

## Génomique. Prédire pour prévenir

Florence Rosier, *Le Monde*, 12 septembre 2018

Taille, maladies, intelligence... Depuis une décennie, la recherche de variants génétiques susceptibles d'expliquer les différences entre individus connaît un essor fulgurant, sans toujours convaincre. Une récente étude qui évalue la susceptibilité à des affections communes change-t-elle la donne ?

Vous avez demandé : yeux noisette, cheveux foncés et peau claire. J'ai pris la liberté de supprimer toutes les conditions potentiellement préjudiciables, la calvitie, la myopie, l'alcoolisme, la propension à la violence et l'obésité. (...) Votre enfant n'a pas besoin de tous ces problèmes ", explique un généticien à de futurs parents dont les gamètes ont été triés et sélectionnés, afin de concevoir in vitro un enfant sur-mesure et " quasi parfait ".

Ce scénario de cauchemar, c'est celui d'un film de science-fiction, Bienvenue à Gattaca, sorti en 1997. Dans ce centre pour individus au patrimoine génétique " irréprochable ", l'eugénisme est pratiqué à grande échelle. Mais certains parviennent à " s'élever " au-dessus de leurs prédispositions, déjouant les prédictions des généticiens. Telle est la morale du film : notre sort est loin d'être scellé dans nos gènes.

Vingt ans après, un des aspects de cette science-fiction est-il en passe de devenir réalité ? C'est ce que suggère une étude américaine parue le 14 août dans la revue *Nature Genetics*. Ravivant l'éternel débat sur le déterminisme de notre condition, ce travail pose une question troublante. Dans un futur proche, tous nos enfants -seront-ils, dès la naissance, passés au crible de l'analyse génomique pour détecter leurs risques d'être frappés, une fois adultes, par une ou plusieurs maladies très fréquentes : diabète de type 2, cancer du sein, maladies des artères exposant au risque d'infarctus... ? Le but n'est pas de pratiquer l'eugénisme ! Non : l'objectif, louable, est de mieux cibler des actions préventives.

Ce Graal de la génétique est à notre portée, affirment les auteurs de cette étude, des équipes du Broad Institute (MIT, université Harvard, Massachusetts), de l'hôpital général du Massachusetts et de l'École de médecine de Harvard. L'approche, cependant, suscite un vif débat d'experts.

Ici, un distinguo crucial doit être opéré entre maladies génétiques rares et fréquentes. En France, on pratique actuellement, dès la naissance, le dépistage biologique de cinq maladies génétiques rares comme la mucoviscidose. L'intérêt se justifie par la gravité de ces affections, et par la nécessité de mettre en place des traitements précoces. Par ailleurs, le diagnostic prénatal de la trisomie 21 est autorisé pour toutes les femmes enceintes qui le souhaitent. Enfin, le

diagnostic préimplantatoire (DPI) est proposé aux -couples qui risquent de transmettre à leur enfant une maladie génétique d'une particulière gravité (maladie de Huntington, amyotrophie spinale...), une pratique très encadrée en France. On réalise alors un -diagnostic génétique sur un embryon obtenu par -fécondation in vitro : s'il est indemne, il est -implanté dans l'utérus maternel. Toutes les maladies concernées sont dites " monogéniques ", c'est-à-dire qu'elles sont dues à la mutation d'un seul gène.

Quid des maladies fréquentes, dites " multifactorielles ", " polygéniques " ou " à hérédité complexe " ? Parfois qualifiées de " cauchemars pour les généticiens ", elles résultent de l'effet combiné d'une multitude de facteurs génétiques, chacun n'ayant qu'un poids mineur, couplé à l'interaction avec des facteurs de l'environnement (modes de vie, exposition à des toxiques...).

Pour ces maladies fréquentes, les auteurs disent avoir trouvé " un nouveau type de facteurs de risque génétiques ", fondé sur la seule analyse des -variations fréquentes de l'ADN entre individus. " Ces scores de risque polygénique sont un moyen d'identifier les personnes à haut ou à faible risque de développer l'une de ces maladies, peut-être dès la naissance, et d'utiliser cette information pour cibler les interventions à visée préventive, que ce soit par les modes de vie ou par des traitements ", annonce Sekar Kathiresan, dernier auteur, généticien au Broad Institute. Et d'enfoncer le clou : " Il est temps d'envisager la prise en compte de cette prédiction du risque polygénique dans la pratique clinique. "Un avis loin d'être consensuel.

" Le débat est un peu scientifique et beaucoup politique. Il intéresse surtout le monde anglo-saxon. Et le Broad Institute cherche à prendre le leadership ", résume le professeur Philippe Froguel, un des pionniers de ces -approches, directeur du laboratoire de génomique des maladies communes à l'Imperial College (Londres, Royaume-Uni) et d'une unité CNRS (institut Pasteur de Lille). De fait, les enjeux financiers liés au développement potentiel de ces tests sont colossaux. Sekar Kathiresan est d'ailleurs l'un des co-inventeurs d'un brevet d'application pris par ces institutions de Harvard sur les algorithmes calculant ces scores de risque.

" Par rapport aux pays anglo-saxons, la France affiche un retard certain dans l'analyse génétique de ces maladies complexes ", souligne le professeur Xavier Jeunemaître, chef du service de génétique de l'hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP, Paris). Historiquement axée sur l'étude des maladies rares, l'école de génétique française commence, pourtant, à se lancer dans cette aventure, en particulier dans le cadre du " Plan France médecine génomique 2025 " piloté par l'Inserm et le ministère de la santé.

De fait, prédire le risque de développer une de ces maladies est " un enjeu de santé majeur, -estime le professeur Stanislas Lyonnet, directeur de l'Institut Imagine (hôpital Necker, Inserm-AP-HP, Paris). Si l'on parvenait à cartographier des populations à risques, pour ces maladies fréquentes, on pourrait instaurer une surveillance et une prévention adaptées ".

Au cours des années 2000, les généticiens ont imaginé que ce Graal était à portée de main. Grâce au fulgurant essor des techniques de séquençage à haut débit du génome – toujours plus rapides, fiables, précises et moins chères –, ce rêve devenait possible : lire l'intégralité du génome de milliers, voire de centaines de milliers d'individus. Dès lors, on pouvait caractériser leurs " variants génomiques ", ces miniséquences d'ADN qui diffèrent d'un individu à l'autre, parfois sur une seule " lettre " de l'ADN (on parle alors de SNV, pour *Single Nucleotide Variations*). " Le génome de deux individus, pris au hasard, compte 3 à 5 millions de variants différents ", relève Emmanuelle Génin, généticienne des populations à l'Inserm (université de Bretagne occidentale, Brest). Soit de l'ordre de 0,1 % de notre génome, inscrit dans un livre aux 3 milliards de lettres.

Saut technologique prodigieux, ce séquençage ultraperformant de l'ADN livrait ce qui parut être un sésame. A savoir, les études dites " d'association pangénomique " : les fameuses GWAS -(*Genome Wide Association Study*, en anglais). En clair, ces études visent à caractériser les -profils génomiques le plus fréquemment associés à des maladies complexes (diabète, maladies auto-immunes, affections cardio-vasculaires...) ou des caractères complexes (taille, poids corporel, capacités cognitives).

### **Algorithmes performants**

En se fondant sur ces études, l'équipe du Broad Institute semble avoir franchi, le 14 août, " un saut qualitatif dans la prédiction du risque de maladies communes ", estime Philippe Froguel. Comment ? Grâce à la puissance de l'analyse statistique, combinée aux prouesses de l'intelligence artificielle pour développer des algorithmes performants.

Les auteurs ont ciblé cinq maladies : l'insuffisance coronarienne – une atteinte des artères qui irriguent le cœur, avec un risque accru d'occlusion de ces vaisseaux, donc d'infarctus du myocarde ou de mort subite –, la fibrillation auriculaire – un trouble du rythme cardiaque qui augmente le risque d'accident vasculaire cérébral –, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le cancer du sein.

Tout d'abord, les chercheurs ont rassemblé les données des GWAS déjà publiées sur ces cinq -maladies. Objectif : identifier les variants génétiques les plus discriminants associés à chacune d'elles et les pondérer selon leur poids respectif. Pour cela, ils ont bâti des algorithmes calculant, pour chaque maladie, 31 " scores de risque -polygénique sur le génome entier " ( *Genome-wide Polygenic Score*, GPS). Grâce à ces GPS, les chercheurs ont ensuite " navigué " dans une -cohorte de très grande taille : la " UK Biobank ", qui a -inclus 500 000 sujets d'origine britannique de 40 à 69 ans, entre 2006 et 2010. Dans un -premier temps, les auteurs ont testé ces 31 scores sur un échantillon de 120 280 individus de la UK Biobank. Pour chaque

maladie, ils ont retenu le score le plus performant. Puis ils l'ont validé sur un second échantillon de 288 978 autres individus de la même cohorte. Pour les quatre premières maladies, ils ont analysé 6,63 à 6,92 millions de variants génomiques, et 5 218 variants pour le cancer du sein.

Verdict : cette approche " a permis d'identifier, respectivement, 8 %, 6,1 %, 3,5 %, 3,2 % et 1,5 % de la population étudiée ayant un risque multiplié par trois de développer une insuffisance coronarienne, une fibrillation auriculaire, un diabète de type 2, une MICI ou un cancer du sein ", par rapport à la moyenne. Au total, environ 20 % de la population étudiée avait un risque multiplié par trois de développer au moins l'une de ces cinq affections. Et 1,5 %, un risque multiplié par cinq.

Mais en termes de risque absolu ? Pour l'insuffisance coronarienne, seulement 0,8 % des individus avec les scores les plus bas ont développé la maladie, versus 11 % de ceux avec les scores les plus élevés. Pour le cancer du sein, ces taux étaient respectivement de 4 % et 19 %.

Fait notable : pour l'insuffisance coronarienne, les sujets avec les scores de risque génomique les plus élevés ne présentaient pas toujours d'autres facteurs de risque conventionnels, comme une hypertension ou un cholestérol élevé – déterminants connus du risque d'accident cardio-vasculaire. " Alors que ces personnes ont un risque -d'infarctus multiplié par sept, du seul fait de l'effet additif de leurs variants génomiques, la plupart passent sous le radar ", relève Amit Khera, cardiologue, premier auteur.

" Ces scores de risque génomique complexes peuvent être pertinents, juge Xavier Jeunemaître. Combinés, intégrés aux facteurs de risque habituels connus (comme le tabac pour les maladies cardio-vasculaires), ils devront, à l'avenir, être pris en compte dans la pratique médicale. C'est le sens de l'histoire, inéluctable. "

Stanislas Lyonnet salue la qualité et la puissance statistique de cette " super-étude ". Mais il met en garde contre ses limites.

Premier frein, que les auteurs reconnaissent : conduite sur une population britannique, elle n'est sans doute pas extrapolable à des populations non européennes, voire à d'autres pays d'Europe. En clair, il faudrait réitérer le développement de ces scores pour chaque groupe de population ou chaque groupe ethnique. Or " les populations de tous pays sont de plus en plus hétérogènes et mélangées, ce qui rend très difficile la généralisation de ces analyses ", note Xavier Jeunemaître.

De plus, l'analyse du Broad Institute ignore deux composantes fondamentales : le poids de l'hérédité familiale et celui de l'environnement. Les études GWAS, en effet, ne prennent pas en compte le génome des parents ou de la fratrie. " Or, pour une maladie comme le diabète de type 2, par exemple, si un père ou une mère est déjà atteint, le risque que l'enfant le soit aussi passe de 4 % à 20 %. Par comparaison, les scores de risque calculés ici font passer le risque de 4 % à 8 % ", note Stanislas Lyonnet.

Ensuite, les modes de vie ne sont pas davantage pris en compte. Il

aurait fallu, pour cela, que les groupes témoins et touchés par une maladie aient strictement adopté les mêmes habitudes de vie (alimentation, activité physique...). Une exigence impossible.

### **Portée du risque relatif ?**

" Ni l'hérédité familiale ni les interactions avec -l'environnement ne sont effectivement prises en compte, renchérit Philippe Froguel. De plus, les GWAS ignorent les variants rares - du moins pour cette étude - et très rares, les insertions et les délétions de l'ADN sur les chromosomes, ou encore les variations de l'épigénome, ce processus qui contrôle l'activité des gènes. " Or toutes ces modifications du génome pourraient aussi jouer un rôle dans le développement des maladies polyfactorielles.

" Cette étude donne une stratification du risque au sein d'une population donnée. Mais je ne pense pas qu'elle permette de livrer, à l'échelle d'une personne, un risque individuel fiable ", conclut, pour toutes ces raisons, Stanislas Lyonnet.

Par ailleurs, Thierry Frébourg, généticien à l'Inserm (CHU de Rouen), et Emmanuelle Génin s'interrogent : " En pratique, quelle serait la portée médicale de tels scores ? Que proposerait-on, par exemple, à une personne avec un risque relatif -d'insuffisance coronaire multiplié par trois ? " C'est toute la différence – vitale pour la personne -concernée – entre risque relatif et risque absolu.

" Avec cette tendance à vouloir tester tout le monde, on est sur une pente glissante, déplore Thierry Frébourg. Il faut se méfier de cette extravagance consistant à tout résumer à la génétique. Le défi est d'interpréter le sens des variations génomiques, qu'elles soient rares ou fréquentes . "

Aujourd'hui encore, reconnaît Philippe Froguel, " on a beaucoup de mal à savoir si la médecine prédictive à la naissance, pour les maladies fréquentes, a la moindre valeur ". Pour autant, estime-t-il, ces études pourraient aider la médecine personnalisée en stratifiant les cohortes de patients en sous-groupes, selon leurs niveaux de risque. Elles pourraient aussi améliorer les essais cliniques, qui -cibleraient des groupes de patients plus homogènes, pour évaluer de nouveaux traitements. Et dans une visée préventive, " elles pourraient permettre d'identifier des sous-groupes à risque de mortalité précoce ". Mais l'approche se heurte à cette autre limite : dans ces maladies multifactorielles, chaque facteur de risque a un faible poids. " Traiter un seul facteur modifie peu le risque ", concède Philippe Froguel.

" On peut voir le yin ou le yang de cette approche ", estime Xavier Jeunemaître. D'un côté, les personnes qui connaîtront mieux leurs risques, grâce à ces scores, pourront adapter leurs modes de vie. Pour autant, nos cultures latines sont peu enclines à changer de comportements à court terme, quand il s'agit de parer à un risque jugé lointain. De l'autre, cette approche laisse craindre un risque de coercition sociétale. " Les patients qui, dès la naissance, auront reçu une carte génomique révélant leurs scores de risque pour nombre de

maladies risquent d'être tenus pour responsables de leur santé. "  
Le généticien voit là " un changement sociétal -extrêmement fort ".  
Car nous passons ainsi d'un statut de " victimes génétiques ", si nous portons une mutation provoquant – quasi inéluctablement – une maladie rare, à un statut de " responsables génétiques " quand nous portons – comme tout le monde – des milliers de variations qui nous exposent à des risques de maladies communes. D'où cette injonction sociétale : " Vous devez ajuster vos comportements à vos risques. "