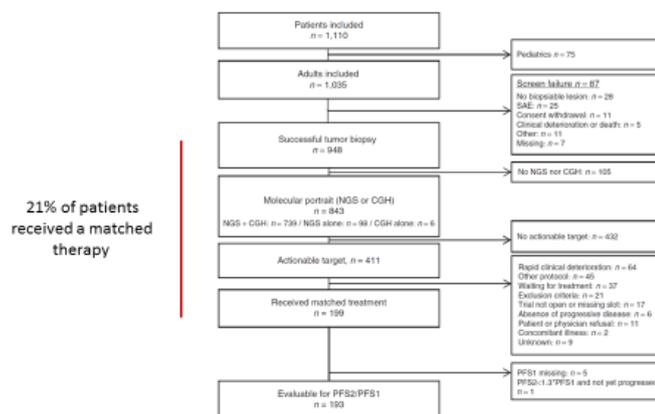
Examinons maintenant s'il y a un bénéfice à réaliser des technologies à haut débit pour chaque patient ?

Dans le cancer du sein, avec le récepteur à l'œstrogène et Her2, on a déjà de la médecine stratifiée, mais pas personnalisée.

Pour celle-ci, il faut aller plus loin dans l'analyse de « portraits moléculaires ». Pour chaque patient il faut analyser 100 gènes, l'exome, voire le génome entier pour essayer de trouver les mécanismes de progression tumoraux.

Une étude, MOSCATO-01, a été réalisée à Gustave Roussy pour comprendre, par patient, le mécanisme de progression du cancer. Elle a comporté 1 000 patients avec un « portait » assez extensif pour 800. 200 ont suivi le traitement ciblé qui bloque l'anomalie.

MOSCATO-01 trial: study workflow



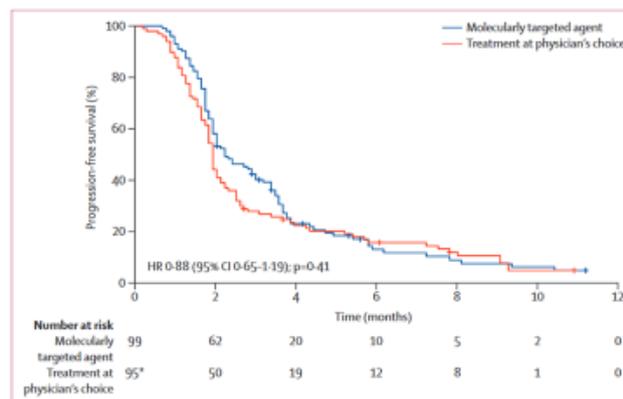
Massard, Cancer Discov, 2017

Sans entrer dans le détail, quand on séquence un large panel de gènes, on améliore des survies sans progression chez environ un tiers des patients traités. A noter que seuls 20 % des patients qui ont eu l'analyse du génome ont pu avoir un traitement adapté.

Globalement, seulement 20 à 30 % des patients bénéficieraient peut-être de l'analyse complète du génome parce que nous n'avons pas les outils bio-informatiques qui nous permettent de comprendre les mécanismes de progression du cancer par patient.

Nos collègues de l'institut Curie ont mené une étude randomisée avec 200 patients, en comparant les traitements déterminés par l'analyse du génome avec ceux à l'initiative du clinicien sans tenir compte du génome. Ils n'ont pas trouvé de bénéfice à l'analyse extensive du génome.

SHIVA trial



LeTourneau, Lancet Oncol

Ces 2 essais cliniques avec l'analyse extensive du génome n'ont pas donné de résultat. Il y a deux raisons à cela.

La première est que nous n'avons pas les médicaments adaptés. Parfois, une mutation est trouvée, très importante, mais nous n'avons pas le médicament correspondant pour la bloquer. Nous allons prendre un médicament actif un peu plus loin dans la voie de signalisation mais ce n'est pas efficace.

La deuxième est l'absence d'une méthode pour identifier le *driver*, à savoir des outils bio-informatiques qui permettent d'interpréter la biologie à l'échelle individuelle.

En résumé, nous n'avons pas encore validé le logiciel ou l'algorithme qui va nous permettre, à partir d'une analyse du génome chez un patient, de pouvoir identifier le mécanisme de progression du cancer.

Quand on reçoit une analyse de l'exome, on est en présence de 20 ou 30 mutations, qu'on ne sait pas trop comment agencer.

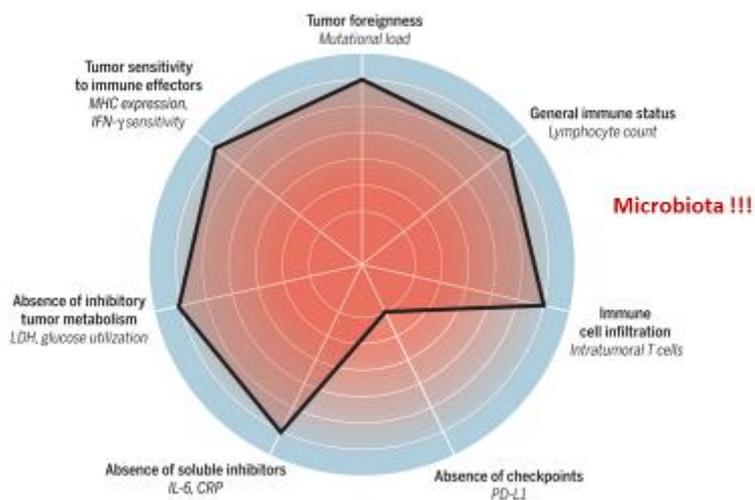
Il manque une base de données très large pour créer ces outils bio-informatiques.

La réponse aux traitements ne peut pas être prédite par une approche consistant à analyser un seul gène.

Il a une dizaine de succès importants mais la prédiction aux traitements résultait de l'intégration de données.

Par exemple, en immunothérapie, pour prédire une efficacité, il faut à la fois l'expression de protéine (PD-L1), de l'anatomo-pathologie pour analyser s'il y a des lymphocytes T dans la tumeur, de la génomique pour savoir le nombre de mutations avec la création de nouveaux antigènes, etc.

Integration of multicomponent predictors

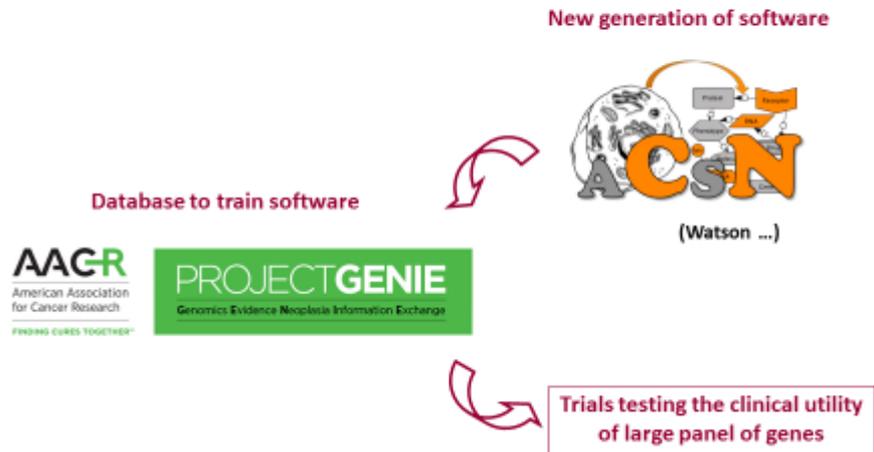


Le mot-clé est l'intégration de prédicteurs qui font appel à de multiples dimensions ou compartiments de la biologie.

Si vous voulez prédire l'efficacité des anti-mTOR par exemple dans le cancer du sein, il faut intégrer au séquençage, l'expression de protéine et l'activation des voies.

Pour intégrer de multiples dimensions de la biologie, il faut changer d'échelle en termes de nombre de patients disponibles et d'échantillons. D'un point de vue statistique, si on veut prédire avec un seul gène, les tests statistiques sont relativement simples. S'il faut intégrer 3 ou 4 gènes différents ou des protéines et si chaque facteur contribue peu, cela devient compliqué. Il faut de plus en plus de données et de patients.

Next step:
New generation of software for target prediction & database to train



Pour faire de la médecine personnalisée des facteurs de pronostics sont nécessaires :

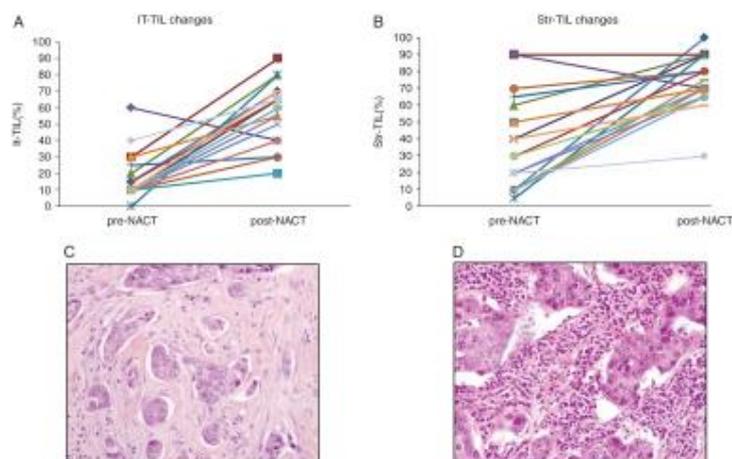
Identifier les patients qui vont décéder de cancer.

Sur des durées courtes de traitement grâce à des analyses moléculaires déceler les patients qui seront guéris après 15 jours ou quelques mois d'exposition au traitement.

La médecine moléculaire peut apporter une réponse.

Par exemple dans le cancer du sein, les infiltrats lymphocytaires sont appelés « triple négatifs ». Si après la chimiothérapie les lymphocytes dans la tumeur augmentent. Cette augmentation prédit une bonne survie.

TIL before- after- neoadjuvant chemotherapy
in triple negative BC



Dieci MV, Ann Oncol, 2013

Il y a tout un effort d'identification des facteurs pronostics moléculaires.

De plus, la dynamique de marqueurs, avant et après traitement, est un élément important pour développer de nouveaux traitements.

Enfin la médecine de précision ne sera un succès que si elle 'est mise en œuvre de façon large.

Aux États-Unis, il y a beaucoup de médecine de précision, du séquençage, mais c'est juste pour un petit nombre de patients.

Nous avons démontré dans le groupe hospitalier UNICANCER qu'il est possible dans une vingtaine de centres, dans le cadre d'une seule étude, de délivrer aux patients de la médecine génomique avec une analyse pan génomique (réalisation de l'ensemble du génome).

SAFIRO1 trial



Need to scale-up the number of patients who receive a genomic test if we want to investigate rare genomic segments

La médecine de précision c'est aussi prévoir la toxicité des traitements cancéreux.

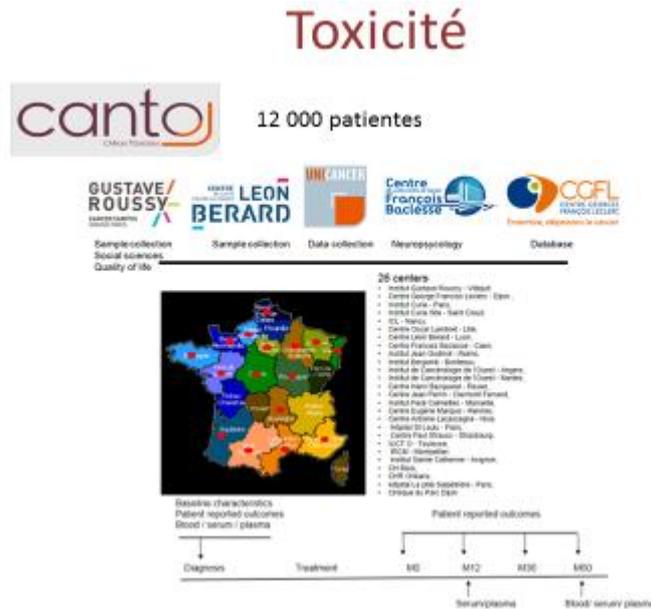
Ce n'est pas juste identifier la cible thérapeutique pour améliorer le pronostic des patients. C'est aussi essayer de prédire quel patient va avoir des effets toxiques.

Par exemple, après une chimiothérapie, le cancer du sein peut être guéri. Mais 26 % des patientes présentent une toxicité sévère qui met plusieurs années à être réversible. En guérissant le cancer on a créé une nouvelle maladie : une fatigue sévère qui met du temps à être réversible.

Il faut générer des tests moléculaires, génétiques ou protéomiques qui permettent de prédire la probabilité de cette toxicité.

Dans *Le Monde*, un article relatait une action en justice de familles de patients décédés après avoir reçu du 5-FU sans le test dihydropyrimidine déshydrogénase permettant de prédire la toxicité.

C'est un exemple malheureux de patients traités décédés sans avoir eu de dépistage.



Le champ de la médecine de précision en oncologie n'est pas juste l'efficacité des traitements, c'est aussi la prédiction de la toxicité.

En résumé, les points clés de la première génération de médecine de précision sont :

- Des *success stories*, environ une dizaine, importantes car elles incluent 10 à 15 % de l'ensemble des patientes avec un cancer du sein. On peut identifier l'anomalie génomique ou protéique qui crée la progression du cancer : mutation EGFR, translocation d'ALK, expression de HER2...
- Toutefois on n'est pas encore capable, avec une analyse extensive du génome, d'avoir une prédiction à l'échelle individuelle.
- Pour la toxicité des progrès restent à faire.
- Des outils biotechnologiques et mathématiques permettant d'intégrer les données ne sont pas disponibles.

Dans cette deuxième partie, je vais montrer les concepts vers lesquels nous nous dirigeons.

L'opinion, relativement partagée, est que l'identification des mécanismes moléculaires de la progression des cancers, améliorera les résultats, d'autant plus que ces anomalies seront identifiées précocement dans l'évolution de la maladie.

La complexité génomique d'un cancer au stade d'un centimètre, n'est pas du tout la même que celle d'un cancer métastatique prétraité.

L'hypothèse qui repose sur des données préliminaires génomiques est qu'on obtiendra plus de guérison par une intervention précoce, bloquant les mécanismes de progression du cancer.

Nous voulons également identifier avec la médecine prédictive les patients avec un mauvais pronostic le plus précocement possible ; les cancers pour lesquels le patient va mourir.

Par exemple, pour la grande majorité des patientes lors de la détection d'un cancer du sein, sa taille est toute petite. En France, en moyenne, elle est de 20 millimètres. Parmi ces patientes, 10 % vont décéder. L'enjeu est d'identifier très précocement ces 10% qui vont aller très mal.

Pour atteindre ce résultat nous appliquons le protocole suivant :

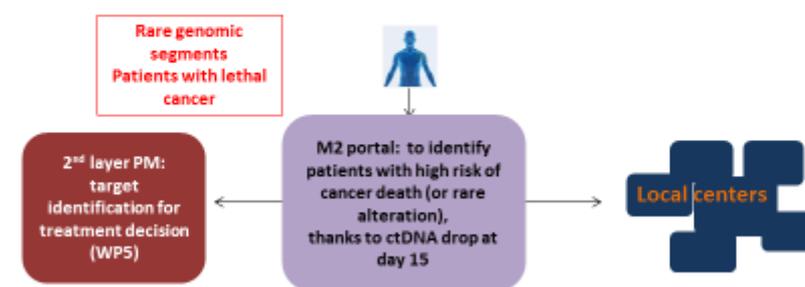
Lorsqu'une patiente arrive en consultation. Quel que soit le centre, elle subit un test moléculaire sur l'ADN circulant. On recherche dans le plasma la présence d'ADN tumoral et on évalue sa cinétique.

Si l'ADN tumoral présente une bonne sensibilité au traitement, la patiente est traitée à domicile.

Si le test a un pronostic sombre, on essaie de mettre en place des partenariats pour que ces patientes aient accès à des traitements innovants le plus rapidement possible.

Why to identify at diagnosis the genomic segments associated with very poor outcome in mBC?

- Define groups of patients for which innovative drug access is necessary BEFORE their disease becomes too complex



Evaluation criteria: EARLY access to innovation

L'objectif est de ne pas attendre la quatrième ligne de traitement ou que le cancer soit très complexe pour intervenir avec de l'innovation. Utilisons la médecine prédictive pour détecter les patients qui vont aller mal et, dès le diagnostic, pour leur

offrir un accès à l'innovation. On évaluera ces programmes par le pourcentage de patients qui auront eu un accès précoce à l'innovation grâce à des tests moléculaires.

Des programmes se mettent en place à l'échelle nationale. Un projet financé par l'ANR et le SGPI, dans lequel participent Gustave ROUSSY, Institut CURIE, UNICANCER, etc., avec ce grand objectif : la mise en place des tests moléculaires prédictifs de diagnostic des cas graves.

Why to identify at diagnosis the genomic segments associated with very poor outcome in mBC?

- To identify groups of patients for which value of medicine is high



Imaginons que, dans 5 ou 10 ans, nous ayons ce test : La patiente dès son arrivée subira une biopsie, l'analyse du génome est réalisée en quelques heures. Dès la fin de l'après-midi, la patiente rentrera dans un essai thérapeutique avec le traitement personnalisé, avant la chirurgie, pendant 2 ou 3 semaines, Ensuite, elle sera opérée et au stade de la chirurgie on verra si le traitement a fonctionné.

Nous changeons complètement de paradigme : Avec le séquençage au moment de la consultation, en quelques heures, on connaît la mutation et après un traitement de 2 ou 3 semaines, on aura le résultat.

Pour connaître le bénéfice de cette approche, il faudra au moins 10 ans. Il faudra lancer des études comparant cette stratégie avec un traitement conventionnel post-opératoire.

En médecine prédictive : On veut arriver à pronostiquer pour donner les traitements en préopératoire et de façon personnalisée.

En Médecine de précision, on veut modéliser la maladie chez chaque individu et étendre l'accès aux tests génomiques complexes.

Pour le diagnostic il faut identifier les cibles. Pour cela, on modélise chez chaque patient les mécanismes de progression tumoraux en faisant de l'analyse multidimensionnelle et en créant des avatars : la reproduction virtuelle avec de l'appui

informatique et des logiciels, d'un cancer pour modéliser et comprendre les mécanismes de sa progression. L'objectif étant ensuite de bloquer ces mécanismes.

Il y a maintenant dans les grands centres des programmes sur 5 ou 10 ans dans cette voie.

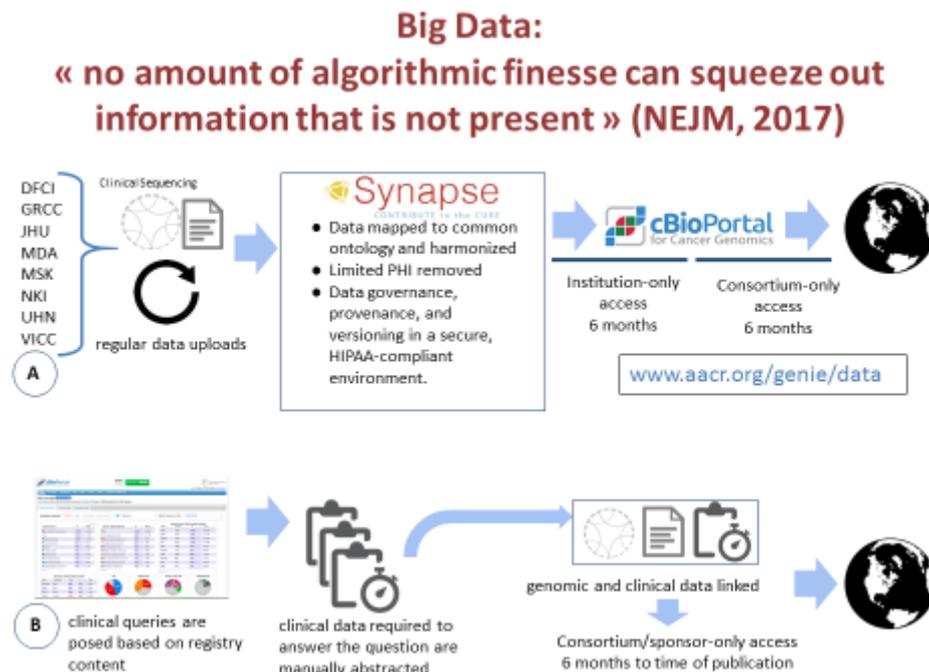
Pour cela, trois éléments sont nécessaires :

- Des études prospectives très larges avec environ 10 000 patientes. Pour modéliser il faut une très grande quantité d'échantillons de patientes traitées avec des thérapies innovantes.
- Des technologies qui évaluent le cancer dans sa complexité au niveau *single cell*, des pathologies moléculaires multiplexées et analyses des cancers *ex-vivo*.
- L'intégration de biologistes et de mathématiciens pour interpréter la complexité et pouvoir s'extraire de la modélisation individuelle.

C'est la voie suivie par l'Institut CURIE.

Nous avons besoin de beaucoup de données, *big data*, pour pouvoir arriver à modéliser le cancer, à intégrer les données, mais aussi, selon *The New England Journal of Medicine* en 2017, mettre tous les niveaux de finesse algorithmique nécessaires pour obtenir une information biologique précise utile à la prédiction.

Des *big data*, mais avec la qualité des données. Si on a une base de données de 700 000 patients avec seulement la date de naissance et la taille cela ne sert à rien ! Il en faut suffisamment, mais surtout de très bonne qualité contenant l'information qu'on ne connaît pas encore, mais qui doit être capturée.



Il y a des grands *consortiums* internationaux. Nous sommes dans le *consortium* intitulé Génie de l'ACR (American Association for Cancer Research). Il y a

60 000 patients avec toute l'information génomique nécessaire pour essayer de comprendre quelles sont les cibles thérapeutiques pertinentes.

Nous avons vu que, pour la médecine de précision, nous avons besoin de modéliser le cancer. Il faut beaucoup d'échantillons. L'un des enjeux est d'être capable d'augmenter leur nombre. D'autre part, pour alimenter le *big data*, nous avons besoin d'un grand nombre de patients à analyser.

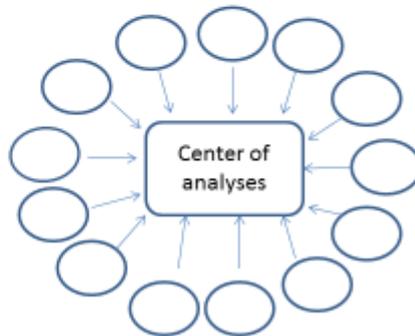
Avec France Médecine Génomique 2025 : nous espérons que cela va permettre à un grand nombre de patients d'accéder à de la génomique à haut débit et de créer des grandes banques de données françaises.

FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

Goal: access to high throughput genomics to patients with genetic disorders and refractory cancers

Ambition: 36 000 genomes per year until 2020. Increased after. Duration: 10 years

Implementation: 2 platforms nominated in 2017 (Lyon / Paris). 300 M euros
Moving to 12 platforms after 2020



C'est avec l'ADN circulant qu'on pourra avoir un grand nombre de test génomique. Grâce à des prises de sang, on détectera les mutations du cancer, mais aussi des protéines grâce aux exosomes ainsi que l'ARN.

En médecine prédictive : on identifie le plus tôt possible quel patient va décéder pour intervenir avant que le cancer ne devienne complexe.

En médecine de précision : on modélise la maladie chez chaque patient pour trouver la cible qui correspond.

La médecine préventive va essayer d'intégrer les deux.

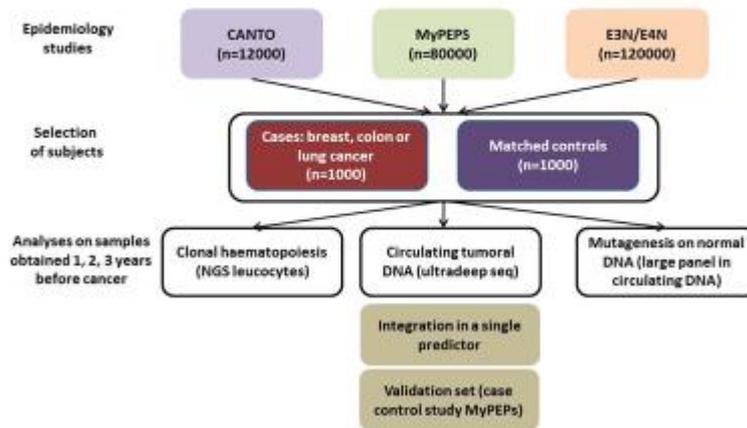
Pour vous montrer la voie envisagée, je vais vous décrire une étude qui ne va démarrer que dans 4 ou 5 ans, car nous n'avons pas encore les données nécessaires.

Pour cela, nous recruterons des patients avec un risque élevé de cancer. Ces personnes n'ont pas de cancer mais elles ont beaucoup fumé, ont été exposées au soleil, ont consommé beaucoup d'alcool. Avec l'ADN circulant (mais cela peut être autre

chose), on détectera des *surrogates* marqueurs de cancer ou de décès par cancer et des anomalies moléculaires qui font penser qu'un cancer va se développer.

Cela peut être de la mutagenèse de tissus normaux. Dans l'étude que nous voulons lancer, ce sera de l'ADN tumoral circulant.

Discovering molecular surrogates of cancer risk

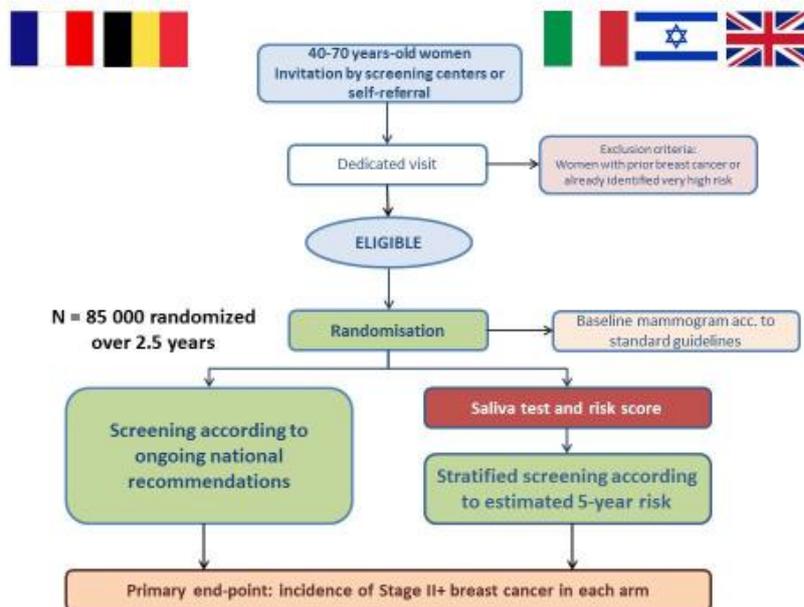


Il y aura une randomisation entre un traitement personnalisé en fonction de l'altération génomique détectée dans l'ADN circulant versus pas de traitement.

Nous sommes en train d'essayer de générer les données en préliminaire au démarrage de cette étude.

Je crois beaucoup dans les vaccins personnalisés pour prévenir le cancer créés à partir de l'analyse de l'altération de l'ADN ou de l'ARN.

La prévention, c'est un dépistage le plus en amont possible de la maladie. C'est le projet un peu pharaonique de ma collègue, Suzette DELALOGUE, un dépistage personnalisé pour les femmes de 40 à 70 ans, sans cancer.



Il s'agit de faire une comparaison entre la médecine standard (mammographie une fois tous les 2 ans) et le dépistage personnalisé en testant les gènes, les facteurs de risque, les polymorphismes génétiques. Le dépistage est fait en fonction des analyses génétiques de chaque patient et des risques.

C'est une étude de 85 000 personnes randomisées en Europe. Elle est illustrative de l'évolution de la médecine de précision, à savoir de la modulation de l'intervention au dépistage en fonction de tests génétiques.

(Applaudissements)

Jean-François BACH. - Pour prendre un exemple, le cas des mélanomes métastatiques, pour lesquels le pronostic avant l'immunothérapie était catastrophique ; actuellement, pour 50 % des cas on obtient des durées vie très longues de 4/5 ans. Existe-il des tests de prédiction pour différencier ceux qui seront répondeur ou non ? PD-L1, protéine immunosuppressive, est contestée. C'est important car ces traitements ne sont pas sans effets secondaires et sont très coûteux.

Fabrice ANDRÉ. - Attention au choix des maladies. Dans le cas du mélanome il y a une hétérogénéité entre les patients. Certains ont une mutation B-RAF, d'autres ne l'ont pas. Globalement, c'est une maladie plutôt rare avec une forte charge mutationnelle et un facteur environnemental connu qui entraîne la progression de la tumeur. Pour nous, ce n'est pas le meilleur exemple où peut s'appliquer la médecine de précision.

Un meilleur exemple serait plutôt le cancer du poumon que nous avons divisé en une vingtaine d'entités différentes. Dans ce cancer, l'expression de PD-L1 est différente selon les patients avec une certaine valeur prédictive. Le nombre de mutations a également une valeur prédictive et les deux peuvent s'intégrer. Il commence à y avoir un début de stratification pour la prédiction de la réponse à l'immunothérapie.

Pour le mélanome, en matière d'immunothérapie, l'hypothèse est qu'une grande majorité va en bénéficier, notamment avec la deuxième génération. Les mutations B-RAF sont un assez bon facteur de prédiction pour les thérapies ciblées, mais pas pour l'immunothérapie.

Jean-Louis MANDEL. - Je trouve que ces projets de cohortes préventives, sont très intéressants. Un responsable NHS du projet GENOME UK qui a séquencé 100 000 patients avec des maladies rares ou des cancers disait que finalement tout patient du NHS devrait rentrer dans des cohortes de recherche pour les diverses maladies qu'ils pourraient avoir.

Les cohortes des personnes à risque de cancer, parce qu'elles fument ou boivent de l'alcool, ont aussi un risque cardiovasculaire ou de fibrose hépatique. Finalement, ne serait-il pas plus efficace d'avoir un grand projet, puisque notre système de santé national intègre le tout ?

Dans le projet GENOME UK, 500 000 personnes ont été intégrées au départ en se basant sur une analyse clinique approfondie. Elles sont suivies et vont bientôt être séquencées, au moins pour l'exome.

Si on veut faire évoluer le système de santé, au départ pour la recherche et ensuite pour voir ce qu'il est possible d'avoir comme application, ne faudrait-il pas faire cela de manière généralisée avec des dossiers électroniques regroupant médecine de ville et hospitalière ?

Fabrice ANDRÉ. - Vous avez raison. En France, il y a quand même le projet France Médecine Génomique 2025. Je ne suis pas impliqué directement, mais il s'annonce comme étant un projet intéressant.

Il y a à mon avis trois éléments pour compléter votre commentaire :

- Nous avons tendance à sous-estimer le coût de l'acquisition d'une donnée clinique de qualité. C'est un problème majeur. Aujourd'hui, la cohorte de toxicité, pour 12 000 patients, a coûté environ 15 M€ sans compter les tests biologiques. Il a fallu un attaché de recherche clinique et une infirmière pour mesurer la tension et relever la toxicité.
- D'accord pour le génome, mais il faut ajouter l'analyse protéomique. Faisons peut-être un peu moins « *big* » mais essayons de faire de très haute qualité par patient. 100 000 GENOME UK, c'est fantastique, mais, dans la deuxième version des programmes de médecine de précision, il faut absolument intégrer la dimension qui n'est pas génomique.
- Après l'acquisition de données cliniques ou d'échantillons, il faut ensuite assurer le bon traitement aux patients. En Grande-Bretagne, ils peuvent identifier telle ou telle mutation, mais ils n'ont pas le traitement qui va rendre la biologie informative. Si c'est pour traiter avec du carboplatine ou de l'anthracycline tous les patients, cela ne va pas être informatif. Nous voulons prédire les traitements innovants. Le problème de l'accès aux traitements en aval des tests est un problème majeur. Pour France Médecine Génomique 2025, je ne sais pas comment cela va se passer. Si c'est pour tous les patients un traitement avec l'anthracycline, tout cela ne servira à rien.

Pierre CORVOL. - J'ai l'impression en vous écoutant que c'est très génomique. Or, dans la progression du cancer, il y a quand même le stroma péri-tumoral, l'angiogénèse avec des médicaments anti-angiogéniques. Si on veut avoir une intégration, je serais assez de votre avis, il faut être moins ambitieux en termes de nombre de cancers, mais plus précis sur certaines catégories où ce type de médicament peut s'appliquer.

Fabrice ANDRÉ. - Les programmes de première génération de médecine de précision étaient effectivement essentiellement basés sur la génomique. Toutefois, la meilleure cible thérapeutique en cancer, qui a guéri le plus de patients, est l'expression d'un récepteur protéinique à l'œstrogène dans le cancer du sein.

La génomique explique une partie du phénomène, mais il faut aller vers la protéine, la pathologie moléculaire est très importante, les acteurs cellulaires dans le cancer, l'hôte, voire même d'après ma collègue le microbiote.

Pour l'intégration des données, il faut les acquérir en multi-dimensions sur un nombre de patients suffisant. C'est très ambitieux et cela coûte très cher.

(Applaudissements)



*Antoine MAGNAN
université de Nantes*

Jean-Pierre DÉCOR. - Nous allons avoir une préfiguration de la médecine du futur : la médecine renversée, selon votre expression, le passage du dialogue soignant/soigné à celui prévenant/prévenu.

Antoine MAGNAN, est professeur, chef de service de pneumologie au CHU de Nantes, il dirige, à l'Institut du Thorax, l'équipe de pathologies bronchiques et allergiques.

Il illustrera son propos à partir des maladies chroniques pulmonaires et des transplantations.

Antoine MAGNAN. - Merci beaucoup de m'avoir invité. Je suis très honoré d'être aujourd'hui dans cette assemblée.

Mon exposé sera très complémentaire de celui qui précède.

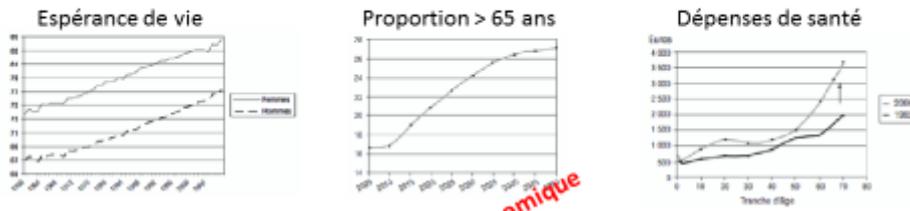
Pour les maladies chroniques, l'approche est voisine car le cancer devient de plus en plus une maladie chronique.

Je suis aussi responsable du Comité National de Coordination de la Recherche, engagé dans une réflexion globale et générale sur l'organisation possible au niveau du territoire.

Les enjeux de la santé pour les prochaines décennies seront de faire face à une augmentation de l'espérance de vie. II faut que cela reste une bonne nouvelle. Mais c'est bien à partir de 50 ans que les dépenses de santé deviennent significatives.

Entre les années 1990 et 2000, avec l'augmentation de l'espérance de vie et celle du nombre de sujets âgés, on a eu un accroissement considérable des dépenses de santé. Ce n'est pas la seule raison, il y a aussi celle du coût de la santé.

LES ENJEUX DE SANTÉ DES PROCHAINES DÉCENNIES



Tenand M. Vieillesse démographique : la hausse
Informations sociales, vol. 183, 2014: 74-82.

insurable ?

Augmentation de
l'espérance de vie



Augmentation des
dépenses de santé

L'augmentation de l'espérance de vie entraîne nécessairement celle des maladies chroniques et des dépenses de santé, avec les contraintes économiques croissantes on se dirige vers une impasse.

Il faut essayer de changer la vision des choses : l'augmentation de l'espérance de vie est une chance, mais elle nous oblige à prévenir les maladies chroniques et non plus à se concentrer seulement sur la personne malade, mais sur le sujet en bonne santé. On pourrait ainsi envisager l'avenir de façon beaucoup plus sereine.

RENVERSER LA MÉDECINE !!



En parallèle, il faut de nouveaux médicaments.

C'est le cas actuellement en cancérologie. Par exemple, en tant que pneumologue, je suis en train d'assister à une transformation radicale de la prise en charge du cancer du poumon. C'était, il y a peu de temps, une maladie synonyme d'absence d'espoir et il commence à y avoir des solutions extraordinaires.

Des connexions multiples, entre les machines, entre les établissements, entre les personnes, s'opèrent même entre systèmes d'information différents.

Les systèmes d'information d'un hôpital à l'autre ne sont pas les mêmes, le dossier d'un patient ne peut pas être communiqué ; mais tout cela est en train de disparaître et probablement rapidement.

Ces grandes masses de données que nous sommes en train de générer, offrent des possibilités de modélisation, non seulement des tumeurs comme l'a très bien dit Fabrice ANDRÉ, mais aussi de l'individu, de son devenir, de la survenue ou non d'une maladie chronique à un moment donné.

Ce rapide développement s'accompagne de l'effondrement des coûts d'acquisition des données biologiques.

Déterminer les gènes, mais surtout le produit des gènes et l'ARN messager donne une démultiplication, car cela permet chez un même individu d'avoir des données séquentielles au cours du temps.

L'ARN messager et le produit des gènes, sont différents entre le matin et le soir, entre l'enfant, l'adolescent, l'adulte et le vieillard. Cette séquence de la production permet l'intégration par rapport au temps et la modélisation.

Les plateformes diagnostiques se développent, en même temps que celles de recherche. Parfois, ces dernières servent au diagnostic. C'est bien ce qui est sous-tendu par le plan France Médecine Génomique 2025 précédemment évoqué.

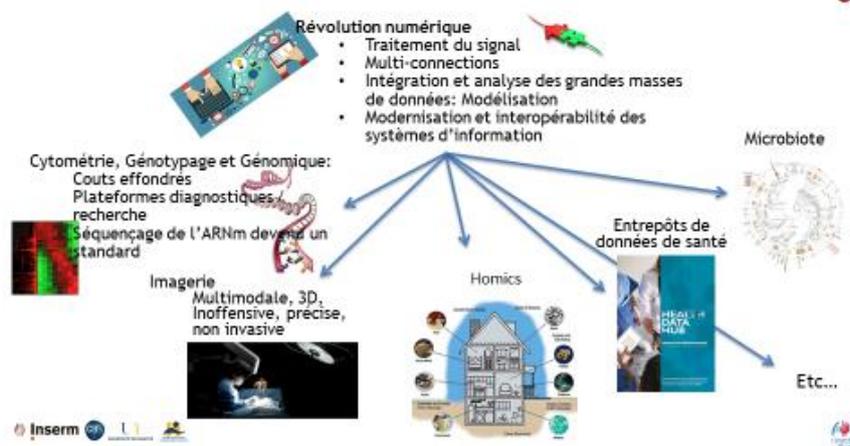
L'imagerie, avec l'utilisation des rayons lumineux inoffensifs, non invasifs, permet d'avoir des images en trois dimensions extrêmement précises de l'intérieur du corps.

Jean-Pierre DECOR a évoqué l'exposome ce matin. On peut recouvrir sous le terme de *Homics* toutes les données que l'on peut recueillir à l'intérieur du domicile : qualité de l'air intérieur, polluants, allergènes ; les mesurer et les transmettre à distance. Le pneumologue que je suis y est sensible.

La possibilité de transmission à distance c'est une autre illustration de la révolution numérique.

La métagénomique, appliquée au microbiote par exemple multiplie les données. Quand on évoque le microbiote, on pense en premier lieu à celui intestinal. Lors de mes études de pneumologue c'était le dogme du poumon stérile et on sait aujourd'hui que le microbiote pulmonaire est également un organe à part entière qui joue un grand rôle. Il y a aussi le microbiote cutané.

Les outils de la médecine 4P



Les données cliniques ou recueillies en médecine au cours d'une première consultation ne sont plus griffonnées dans un dossier papier mais saisies directement sur un ordinateur vers des « entrepôts » de données. On a évoqué le SNDS et sa suite qui est probablement le Health Data Hub. Le terme important est *hub*. Cela sous-entend qu'il s'agit d'entrepôts de données répartis sur le territoire qui convergent éventuellement sur des entrepôts plus importants. Cette dimension régionale et locale du recueil des données est absolument essentielle. On ne peut pas se dire que la carte Vitale va déverser dans un système national l'ensemble des données recueillies en santé et que les chercheurs pourront les utiliser en l'état. Il faut que ces données soient de bonne qualité et pour cela il faut que ceux qui les génèrent et les recueillent soient impliqués dans l'effort de recherche.

C'est la raison pour laquelle cette progression à partir de plus petits entrepôts de données vers des gros est essentielle. Quand on réfléchit à la répartition territoriale de la médecine de précision, il faut garder cela à l'esprit.

Tels sont les outils de la médecine 4P.

Concernant le principe de la médecine 4 P

Il s'agit d'abord de générer les données de l'organisation moléculaire, cellulaire, tissulaire de l'organisme. On est sans *a priori*, sans hypothèse, c'est un changement complet de conception de la recherche car on avait appris de partir d'une hypothèse.

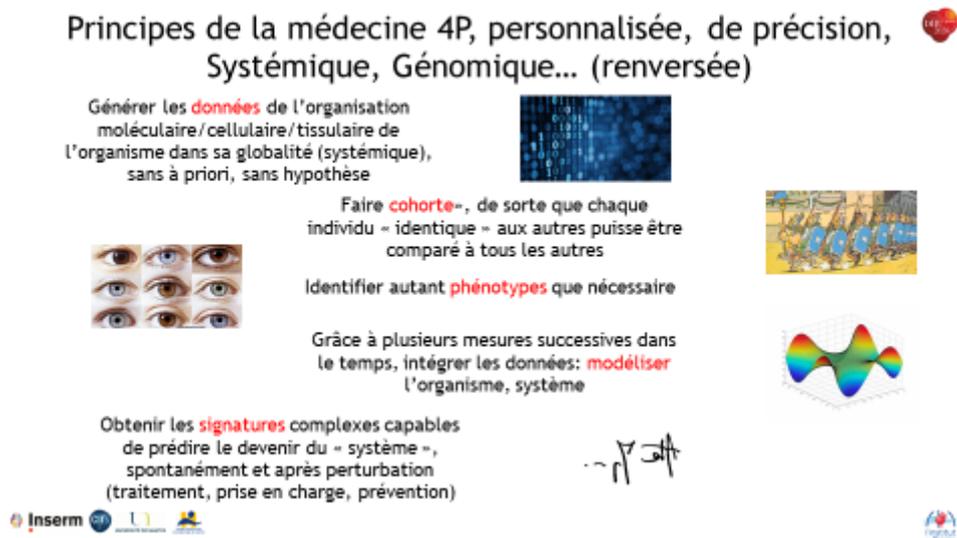
Un sujet qui rentre en contact avec le système de santé – ce n'est pas un malade puisqu'il s'agit de prévention – fait d'emblée cohorte.

Jusqu'à présent, pour participer à une cohorte, il faut lire une notice d'information, donner votre consentement éclairé, réfléchir et finalement accepter ou non.

Faire cohorte, change la participation de l'individu. Cela veut dire pouvoir être comparé à tous les autres, éventuellement à un groupe de sujets qui nous ressemblent, ou porteur d'un même facteur de risque. On est inclus dans un groupe dans lequel il sera possible d'identifier des phénotypes.

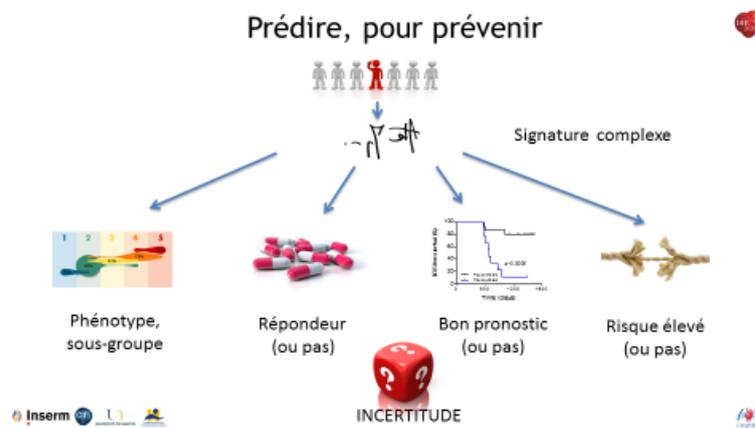
L'illustration très classique est la couleur des yeux. Quand on parle de phénotype, il s'agit de sous-groupes de patients. On l'évoquait ce matin pour la sclérose en plaque, la maladie de Crohn ou d'autres maladies chroniques.

Pour l'asthme sévère, pathologie à laquelle je m'intéresse en clinique, on voit bien qu'il comporte de nombreuses maladies et l'identification de ces sous-groupes de patients est importante parce que les prises en charge ne sont pas les mêmes.



Les données permettent de faire cohorte. Celles-ci permettent d'identifier des phénotypes et, à condition de suivre ces sujets, de collecter dans le temps des données cliniques et biologiques. Le plan France génomique 2025 est un exemple. Il faut ensuite modéliser, non plus une tumeur mais un organisme, un système tout entier, obtenir des signatures. Ce sont des données cliniques et d'imagerie, des gènes et du produit des gènes. Ces signatures sont complexes mais capables de prédire ce que va devenir le système, l'organisme. Si l'on soumet tel sujet à tel traitement, compte tenu de ce que l'on sait de lui et de la comparaison que l'on a avec tous les autres qui lui ressemblent, on est capable de dire si la perturbation du système par le traitement va entraîner une amélioration ou des effets secondaires.

Autrement dit, on veut prédire pour prévenir.



Pour un sujet qui fait cohorte et pour lequel une signature complexe a été identifiée, celle-ci permet de le classer dans un phénotype, un sous-groupe de patients, de déterminer s'il sera ou non, répondeur à une molécule innovante, si sa pathologie est de bon pronostic et s'il a un risque élevé d'une complication.

Le «ou non» est absolument majeur parce que la prédiction négative change autant la vie du sujet et sa prise en charge. Par exemple, on pourra lui dire que l'on n'a pas besoin de le revoir avant 2 ans ou qu'on pourra le suivre en télé-médecine, alors que celui qui aura le facteur de risque plus important, on aura davantage tendance à le faire venir à l'hôpital.

La prise en charge à distance est importante dans un contexte où il y a moins de médecins, moins de places dans les hôpitaux et où il faut moins transporter.

Tout ce que je vous dis là est fondé sur l'incertitude. À partir du moment où l'on engage cette démarche de médecine personnalisée, on n'est sûr de rien et dans le dialogue que l'on doit avoir, c'est bien là que l'aspect participatif intervient, il y a toujours une marge d'erreur assez importante, la détermination d'un risque et d'une incertitude.

Le fonctionnement de la médecine 4P peut être illustré par quelques résultats en transplantation pulmonaire.

Dans une étude préliminaire réalisée avec Julie CHESNÉ étudiante en thèse l'ARN messager a été récolté dans notre cohorte de transplantés pulmonaires. Partant pour une cohorte sur 10 ans il fallait la preuve que cet ARN messager était de bonne qualité pour sa conservation.

Nous voulions observer ces patients insuffisants chroniques gravissimes, en attente d'une greffe du poumon. Nous nous sommes concentrés sur ceux souffrant de mucoviscidose ou d'hypertension pulmonaire. En comparaison avec des prélèvements sanguins de volontaires sains et avons déterminé l'ensemble des gènes exprimés, l'ARN messager, dans les cellules sanguines de ces sujets.

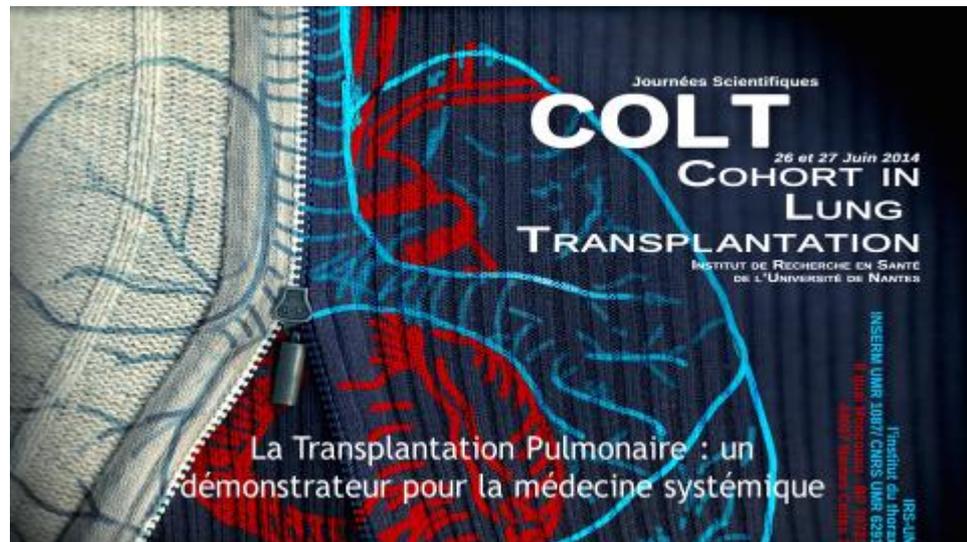
Des signatures de gènes surexprimés ou sous exprimés par rapport aux sujets sains ont été recherchées. Une surexprimée dans l'hypertension pulmonaire et une pour la mucoviscidose ont été identifiées. De plus, a été trouvée une signature commune de gènes sous exprimés chez tous les patients malades par rapport aux volontaires sains ; nous l'avons appelée signature insuffisance respiratoire.

Les ordinateurs et les données de la littérature permettent d'identifier ces gènes modifiés, de connaître leur fonction, d'examiner comment ils interagissent les uns avec les autres. Nous avons ainsi trouvé des réseaux de gènes impliqués dans la mucoviscidose parmi lesquels des gènes de l'inflammation déjà identifiés.

Cela donne des idées sur la physiopathologie de la maladie et les mécanismes de l'immunodépression pour ces patients insuffisants respiratoires chroniques.

Lee HOOD, précurseur de cette médecine prédictive, pour mettre en évidence des réseaux de gènes, a administré à des souris un prion qui leur donne une maladie neurodégénérative plusieurs semaines après l'administration.

La transplantation pulmonaire, un de mes sujets de préoccupation, est un bon domaine pour expérimenter la médecine 4P.



Je pilote depuis 10 ans la cohorte française de transplantés pulmonaires qui compte plus de 1 500 greffés, c'est la plus large cohorte européenne. Elle a été construite avec pour but de comprendre pourquoi 50 % des patients, dans les 5 ans après la greffe, déclenchent une dysfonction chronique du greffon, terme plus exact que rejet chronique, mais qui revient au même, avec pour conséquence soit la mort, soit une nouvelle transplantation. Nous sommes bien dans une situation extrêmement grave.

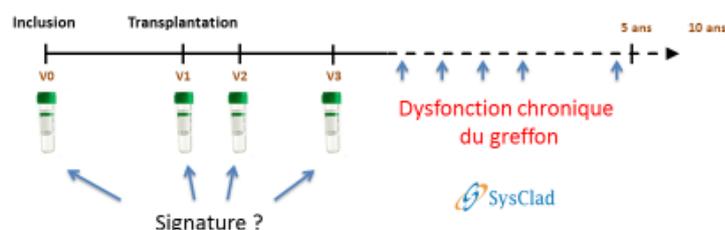
C'est un cas intéressant pour la médecine prédictive car on peut se mettre en amont de la maladie. Le moment où le patient vient d'être transplanté il n'est plus malade cette nouvelle maladie va survenir plus tard.

Les patients transplantés pulmonaires sont assidus aux consultations et participent volontiers à la recherche d'où la possibilité d'avoir des prélèvements séquentiels, de ne pas perdre des données.

Cette maladie survient dans un délai assez court et il n'y a pas à attendre 30 ans pour avoir des résultats.

La Transplantation Pulmonaire : un démonstrateur pour la médecine systémique

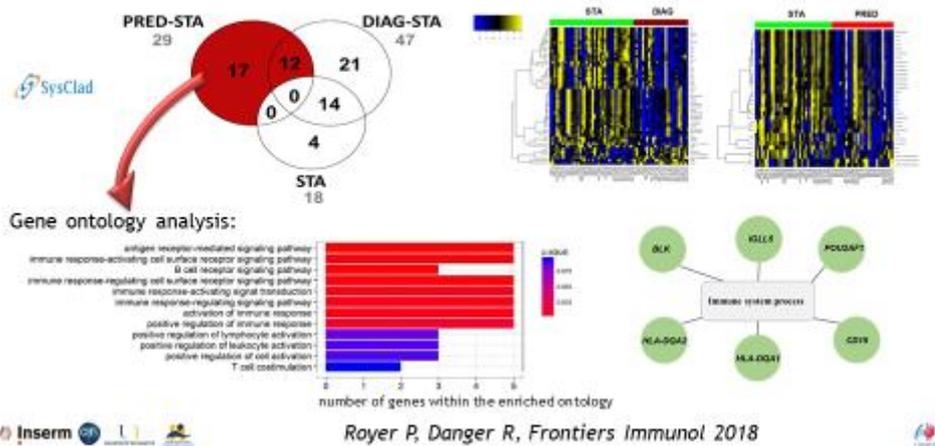
COLT: Recherche de facteurs prédictifs de dysfonction chronique du greffon



Nous disposerons de prélèvements avant la greffe, le jour de la greffe, puis tous les 6 mois pendant cinq ans avec les autorisations pour suivre ces malades jusqu'à 10 ans.

Nous avons des informations sur les gènes, l'ARN messager, la génomique. Nous avons comparé les patients après 3 ans : ceux qui étaient stables en pleine forme avec aucune complication et ceux qui avaient développé une dysfonction du greffon. Avec les prélèvements qui avaient été réalisés 6 mois ou un an avant on a identifié un groupe que l'on appelé PRED dont les gènes sont dérégulés un an avant que la complication survienne. Si nous l'avions su nous aurions pu prédire...

Gènes des cellules sanguines associés à la dysfonction chronique du greffon pulmonaire



Entre les deux groupes, les stables et les PRED, des réseaux de gènes sont différemment régulés dès un an avant la survenue de la maladie. Parmi ces gènes, il y en a certains que nous avons plus spécifiquement identifiés. Sans entrer dans le détail il y a une certaine imprécision car des patients sont bien dans la cible avec ces facteurs élevés ou diminués, mais d'autres ne les ont pas.

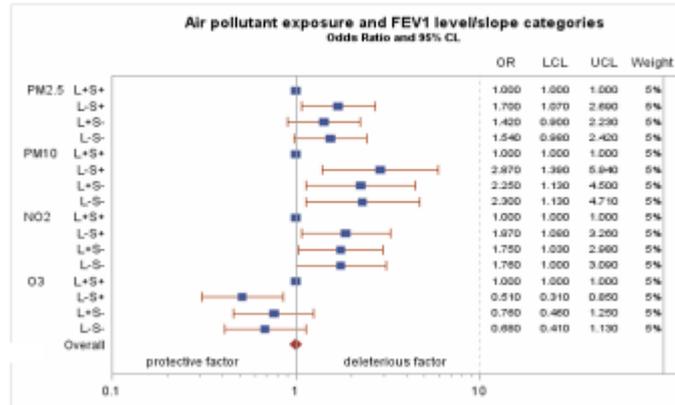
Ce test peut toutefois prédire avec une bonne fiabilité ; lorsque l'un des 3 gènes est sous exprimé la probabilité est élevée pour que la maladie survienne.

Nous avons également relevé d'autres facteurs prédictifs parce que la machinerie de la construction de la cohorte fonctionne assez bien.

Avec Valérie SIROUX qui travaille en épidémiologie à Grenoble, nous avons comparé notre base de transplantés pulmonaires avec celle d'exposition à la pollution. Nous avons des données locales sur l'exposition cumulée à la pollution en France. À partir de l'adresse d'un sujet greffé, nous sommes capables de savoir à quelle quantité de particules fines, ozone ou oxyde d'azote il a été exposé. Notre base contient des données de fonction respiratoire, le volume expiré maximum en une seconde par exemple.

Le croisement de ces bases de données permet d'avoir des réponses sur l'exposome et d'affirmer qu'être exposé aux particules fines est un facteur délétère pour la fonction respiratoire.

Rôle de l'exposition aux polluants dans la (dys)fonction pulmonaire du greffon



Inserm

Benmerad M, ERJ 2016

SysClad

INSERM

Les résultats sont surprenants sur l'ozone.

Cet exemple est illustratif de l'intérêt d'interconnecter les bases de données.

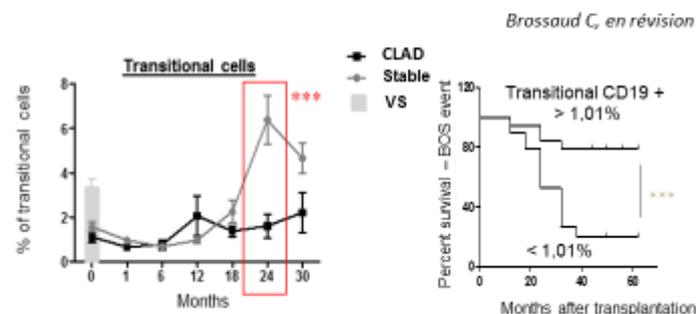
Si des greffés pulmonaires sont exposés aux polluants, leur fonction respiratoire est altérée, peut-être pas parce qu'ils sont greffés ou simplement parce qu'ils sont exposés à la pollution.

Nous avons identifié des marqueurs plus simples, par exemple un dosage plasmatique d'une métalloprotéase : 12 mois avant la survenue de la dysfonction ce marqueur est élevé dans 2 formes différentes de dysfonction chronique du greffon par rapport aux sujets qui sont restés stables.

Les populations cellulaires sont modifiées un an à 6 mois avant la survenue de la maladie. C'est le cas aussi de ces lymphocytes B régulateurs.

Circulating CD9+ B cells: biomarker of long-term BOS-free survival after Lung Transplantation

- Les Lymphocytes B transitionnels sont diminués chez les patients présentant un CLAD

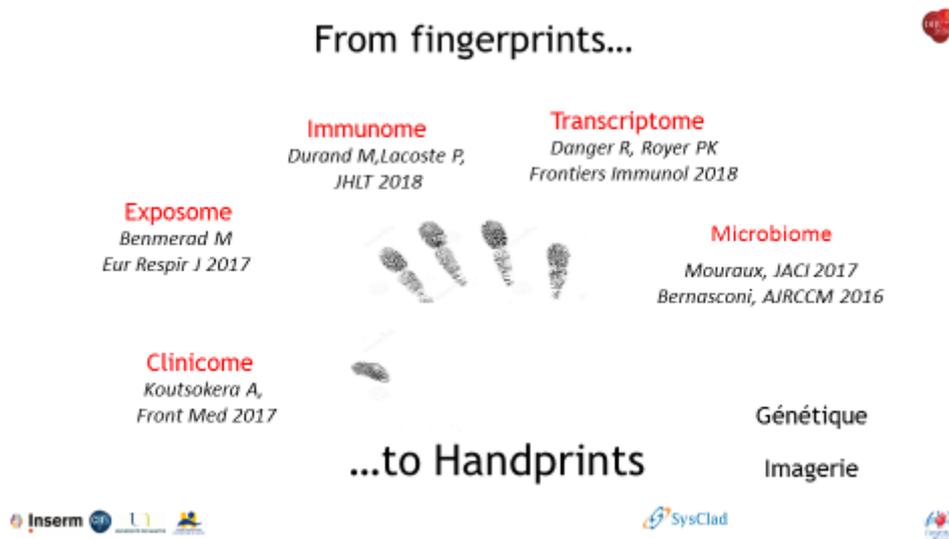


Inserm

INSERM

Avec cette cohorte, nous avons montré des facteurs prédictifs, un an avant la survenue de la dysfonction chronique du greffon, avec les données cliniques : exposome, immunome, populations lymphocytaires T ou B régulatrices circulantes, transcriptome, et avec des données sur le microbiome pulmonaire que je ne vous ai pas montrées.

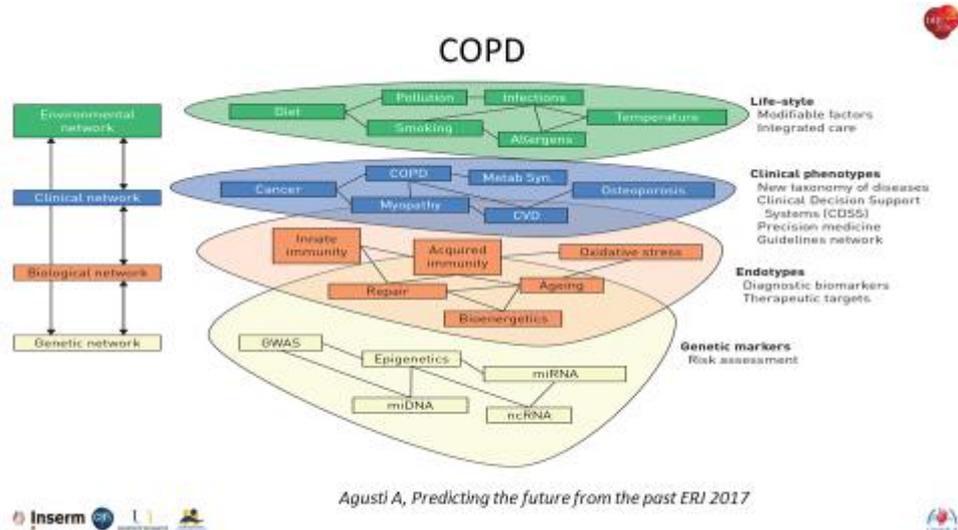
Ce sont finalement des « empreintes digitales » prédictives de la survenue de cette maladie. Il nous reste à déterminer « l'empreinte de la main », c'est-à-dire à faire communiquer entre elles ces données pour affiner la prédiction et aller vers quelque chose de plus précis.



Il n'y a pas qu'en transplantation pulmonaire que ces efforts sont faits. Il y a cette initiative UBIOPRED qui réunit de nombreux centres de pneumologie européens recherchant également des signatures prédictives de la survenue de l'asthme sévère. Des initiatives sont également prises dans la BPCO, une des maladies chroniques les plus fréquentes et des plus mortelles dans les années à venir avec probablement la troisième cause de mortalité dans le monde vers 2030.

Voilà où nous en sommes.

Le schéma avec le nombre de sujets et la diversité des données représente l'identification de signatures prédictives en conditions de recherche. Il faudra passer à la validation des signatures en conditions réelles sur nos nouvelles cohortes ensuite mettre les données de sources diverses ensemble pour voir si on améliore la prédiction ce qui sera probablement le cas.



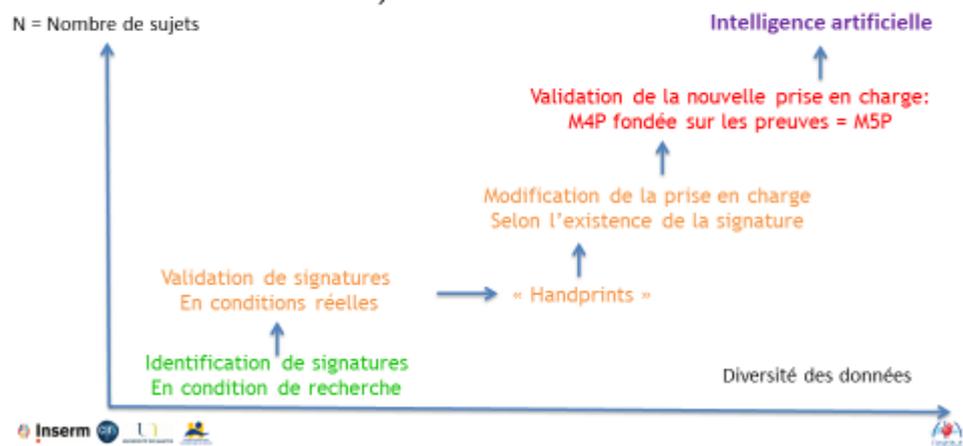
Ensuite, il faudra modifier la prise en charge selon l'existence de la signature :

- Seulement par télémédecine pour les patients qui n'auront pas de rejet chronique ;
- Beaucoup plus précisément, en augmentant le traitement immunosuppresseur, pour ceux dont on pense qu'ils vont développer un rejet chronique.

Il faudra ensuite valider cette modification, motrer qu'effectivement, on améliore le devenir de ces sujets, non seulement en terme de survie, mais aussi en terme d'effets secondaires des médicaments si on est amené à les augmenter. Les immunosuppresseurs donnent des effets secondaires parfois importants.

Pour apporter le cinquième P la preuve de la médecine 4P et c'est bien le rôle de l'intelligence artificielle avec le bon algorithmme, pour ce patient qui n'aura pas de rejet chronique, diminuer le traitement immunosuppresseur.

Encore un long chemin a parcourir avant la médecine 5P, fondée sur les Preuves

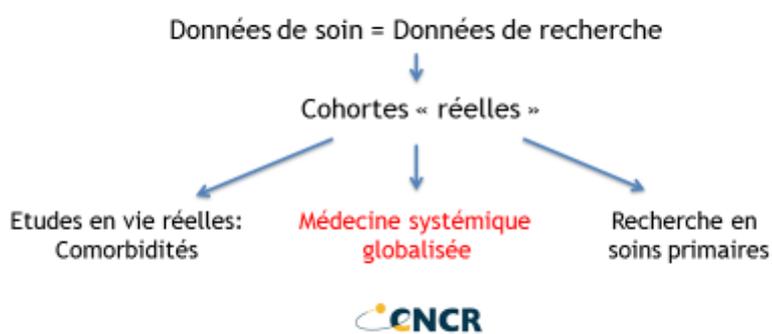


Pour fonder la médecine 4P sur les preuves, il faut que les données de soins soient disponibles pour la recherche. Pour cela, il faut un maillage territorial de la recherche. C'est ce que nous essayons de plaider et d'organiser. C'est le seul moyen

d'avoir des cohortes réelles, de prendre les patients, non pas porteurs d'une seule maladie comme c'est le cas actuellement dans de nombreuses cohortes, mais avec l'ensemble de leurs pathologies plus leur comorbidité. On a évoqué des maladies cardiovasculaires associées au diabète. Il est aussi intéressant de s'intéresser à l'asthme. Si le sujet prend des corticoïdes, cela augmente son risque cardiaque et c'est bien aussi avec sa comorbidité cardiovasculaire qu'il faut le prendre en compte.

Ces cohortes réelles avec toutes les données de soins permettent les études en situation réelle pour les patients et pour les médicaments dans la réalité de leur utilisation. Par exemple aujourd'hui, les traitements ciblés dans l'asthme sévère fonctionnent, mais nous ne savons pas leur effet dans l'asthme du fumeur parce que les fumeurs ont été systématiquement exclus des études. Or, 30 % des asthmatiques fument. Ce sont seulement ces études en vie réelle qui vont nous permettre de le déterminer.

Fonder la médecine 4P sur les preuves: Vers un parcours recherche du patient



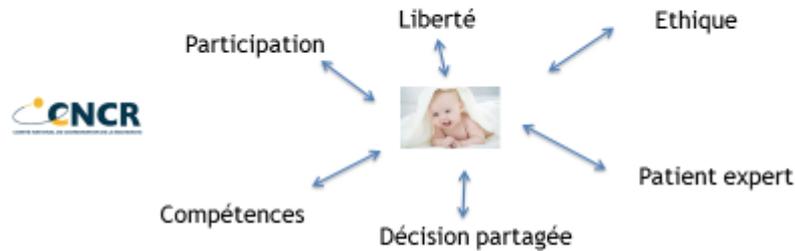
Avec le Health Data Hub et les entrepôts de données, mais aussi avec des programmes comme France Génomique 2025 cela permet d'organiser la médecine systématique globalisée mais probablement faut-il aller plus loin.

Les groupements hospitaliers de territoires peuvent nous aider à cela. Quand le CHU est l'établissement support il peut créer un maillage avec des établissements périphériques permettant aux patients de participer à ces cohortes en vie réelle. Cela doit se faire également avec la médecine de ville, le premier contact avec un professionnel de santé.

Bien sûr, cela doit se faire en lien avec les organismes de recherche, les universités, les industries du médicament.

Mais il faut surtout le faire avec les patients citoyens, acteurs de leur santé. On va les inciter à entrer dans cette démarche de médecine personnalisée, mais il faut qu'ils aient la liberté de ne pas le faire. C'est probablement la difficulté à laquelle nous allons être confrontés dans les années à venir.

Le patient/citoyen acteur de sa santé, acteur de la recherche



Formation, qualification, Université des patients
Maturité de la société



Pour avoir réellement cette liberté, il faut que les patients soient formés pour leur permettre de partager la décision et de participer. C'est l'une des questions soulevées dans les états généraux qui ont précédé la révision des lois de bioéthique en chantier actuellement à l'Assemblée Nationale.

Les questions d'éthiques sont majeures. Il faut remporter le quatrième P du participatif. Il y a quelques années déjà cela faisait débat suite à un éditorial du Monde de Luc MONTAGNIER sur la médecine prédictive. Une personne a écrit qu'elle n'en voulait pas parce que c'était prendre des médicaments pour rien, ceci dans l'intérêt exclusif de l'industrie pharmaceutique. Une autre s'est abonné pour expliquer qu'elle venait de perdre son mari d'un cancer de la prostate à 48 ans et si on lui avait dosé le PSA, elle n'en serait peut-être pas là...

Questions éthiques majeures: remporter le 4^{ème} P

Le Monde

Anticipons le passage d'une médecine curative à une médecine prédictive, *L. Montagnier 13 mars 2012*

X: Non merci, Messieurs, cette "médecine 4P" (quel stupide slogan de sous-marketeur... le tout en 4?) ne m'intéresse pas: c'est passer sa vie soit à attendre les maladies possibles (quel projet!), soit à absorber des médocs pour prévenir des maladies qui au plus probable ne viendront pas (demandez à tous ceux qui sont victimes de l'angoisse post analyse du précurseur du cancer de la prostate)... pour qui roulez-vous ? tout cela ne ferait qu'enrichir les labos pharmaceutiques.

Y: Je m'abonne juste pour répondre à X: je viens de perdre mon mari à 48 ans d'un cancer de la prostate. J'aurais aimé que quelqu'un ait l'idée de lui faire un PSA malgré son jeune âge. L'angoisse des résultats n'est rien comparée à celle que l'on ressent quand on apprend que l'on n'a plus que quelques mois à vivre. Donc je suis 100% d'accord avec l'approche de l'article.



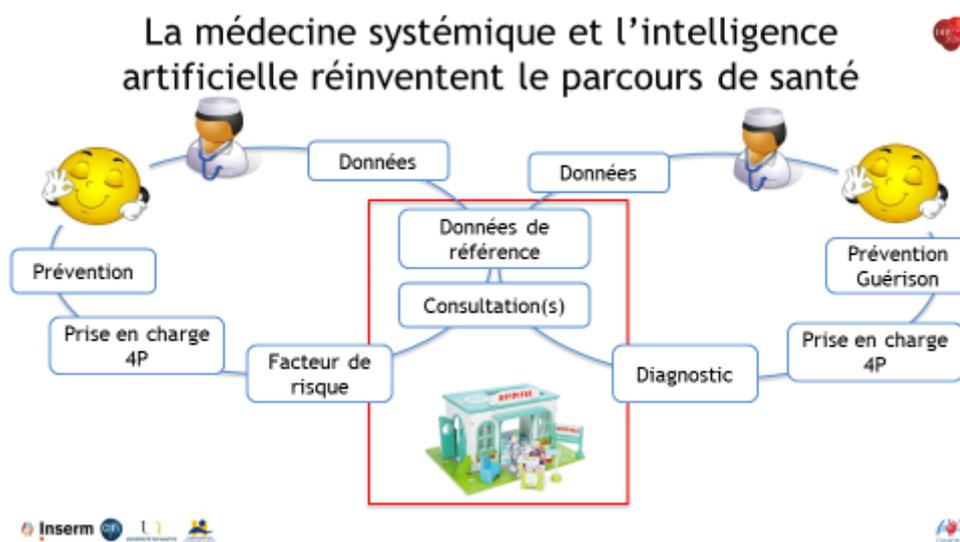
Bien sûr, la vérité est complexe mais le débat doit être alimenté par nous, scientifiques et médecins.

Lorsque la médecine systémique existe, Jean-Pierre DECOR a retenu le slogan : elle nous fait passer d'une relation qui aujourd'hui est plutôt soignant/soigné à la relation prévenant/prévenu.

Quand on dit prévenant, cela veut dire de nouveaux métiers. Quand on dit prévenu, c'est lourd de significations aussi avec la perspective d'un débat sociétal à avoir autour de cela.

La médecine systémique réinvente le parcours de santé. Demain, le sujet en bonne santé rentrera en contact avec un professionnel de santé qui n'aura certainement plus de stéthoscope autour du cou. Il générera des données qui seront comparées à des données de référence. La consultation traitera de facteurs de risque et proposera une prise en charge 4P, par exemple manger moins ou mieux, boire moins d'alcool, ne pas fumer ; c'est à dire avoir une démarche de prévention qui va lui permettre de rester en bonne santé.

Cela ne disqualifie pas la médecine. On a le droit d'être malade, de rentrer en contact avec un professionnel de santé. Il faut qu'il y ait des malades pour générer les données pour être comparées à des données de référence et servir à l'ensemble. Là aussi, il faudra établir des prises en charge 4P pour prévenir la récurrence ou l'évolution défavorable et revenir en bonne santé.



Dans un tel système, l'hôpital devient un lieu de passage où le sujet se rend pour que ses données soient comparées à celles de référence, de plus en plus nombreuses et qui dépassent largement le domaine de santé. Aujourd'hui, dès la naissance pour un individu on peut avoir accès non seulement à la génétique, mais aussi aux données bancaires, au niveau socioéconomique, à l'exposome et toutes les données connectées qu'il peut recevoir.

Citoyen prévenu, patient soigné et hôpital, tout cela peut être connecté ; ce qui permettra au sujet de rester à son domicile tout en délivrant à distance des données à l'hôpital. On évoquait ce matin un laboratoire au milieu de nulle part aux États-Unis.

En effet, cela peut être lointain. En tous les cas, la médecine systémique est une médecine où le numérique intervient là à tous les niveaux.

On doit réfléchir à la répartition sur le territoire et à sa participation à la recherche. C'est la réflexion du CNCR qui a été mise dans les propositions du rapport sur les CHU de demain remises au ministre de la Santé et au ministère de l'Enseignement supérieur, de la recherche et l'innovation fin décembre. Les CHU ont un rôle essentiel à jouer dans ce maillage territorial de la recherche.

En conclusion je tiens à remercier mon équipe de recherche à l'origine des résultats que je vous ai présenté, tous ceux qui participent à la cohorte COLT, à SYSCLAD programme européen qui s'est greffé sur COLT pendant 2 ans, tous les financeurs de cette cohorte.

Merci beaucoup.

(Applaudissements.)



Jean-Pierre DÉCOR. - Merci beaucoup pour cette présentation enthousiasmante.

Avez-vous des questions ?

Louis GAVET. - Par rapport à ce que vous avez dit sur les CHU, quelle place pour la médecine scolaire ?

Antoine MAGNAN. - La question corollaire est la médecine du travail. Elles doivent participer à ce maillage.

Louis GAVET. - Il n'y a quasiment plus de médecine scolaire. C'est pourquoi je pose la question.

Antoine MAGNAN. - La médecine du travail est vraiment un lieu où peut s'exercer la prévention et où on peut rencontrer des gens qui ne viendraient pas au contact du professionnel de santé.

Quant à la médecine scolaire, c'est plus difficile.

Pierre CORVOL. - Je ne partage pas cet avis. Ce n'est plus le problème de la médecine scolaire. D'autres partenaires du système de santé doivent intervenir. Le temps où la médecine scolaire était la base est complètement révolu. Vous avez parfaitement démontré que si l'on connecte un professionnel de santé, on peut parfaitement avoir un recueil de données sur l'élève, sa famille, son entourage. C'est beaucoup plus pertinent qu'un médecin qui voit défiler devant lui une cinquantaine d'enfants qui s'agitent !

Antoine MAGNAN. - On peut parler de santé scolaire plutôt que de médecine scolaire. Il faut des professionnels de santé et que des données puissent être générées dès l'école.

Éric WESTHOF. - Qu'en est-il de l'enseignement ? De quelle manière pourrait-il contribuer à cet apprentissage auprès des jeunes, des enfants, pour que cela devienne un réflexe, compris et fondé sur la science ?

Antoine MAGNAN. - Il y a un énorme travail éducatif à produire. J'ai souligné l'éducation des patients mais il y a aussi les universités. C'est probablement par-là qu'il faut commencer.

Vous avez raison, il faut aussi enseigner aux collègues. Un enseignement de deuxième ou troisième cycle doit être mis en œuvre sans tarder, ce qui n'est pas encore le cas puisqu'on se concentre sur la médecine curative pour le moment à la faculté de médecine. Merci de l'avoir souligné. J'avais des diapositives sur le sujet que j'ai retirées.

Ce sont aussi les nouveaux métiers. Il faudra des formations pour les prévenants. Il y a les infirmières avec une pratique avancée par exemple qui sont probablement un premier échelon. Il faudra aller plus loin avec des vrais techniciens de prévention qui ne sont plus forcément des infirmières.

Éric WESTHOF. - Cela peut également intervenir dans l'enseignement de la biologie au collège ou au lycée.



Béatrice DESVERGNE
université de Lausanne

Jean-Pierre DÉCOR. - Cette médecine entraînera de profonds bouleversements, elle nécessitera entre autres de changer la culture d'un système organisationnel, de protéger une masse d'informations et d'en encadrer l'usage.

Outre les défis techniques et technologiques, cette médecine met en œuvre de multiples enjeux éthiques, économiques, légaux et sociétaux ; prédire peut rendre mal aisée l'assurance solidaire...

Pour toutes ces questions, je pense avoir trouvé une personne capable de les évoquer, c'est Béatrice DESVERGNE, médecin anesthésiste, diplômée de philosophie et docteur en sciences biologiques, professeur à l'université de Lausanne.

Béatrice DESVERGNE. - Merci pour cette invitation.

Première mise au point, je ne suis pas éthicienne ni juriste ni sociologue. Vous n'aurez pas une présentation très académique sur les implications éthiques, légales et sociétales, mais plutôt un point de vue intégratif de ma position de chercheuse et de citoyenne.

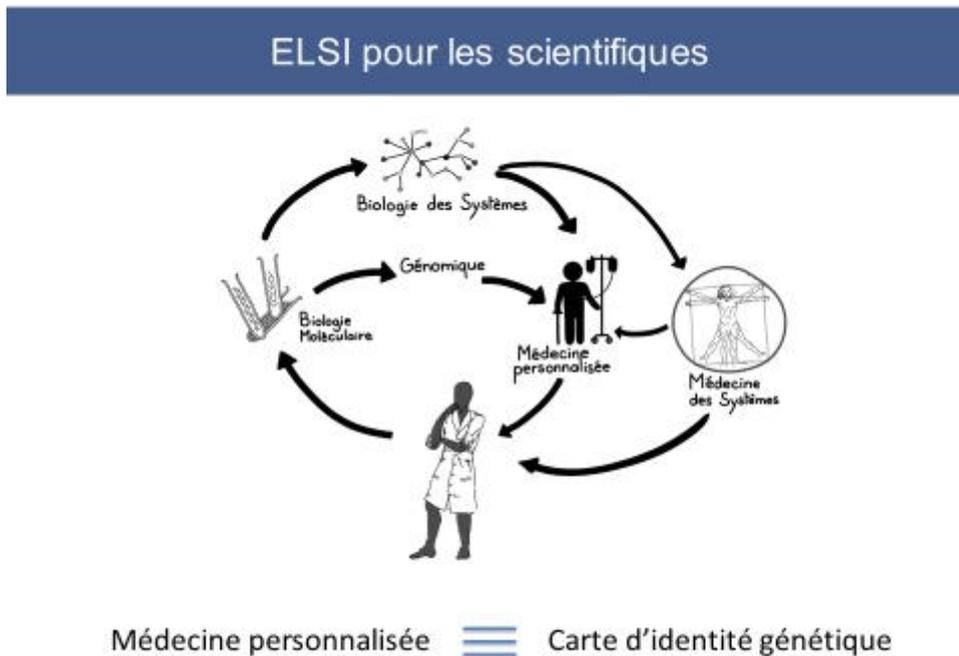
La deuxième concerne ma présentation. J'ai plutôt l'habitude de ramener vers le concret les grandes ambitions présentées par les tenants d'une médecine 4P. Pour les implications éthiques, légales et sociétales de la médecine du futur (ELSI) je vais successivement traiter des enjeux pour les scientifiques, les patients et la société.

Concernant les scientifiques, les discours précédents, très mesurés font que certaines des alertes que je vais lancer aujourd'hui ne font pas sens pour nombre d'entre vous, mais il y a quand même à réfléchir sur certains dangers.

En premier lieu, cette médecine 4P, formule initiée par Leroy HOOD déjà mentionné tout à l'heure, est partie du constat que la biologie moléculaire qui était censée expliquer tous les aspects de la biologie, allait également nous permettre de traiter et de comprendre toutes les maladies.

Depuis 25 ans les connaissances ont explosé et la biologie moléculaire a été une révolution pour toutes les approches de recherche en biologie. Toutefois, cela n'a pas eu un impact significatif sur la qualité des soins. Force est de constater que la biologie moléculaire ne permet pas de comprendre le vivant ni les pathologies associées.

Il nous faut une biologie des systèmes ; arrêter de penser molécule mais système, réseau. C'est le réseau de molécules, lui seul, qui est fonctionnel dans le vivant.



Et à partir de cette biologie des systèmes, il faut penser médecine des systèmes. En comprenant la physiopathologie à partir de cette médecine, on a alors accès à la médecine personnalisée.

C'est ce qu'Antoine MAGNAN vient de nous présenter dans une démonstration convaincante et j'en suis très heureuse. Mais je dois avouer que c'est l'un des premiers exemples que je vois. En 2004, Leroy HOOD disait que dans 10 ou 20 ans au plus tard, on aurait une médecine personnalisée parfaitement au point pour toutes les maladies, y compris les maladies dites communes, celles dont l'aspect génétique n'est pas clair.

Si des progrès existent, ils sont encore extrêmement lents. La connaissance est aujourd'hui facile à obtenir, on peut accéder facilement à l'aspect génomique : Le coût d'un exome est de 500€. Mais il faut distinguer entre développement des concepts et développement technologique.

Bon nombre de promoteurs de la médecine personnalisée 4P considèrent qu'avec les simples données génomiques, il sera possible d'aller de l'avant et d'avoir accès de façon plus rapide.

Ces 4 termes vont nous conduire à nous poser les questions éthiques, sociétales et légales qu'ils impliquent.

ELSI pour les scientifiques

Les promesses de la Médecine Personnalisée : Les 4 P

- **Personnalisée** : Prise en compte des caractéristiques propres à chaque individu
- **Prédictive** : Facteurs de risques, notion de probabilités
- **Préventive** : Une fois les risques connus, mise en œuvre des traitements/ comportements pour minimiser ces risques
- **Participative** : le patient participe activement au processus de décision thérapeutique

La première question est le risque de réduire l'individu à ses gènes. Le scientifique a besoin de cette génomique. Mais les promesses scientifiques restent à concrétiser. Cela a été bien expliqué ce matin avec la présentation des GWAS (*Genome Wide Association Studies*) qui essaient de démontrer le rôle d'un variant génétique dans une population en lien avec l'apparition d'une maladie.

Dans un domaine auquel je me suis intéressé, le diabète de type 2 l'héritabilité est suffisamment grande pour être certain qu'il y a une composante génétique dans sa survenue, Pourtant toutes les variations publiées dans *Nature* et *Science* prétendant avoir trouvé le gène n'ont qu'un effet extrêmement faible. Dans ces approches, les associations de SNPs sont très nombreuses et cela reste difficile à analyser.

L'intelligence artificielle nous permettra-t-elle de mieux analyser ses données ?

Nous avons donc un paradoxe avec cette médecine personnalisée dans les maladies complexes qui représentent 80 % de la clientèle d'un médecin généraliste et qui dans le futur vont le plus affecter la société :

- Une masse d'informations personnalisées inégalable ;
- Un éloignement des perspectives de compréhension de la maladie dans sa globalité par des approches génétiques simples.

Il faut encore travailler en recherche, mais cela pose quelques problèmes éthiques et sociaux.

Premièrement, il y a un effacement des limites entre le soin et la recherche. Autrefois, quand vous étiez patient, vous étiez soigné. Vous pouviez faire partie d'un protocole de recherche, mais c'était très bien délimité. Pour être dans une cohorte de recherche vous aviez donné au préalable votre consentement.

Aujourd'hui, pour la recherche de type populationnel, le maximum de personnes doit être impliqué, avec le risque de ne pas demander ce consentement et

de considérer finalement que tous les patients doivent en faire partie car c'est le seul moyen de progresser.

Le problème est qu'en termes éthiques, un consentement doit être libre et éclairé. Libre, signifie ne pas faire pression sur le patient. Éclairé, implique que le patient a toutes les informations sur le but de la recherche et de ses conséquences.

Or, dans les études génétiques, il n'y a pas d'hypothèse préalable et on ne peut pas prévoir ce qu'on va trouver et peut-être que le résultat de ce patient va être beaucoup plus intéressant pour un autre type de pathologie. Il y a une sorte de déhiscence entre le consentement éclairé et le fait d'avoir besoin d'un consentement général qui consisterait à se servir des données et d'informer de leur utilisation, non pas à l'avance, mais au fur à mesure.

Il s'agit de trouver un consentement opérationnel, respectant la liberté du patient de refuser de faire partie d'une cohorte mais permettant à la recherche d'opérer.

L'autre problème plus scientifique est celui de la transparence et des promesses. La communication grand public fait la part belle aux promesses.

Je fais face plutôt d'habitude, à des intervenants qui prétendent que « *dans 20 ans, on aura tout compris, plus besoin de médecin, on ne sera plus jamais malade car on ne fera que de la prévention* ». Je l'ai entendu assez souvent.

Je pense qu'il y a une responsabilité des scientifiques d'être plus humbles lors d'interviews. Ce n'est pas le problème de ce colloque aujourd'hui, Il faudrait plus de transparence vis-à-vis des décideurs et de tout un chacun.

C'étaient les points que je voulais soulever concernant les scientifiques.

Pour les patients, j'ai identifié deux points :

- La restitution au patient des résultats des analyses réalisées ; ce que l'on lui transmet.
- Et la contrepartie, après l'annonce de ses risques, ce qu'on attend de lui.

Ces deux aspects peuvent poser quelques questions qu'on appelle très globalement ELSI (acronyme anglais pour les implications éthiques, légales et sociétales).

Le médecin ou un tiers va lui restituer les données sur ses propres risques, comme par exemple : « on a analysé toutes vos données, avec pour résultat la probabilité de faire un diabète de type 2 à l'âge de 50 ans avec des complications cardiovasculaires ».

La notion de probabilité est extrêmement difficile. Avoir trois fois plus de chance que votre voisin ou 30 % de risque d'avoir la maladie d'Alzheimer, cela n'a pas grande signification. En quoi cela peut générer une prise de conscience utile à l'individu pour les décisions à prendre ?

Cette restitution doit être adaptée à la personne. Ce ne peut pas être sur un modèle appris à l'université. Chaque personne a une dimension psychologique différente. Il va falloir interpréter l'information d'une façon personnalisée.

Il faut savoir doser le discours pour donner la vraie place à cette nouvelle information par rapport à l'ensemble du contexte. C'est une restitution qui n'est pas très simple.

Il y a d'autres aspects de la restitution qui sont aussi très importants sur le plan éthique. Faite au patient ou à la personne saine qui a accepté de se faire séquencer le génome, elle présente un élément qui a de fortes chances d'affecter aussi des membres de sa famille : que va-t-on dire aux membres de sa famille ? Est-ce au patient de décider ? La famille a-t-elle le droit de demander ? C'est une problématique qui n'est pas résolue.

C'est un aspect pour lequel à nouveau, le lien d'empathie entre le médecin, le patient et sa famille a des chances de pouvoir rester le plus éthique.

L'autre problème, déjà discuté brièvement, est « l'incidentalome », le fait de découvrir un risque pour une maladie qui ne faisait pas l'objet de l'enquête. Ce matin, il s'agissait de tumeurs découvertes par hasard. Ici, ce serait plutôt un gène de prédisposition à une maladie plus ou moins grave qui ne faisait pas l'objet de l'enquête.

On a vu la proposition très pragmatique des Américains : si une action préventive peut être efficace, on informe. S'il n'y a pas de thérapie, il ne faut rien dire. Je pense que c'est une attitude qui se défend, mais c'est un problème qui doit être abordé.

Le dernier point est une personne en bonne santé chez laquelle on découvre un certain nombre de gènes de prédisposition ; elle devient de ce fait un patient en devenir.

Maintenant qu'attend-on du patient, en contrepartie une fois qu'il a été informé ?

Cela peut paraître un peu conceptuel car ce n'est pas une situation qu'on rencontre aujourd'hui pour des maladies communes sauf pour certains cas de cancers ou maladies pulmonaires.

Toutefois lorsqu'on informe un patient, aujourd'hui, sur ce risque de diabète de type 2, on lui indique comment limiter les risques : bien manger, marcher, faire du sport... Or cela ne fonctionne pas ; pourquoi cela fonctionnerait avec le diagnostic génétique ? Comment rendre opérantes les mesures de prévention ?

On n'a pas la réponse, car on n'a pas encore assez d'exemples.

La réponse viendra peut-être dans l'interaction avec la société, notamment par la pression des assurances.

Cette nouvelle médecine est aussi dite participative pour le patient. La participation est, d'une part, au projet de recherche, c'est essentiel pour avancer avec cette médecine. C'est aussi le respect d'un des principes éthiques très important : l'autonomie du patient.

L'autonomie est le fait que le patient garde la liberté de se soigner ou non. Dans cette médecine, on peut vouloir insister sur la responsabilisation du patient : « Connaissant votre risque, si vous n'observez pas les principes, c'est votre choix mais vous en êtes responsable... »

Finalement, comme c'est le patient qui décide le médecin peut s'estimer déresponsabilisé. C'est caricatural, ce ne sera pas un risque important car les médecins ont cette empathie pour assister le patient.

C'est toutefois un changement de la relation entre patient et médecin. Le Dr LEROY HOOD en est extrêmement convaincu. Pour lui et un certain nombre de promoteurs de cette médecine personnalisée, une fois qu'on l'aura bien comprise, pour ses aspects de prévention, on n'aura plus besoin de médecin généraliste. Il faudra

seulement des *coaches* de vie, pour nous motiver à faire le sport ou suivre la diététique adaptée... La prévention va devenir beaucoup plus prégnante que la relation de soin avec un médecin.

Comme il a été dit tout à l'heure, les médecins aujourd'hui continuent d'être plus formés à traiter qu'à prévenir. Il va falloir l'apprendre.

La place de l'ordinateur sera à définir, il va s'interposer entre le médecin et le patient. Je pense que l'ordinateur est vraiment un allié du médecin. Il ne doit pas devenir un obstacle entre lui et le patient.

Il ne doit pas s'y substituer malgré l'expérience d'IBM avec Watson, spécialisé sur les cancers.

Cet ordinateur Watson est capable d'analyser un nombre absolument gigantesque de données en rapport avec tous types de cancers. Ainsi pour un patient atteint d'un cancer, le médecin ou plutôt la personne capable de traduire toutes les données les intégrait dans la machine. Après un certain temps de calcul, la machine ressortait le diagnostic le plus probable et le traitement le plus vraisemblable.

Après un moment d'effroi, finalement, cela ne fonctionne pas, très bien, car les données enregistrées étaient trop localisées à une région des États-Unis et ne correspondaient pas au profil des cancers dans tous les pays du monde.

Cette démarche existe, mais elle doit toujours être considérée comme étant une aide pour le médecin.

Le médecin généraliste est plus que jamais nécessaire pour toutes ces interactions.

Finalement, quelle que soit la forme que prendra cette relation médecin/patient, 4 principes fondamentaux de l'éthique médicale devront être respectés :

- L'autonomie : la liberté du patient d'accepter un traitement ou pas ;
- La bienfaisance : on va toujours lui proposer ce qui est le mieux pour lui en lien avec ce que le patient dit être bien pour lui-même ;
- La non-malfaisance : si le patient ne peut pas s'exprimer, la première priorité est surtout ne pas nuire. C'est un principe éthique crucial ;
- L'équité : c'est plus compliqué. Elle nous ramène à un problème de société. L'équité est par rapport aux autres : comment faire que tout patient ait accès au traitement le plus approprié possible ?

Cela conduit à la troisième partie, les enjeux vis-à-vis de la société.

Elle est divisée en 3 paragraphes.

D'abord le problème de la propriété et confidentialité des données.

Les données génétiques sont extrêmement sensibles. Chaque profil génétique est unique. Toutes les informations génétiques constituent une source inestimable d'information sur la personne, d'autant plus qu'elles ne sont pas visibles. En observant la personne lors d'un entretien d'embauche, vous ne verrez pas les maladies qu'elle est susceptible de développer. Mais avec son fichier génétique, vous auriez tous ces éléments.

L'Europe s'est dotée du RGPD, ce règlement sur la protection des données qui inclut les données génétiques. Il y a une vraie protection des données Europe Google qui n'a pas respecté ce règlement écope de 50 M€ de pénalités. C'est un exemple pour l'international.

En France, il y a aussi une interdiction de valorisation des données génétiques, la capacité d'obtenir de l'argent ou un bénéfice à partir de celles-ci. Votre génome, à l'instar d'un organe, comme le foie ou le cerveau, ne peut se vendre, il fait partie de votre corps. En revanche, vous pouvez le donner comme un don d'organe. Lorsque vous donnez votre génome, ces informations constituent un don qui ne peut être valorisé.

C'est un problème pour les travaux de recherche car comme vous donnez, essentiellement à des organismes publics de recherche. Mais dans un partenariat privé/public, il y a un risque que ce don puisse contribuer à faire du profit. C'est une question d'actualité avec un article dans *Médecine Sciences* du mois de décembre.

Notre protection ne doit pas être excessive car il faut pouvoir mener des travaux de recherche.

Par ailleurs les GAFAs (Google, Amazon, Facebook et Apple) se lancent sur le marché américain de la santé, financièrement très important car il représente 18 % du marché financier. J'ai listé toutes les différentes initiatives, notamment de Google pour commercialiser ces informations et des propositions thérapeutiques.

ELSI – La société

A l'ère du tout numérique, l'investissement majeur des GAFAs dans le domaine de la santé

Google Alphabet:

Verily : Innovations pour la santé; associé à Nikon, Novartis, Sanofi, etc
analyses des données, internet, intelligence artificielle
Sous-projets: Project Baseline, Calico, CityBlock,
Deepmind
Googlefit

Amazon:

surtout dans le domaine de l'assurance santé

Facebook:

Moves, Oculus (réalité virtuelle et gestes chirurgicaux)

Apple:

La montre connectée: rythme cardiaque, suivi du sommeil
Partage des données avec Research Kit et Health Kit

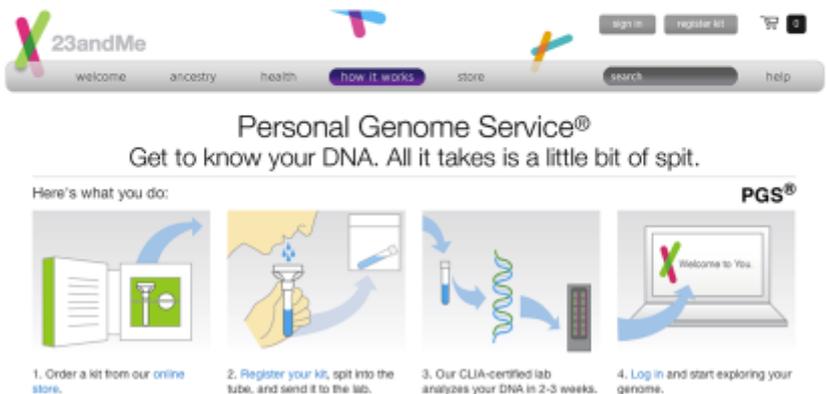
C'est aussi une opportunité car ces GAFAs possèdent une puissance bio-informatique dont nous avons besoin beaucoup plus importante que n'importe quel consortium européen d'une dizaine de laboratoires, mais aussi un risque que l'on peut facilement imaginer.

Dans le même contexte il y a les tests DTC (*direct to consumer*). Tout un chacun peut envoyer un petit tube à essai contenant de la salive et pour 100 \$, obtenir ses informations génétiques.

ELSI – La société

Les tests DTC: Direct-to-Consumers

23andMe : la génétique qui court-circuite la médecine



17

« 23andMe » est une société américaine qui voulait faire de la médecine, suite à l'intervention de la FDA, elle se spécialise aux arbres généalogiques.

Elle a toutefois reçu l'accord de la FDA pour un certain nombre de tests génétiques. Cela peut poser un problème car en échange de votre ADN, ils vous renvoient des informations génétiques, mais ils le récupèrent avec toutes les informations dont l'usage est complètement libre aux États-Unis. Cet enjeu n'est pas négligeable.

Un autre point concerne l'industrie pharmaceutique qui doit modifier sa stratégie car c'est la fin des *blockbusters*. Des molécules utilisables par un maximum de personnes comme la *polypill*. Le *blockbuster* est le médicament le moins toxique possible qui permet de traiter une maladie, quel que soit l'individu atteint.

Aujourd'hui, il faut au contraire des traitements ciblés sur l'individu et certainement beaucoup plus coûteux.

Il faudra l'associer à un « test compagnon » pour savoir si cette personne peut bénéficier de ce traitement. C'est un enjeu économique pour l'industrie pharmaceutique.

Enfin, aussi bien pour l'industrie pharmaceutique que pour la recherche, dans le cadre de cette médecine, la création de cohortes ou d'essais cliniques seront plus complexes nécessitant la stratification préalable de population.

La pérennité du principe de solidarité des régimes d'assurances maladies pourrait être mise en cause. A ce propos, je vais vous faire part d'un cas qui s'est produit réellement il y a un an en Suisse. À l'image de l'Europe qui crée son RGPD, la Suisse a voulu réviser sa loi pour la protection des données avec, en arrière-pensée, l'idée de mieux protéger les plus sensibles et notamment celles de santé.

Quelle n'a pas été la surprise lorsque, dans le projet final qui était prêt à être soumis au parlement, les assureurs avaient réussi à intégrer la notion que toute personne procédant à un test génétique aurait l'obligation de fournir les résultats pour contracter une assurance. Finalement, le parlement n'a pas accepté cette notion. Cela reste logique car aujourd'hui, pour une assurance-vie ou une assurance complémentaire, il faut déclarer toutes les pathologies dont on a souffert à la date, au risque d'invalider l'assurance.

Un risque génétique faisant partie du profil de la personne il faudrait en tenir compte. Le problème est la notion de probabilité en regard l'incertitude de ces tests.

Il y a 3 ans lors d'un meeting sur la médecine personnalisée, une personne a proposé que les assurances accordent des bonus pour des comportements adaptés à leur profil de risques génétiques. Un bonus implique souvent un malus en contrepartie. La pression va s'accroître et il faudra être capable d'y faire face en tant que société équitable.

De la stratification le risque est la stigmatisation : discrimination à l'embauche, à l'accès aux services bancaires, à l'école...

Par exemple, le président SARKOZY pensait qu'il fallait identifier les enfants violents dès 3 ans afin de leur proposer des traitements adaptés. C'est aussi lui qui prétendait que la pédophilie et le suicide chez les jeunes relevaient d'un état inné, donc d'une propension génétique.

Les dérives sont vraiment possibles et c'est la responsabilité de chacun d'être vigilant.

Le dernier aspect, sur le plan économique, est la balance coût/bénéfice. Les économies viendront essentiellement si les dispositions de prévention sont efficaces. Les soins vont plutôt devenir plus coûteux parce plus spécifiques. Il y a le coût psychosocial de la personne en bonne santé ou du malade en puissance. C'est un coût qui n'est pas négligeable.

Le principe d'équité devra être maintenu ; il faudra que cette médecine soit accessible à tous.

Il y a un risque non négligeable d'un rejet pur et simple par la société d'une médecine qui s'éloignerait de ses idéaux de solidarité et d'équité.

Au vu de tous ces problèmes et de l'incertitude concernant l'efficacité, on pourrait renoncer. Personnellement je pense qu'il faut aller de l'avant pour plusieurs raisons de différents ordres :

- Scientifiques parce qu'avec les connaissances actuelles c'est une vraie opportunité ;

- Médicales, car on ne peut considérer qu'a déjà été fait tout ce qui est le mieux ;
- Humaniste : pourquoi refuser d'aller de l'avant ? Les sciences sociales sont plutôt sur la défensive en une sorte de contrepouvoir. Il faut en tenir compte pour être sûr d'aller dans une démarche tout à fait humaniste ;
- Stratégique car si on ne le fait pas, d'autres le feront et ce ne sera pas forcément mieux...

Pour terminer Je voulais remercier l'université et tous mes collègues et collaborateurs, particulièrement Alain KAUFMANN et Jacques DUBOCHET mes partenaires dans le programme biologie et société que nous avons développé à l'université de Lausanne. Il avait pour but de sensibiliser les futurs biologistes à tous les aspects critiques que peut poser la recherche. Je remercie Michel MORANGE pour m'avoir ouvert l'esprit au cours d'un stage sabbatique.

(Applaudissements.)

Jean-Pierre DÉCOR. - Merci pour cette présentation très complète et didactique qui va susciter quelques questions.

Jean-Louis MANDEL. - J'apporterai une petite correction sur l'histoire du dépistage des troubles de comportement chez les enfants de 3 ans. A l'origine ce n'était pas une déclaration du président SARKOZY mais une expertise INSERM très sérieuse qui proposait effectivement un dépistage des troubles du comportement pour mettre en œuvre des soins adaptés et prévenir des dérives par la suite. Cela a été très attaqué en France, notamment par les psychanalystes. C'est le seul cas où l'INSERM a dû retirer une expertise.

C'est un bel exemple où une action parfaitement justifiée mais sans discussion préalable a dû être retiré pour des raisons idéologiques.

Deuxièmement, une précision concernant la vente des données génomiques et de santé par les laboratoires pharmaceutiques et les DTC : 23andMe, par exemple, propose à ses clients dans le même temps qu'il leur vend leurs données génomiques de répondre à des questions sur leur santé qui pourraient être utiles pour développer des médicaments. Il est évident que le développement des médicaments se fait avec l'industrie pharmaceutique. Les clients de 23andMe peuvent ne fournir aucune donnée de santé, s'ils ne veulent pas participer.

Dans le cas de Geisinger avec Regeneron, c'est la même chose. On a expliqué à 200 000 personnes de Pennsylvanie qu'elles pouvaient participer à cette étude de recherche, comparant leur dossier médical électronique anonymisé avec les données de leur exome. Elles l'ont accepté vu l'intérêt pour développer des médicaments. Peut-être que cela va enrichir aussi Regeneron ou Pfizer qui a investi 300 M\$ dans 23andMe. Mais je ne vois pas quel est le problème.

Vous avez dit qu'il n'y a pas encore d'exemple de prédisposition de la génomique aux maladies communes. Dans l'avis du CCNE (Comité Consultatif National

d'Éthique), concernant la génomique, j'avais compté 120 fois le mot « risque », 25 fois le mot « discrimination », 15 fois le mot « danger ». Si je change le mot « génomique » par « balance », il y a exactement les mêmes risques et les mêmes dangers. Tout le monde sait que le poids illustre bien les risques de diabète, de maladies cardiovasculaires, etc. Concernant le danger, combien de jeunes femmes meurent d'anorexie car la balance leur indique qu'elles sont trop grosses et qu'il faut encore maigrir !

Les assureurs pourraient le demander, peut-être le demandent-ils. Je suis d'ailleurs étonné de cette proposition de loi qui me paraît démente. À propos du risque génétique, il faudra que les assurances comprennent que de toute façon nous sommes tous à risque pour quelque chose.

Pour Alzheimer, il y a une assez bonne prédiction, mais il n'y a pas qu'Alzheimer comme source de démence. Il y a la démence fronto-temporale, la démence vasculaire. Pour le cancer, si ce n'est pas la prostate, ce sera le côlon ou le mélanome.

Finalement, on revient à un risque qui est partagé. Il y a des exceptions avec une certitude, comme la maladie de Huntington.

C'est une chance que la prédictibilité d'après le génome ne soit pas si bonne que cela. Peut-être qu'on n'aura pas toutes les merveilles que nous promet la médecine prédictive basée sur la génomique, mais on n'aura pas non plus toutes les horreurs que d'autres prédisent.

Béatrice DESVERGNE. - Merci pour ces précisions concernant les enfants de 3 ans. Je n'étais pas trop sûre de moi.

Jean-François BACH. - Je voudrais revenir sur un des points que vous avez évoqué, particulier à la France : il est impossible à un Français, par la loi, d'avoir accès à des données génétiques en dehors d'une maladie existante, donc à une génétique prédictive, qu'elle soit pré-conceptionnelle ou générale. Cependant, ils peuvent y avoir accès en envoyant de la salive, de l'ADN, aux États-Unis.

Cela a deux inconvénients :

- Les résultats sont rendus sans commentaire sous la forme de résultats bruts.

- Il y a discrimination car seuls ceux qui ont l'argent ou qui sont au courant peuvent le faire.

Pour couronner le tout, la loi théoriquement prévoit des sanctions qui ne sont jamais appliquées.

Nous sommes dans une sorte *d'imbroglia* gardé sous silence car on ne sait pas comment le résoudre, mais c'est un vrai problème. Comment opère-t-on en Suisse ?

Béatrice DESVERGNE. - En Suisse, l'accès aux données génomiques est possible mais est complètement contrôlé. Je ne sais pas si cela est possible sans avoir la restitution par le médecin.

Nous sommes dans une période de recherche. Comme en France, n'importe qui peut envoyer sa salive à 23andMe et recevoir ces informations en retour.

Bernard NORDLINGER. - Un commentaire sur les difficultés de protéger les données personnelles et sur les moyens de le faire.

Nous avons eu récemment, dans le groupe de travail que j'anime, une discussion avec les rapporteurs du Comité national d'éthique du Conseil de l'Ordre. Pour résumer, avoir une réglementation dure est quasi impossible, car on n'est pas dans le cadre de dispositifs médicaux fixes, mais évolutifs. Si on légifère sur un algorithme, six mois après ce sera obsolète car avec l'apprentissage automatique, il aura changé. Il est nécessaire d'avoir une réglementation souple si on ne veut pas créer des inégalités, à savoir que les Français aillent à l'étranger pour avoir accès à des techniques non disponibles.

J'avais eu une discussion avec Cédric VILLANI concernant l'avis à donner pour un projet où des équipes françaises utilisaient des données recueillies à l'étranger contenant les caractéristiques ethniques. Certains disaient : on n'a pas le droit en France. Personnellement, j'ai fait remarquer que la littérature médicale abonde d'articles rapportant qu'aux États-Unis en particulier, beaucoup de cancers, notamment de la prostate, ont une gravité bien différente entre les sujets noirs ou blancs. Autrement dit, ne pas inclure les caractéristiques ethniques aboutirait à traiter le patient de manière inadéquate.

Concernant le consentement, à mon sens c'est très difficile de le demander. Pour une étude de phase III, on demande votre accord pour avoir le traitement A ou B. C'est un peu plus difficile pour un tumeurothèque dont on ne sait pas exactement l'usage ultérieur. Ces données risquent d'être exploitées très longtemps après dans des conditions très différentes.

Béatrice DESVERGNE. - Je suis d'accord, c'est très difficile.

Il y a eu une tentative en Suisse de consentement général à donner à partir d'une prise de sang. C'était au départ pour du séquençage. Ensuite, il y avait un certain nombre de questions pour savoir jusqu'où le patient était d'accord dans le genre : voulez-vous être recontacté en cas de découverte ? Voulez-vous être complètement anonymisé ou préférez-vous qu'on garde un moyen de pouvoir vous recontacter pour faire des études longitudinales ?

Un premier consentement général a été accepté à l'hôpital à Lausanne et a posé beaucoup de problèmes aux éthiciens et juristes. La société académique médicale de Suisse a décidé de l'envisager pour toute la Suisse. Ils y ont travaillé pendant 2 ans mais n'y sont pas parvenus. Ils n'ont pas réussi à trouver une façon homogène de poser le problème.

Pr LAVALLÉE. - J'ai été très intéressé par cette séance et par tout ce panorama de la science occidentale. Mais les Chinois comme les Indiens travaillent aussi sur ce sujet. Il serait intéressant de savoir ce qui s'y fait en informatique, en intelligence artificielle, en traitement des grandes bases de données...

Sans entrer dans des considérations politiques, l'attitude actuelle des États-Unis vis-à-vis de la Chine, dénote l'existence d'une compétition...

Mme CHOUBANE. - Ma question concerne tout autant les premiers intervenants.

La médecine préventive, concerne l'environnement, l'alimentation, l'hygiène de vie proprement dite. La médecine prédictive, concerne plutôt le génome, les maladies prédites par la surexpression ou la délétion d'un gène.

Ne risque-t-on pas d'arriver à des thérapies préventives ? Avant que la personne développe le cancer, d'intervenir en amont ?

Béatrice DESVERGNE. - C'est exactement ce qui se passe avec le gène BRCA1 pour lequel on propose des mastectomies bilatérales préventives parce qu'il y a un lien extrêmement fort et des statistiques suffisamment inquiétantes pour que la personne puisse prendre sa décision.

Maintenant, si vous présentez statistiquement trois fois plus de risque, entreprendre une thérapie préventive comporterait plus de risques liés au traitement que de bénéfices de soigner quelque chose qui n'existe pas encore.

Bernard BODO. - J'ai été très intéressé par toutes les présentations. Sur les aspects prédictifs, je me demande s'il n'y a pas un principe, du style principe d'Heisenberg, d'incertitude sur les prédictions tirées à partir des études génétiques.

Ma deuxième question porte sur les aspects préventifs dont vous avez parlé. Qui va faire le contrôle ? S'il n'y a pas de contrôle, quel sera le rôle des lobbies, des réseaux sociaux ? C'est une grande aventure. Cela fait penser à des romans célèbres comme « *Le meilleur des mondes* ».

Béatrice DESVERGNE.- Pour la deuxième question, tous les objets connectés sont des outils très importants dans notre démarche de recherche car la génétique ne suffit pas. Il faut d'autres informations et certaines peuvent nous venir des objets connectés. Mais cela veut dire aussi que c'est un peu le *Big Brother*. C'est l'un des aspects que je n'ai pas évoqués mais qui fait partie de la question.

Jean-Pierre DÉCOR.- Il est temps de conclure cette séance.

Je remercie les intervenants qui nous ont vraiment éclairés sur tous ces sujets. Je remercie les participants pour leur attention et les discussions enrichissantes suscitées à la suite des exposés. La conclusion a été donnée par Mme DESVERGNE, il faut continuer c'est la voie d'avenir. Les choses vont suivre leur cours et ce sera pour le meilleur, car les principes et des *modi operandi* ont été posés d'une façon claire.

Merci et à l'année prochaine.

(Applaudissements.)

(La séance est levée à 16 heures 31)

