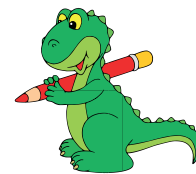


Le génome *low cost* : entre Cassandre⁽¹⁾ et Prométhée⁽²⁾



JEAN-CLAUDE KAPLAN



Jan Cossiers
(1600-1671)
**Prométhée
volant le feu**
Entre 1636 et 1637
Madrid,
Musée du Prado.

Les exigences de l'actualité m'obligent à risquer le blépharospasme en revenant encore sur le génome dont j'ai déjà parlé à quatre reprises dans mes « Clins d'œil⁽³⁾ ». Mais l'affaire est d'importance puisqu'il s'agit de la mise sur le marché d'une machine capable de reconstituer en 24 heures et pour une poignée de dollars la séquence des 3 milliards de paires de bases constituant le génome haploïde d'un individu. Ainsi la barrière quasi-mythique des mille dollars, véritable « mur du son » de la technologie de grand séquençage, serait franchie.

L'annonce a été faite en janvier 2014 par la compagnie *Illumina* qui lance la machine *HiSeq X⁽⁴⁾* dont le débit annoncé est ahurissant : 16 génomes complets en 3 jours avec une couverture de 30 fois⁽⁵⁾. L'appareil coûte 1 million de dollars, mais n'est vendu que par 10 unités à la fois, ce qui assure un débit total annuel de 18 000 génomes individuels ! Depuis cette annonce, la fièvre s'est emparée des média et de la presse scientifique⁽⁶⁾, et a aussitôt enflammé les milieux boursiers⁽⁷⁾. Pour éclairer à chaud les lecteurs des Cahiers de Myologie sur la portée de cet événement, et plutôt que de leur servir la rengaine des bénéfices médicaux escomptés⁽⁸⁾, j'ai choisi de consulter les dieux de l'Olympe⁽⁹⁾.

L'oracle d'Athéna⁽¹⁰⁾

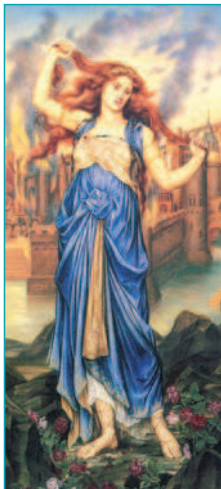
La déesse de la sagesse estime que les mortels sont désormais pourvus des moyens de satisfaire leur curiosité scientifique en rendant possible l'exploration de l'« ignotome ». C'est ainsi qu'elle désigne l'océan des séquences non encore annotées (98% du génome humain, soit 2,97 milliards de nucléotides) dans lequel baignent éparses les régions déjà interprétées (23 000 gènes, dont 6 000 incriminés dans une maladie monogénique). Elle m'a révélé que c'est Hermès⁽¹¹⁾, le dieu de l'économie, du commerce et des voleurs, qui sur les instances combinées d'Asclépios⁽¹²⁾ et de Prométhée, a doté l'humanité des moyens méthodologiques indispensables. Athéna estime que le nouveau savoir-faire, c'est-à-dire l'analyse du génome entier ou WGS (*Whole Genome Sequencing*) à très haut débit, permettra de séquencer le génome complet de millions d'individus normaux et malades pour reconstituer le *variome* de chacun et rechercher des corrélations entre le *variotype* et le *phénotype*. Cette entreprise de longue haleine est du domaine de la recherche fondamentale, avec à plus ou moins long

terme des bénéfices très importants tels que la découverte de nouveaux gènes de maladies, de nouvelles fonctions pour l'ADN non codant, de nouveaux mécanismes de maladies monogéniques et même complexes, de nouveaux médicaments. Pour les applications cliniques immédiates, elle m'a renvoyé vers Asclépios. Elle m'a aussi mis en garde à la fois contre le messianisme délirant de Prométhée et le pessimisme déprimant de Cassandre. Enfin elle m'a formellement déconseillé de consulter Hermès, vu le sérieux conflit d'intérêts résultant de son allégeance aux sociétés de génomancie⁽¹³⁾.

L'avis d'Asclépios

Le dieu de la médecine me reçoit entouré de ses filles Hygieia et Panacée. Il ne pense pas que la pratique du WGS puisse faire immédiatement partie de l'arsenal clinique, car l'outil fournit plus d'interrogations que de réponses. Il a insisté sur le grave problème de l'*incidentalome*, c'est-à-dire la collection des mutations fortuitement découvertes et peut-être pathogènes, mais n'ayant rien à voir avec la maladie considérée⁽¹⁴⁾. C'est pour lui un grave problème éthique car il est conscient des dégâts collatéraux qui résulteraient de l'annonce précoce d'une fatalité tardive pour laquelle on ne dispose encore d'aucun moyen de prévention. Il sait que chez les Hommes, il n'y a pour le moment aucun consensus à ce sujet, car de part et d'autre de l'Atlantique les avis divergent⁽¹⁴⁾. Aux USA, on est plutôt enclin à tout divulguer au patient, au nom de son libre-arbitre (ou de celui de ses parents s'il est mineur). Dans cette attitude, Asclépios décèle l'influence d'Hermès. En Europe, les experts sont plus circonspects, car ils sont très sensibles au précepte *primum non nocere* d'Hippocrate. En plus du grave problème de l'*incidentalome*, Asclépios remarque que l'outil du WGS est encore imparfait comme l'a montré un article très récent⁽¹⁵⁾. Cependant il voit le WGS rendre dès à présent d'éminents services en oncologie⁽¹⁶⁾. Puisque le cancer est une maladie progressive du génome, l'accès systématique à l'ADN somatique de chaque tumeur est un progrès majeur pour la découverte des marqueurs pronostiques et du *ciblo* thérapeutique propre à chaque cas particulier. La pharmacologie est aussi pour lui un champ prioritaire tant en matière de sensibilité aux médicaments connus que par la découverte de nouvelles cibles traitables⁽¹⁷⁾. Pour le diagnostic moléculaire des

Jean-Claude Kaplan
Institut Cochin
Faculté de Médecine
Paris Descartes
jeanclaude.kaplan@
gmail.com



Evelyn De Morgan
(1855-1919)
Cassandra
1898
Londres,
The De Morgan
Centre.

maladies monogéniques, il considère que puisque le WGS fournit pour le moment trop d'informations inexploitable, voire indésirable, il est plus raisonnable en première intention de se contenter du séquençage exonique. Dans les maladies très hétérogènes au lieu de procéder gène par gène comme à l'heure actuelle, on peut balayer simultanément une plus ou moins large collection de gènes dont tous les exons auront été capturés sur des *pucés dédiées*. La cible prélectionnée peut aller de l'exome des 50 gènes candidats de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, à la panoplie complète des gènes déjà incriminée dans un même type de pathologie, comme par exemple les maladies neuromusculaires^[18]. Récemment, l'Université d'Emory à Atlanta a proposé une exploration simultanée de la totalité du « patho-exome » connu, soit plus de 4 000 gènes de maladies monogéniques^[19]. En dernière analyse, on peut recourir à l'exploration de l'exome entier (WES = *Whole Exome Sequencing*) qui n'occupe en somme que 30 à 60 Mb sur le génome, ce qui permet à la fois de redresser une errance diagnostique et de découvrir l'implication de nouveaux gènes^[20]. De nombreux projets pilotes sont en cours dans le monde pour valider ces méthodes. S'agissant de maladies rares, une coopération internationale s'impose, notamment avec la mise en commun de données voire d'échantillons pathologiques dans des banques mutualisées.

Quant au problème toujours non résolu des maladies communes à déterminisme complexe, il est au cœur d'innombrables programmes nationaux et internationaux portant sur de grandes cohortes d'individus pour l'analyse des *variomes* individuels. Ils devraient se trouver grandement accélérés par le séquençage *low cost* à très haut débit. Mais ce champ d'activité du WGS n'est malheureusement pas près d'aboutir rapidement en clinique.

L'exaltation de Prométhée

Sur son rocher, enchaîné et hépato-dévoré, Prométhée ne cache pas sa joie. « J'ai donné aux Hommes le feu, et ils ont maintenant le Livre de la Vie » exultait-il. Tous les mécanismes des maladies seront élucidés fournissant les cibles thérapeutiques appropriées. Le « génome pour tous », dès la naissance, inscrit dans le « googlome »^[21] et téléchargeable sur son smartphone^[22] permettra l'avènement de la *4P medicine* (*Predictive, Personalized, Preventive, Participatory*) conçue par Lee Hood avec sa Biologie des Systèmes^[23]. Grâce au pouvoir prédictif de la séquence génomique totale, chaque Homme pourra enfin connaître son avenir pathologique. Grâce au DPN généralisé et obligatoire effectué sur ADN foetal circulant dans le sang maternel et au DPI généralisé, il ne naîtra plus que des enfants parfaits, customisés et

certifiés AFNOR. À plus long terme, il prédit que l'humanité accédera enfin à l'immortalité grâce aux travaux de Calico (*California Life Company*)^[24], une nouvelle création de Google dans la *Silicon Valley*, laquelle selon la revue *Time* a pour objectif de « tuer la mort »^[25].

Le lamento de Cassandra

Évidemment elle prophétise les plus grandes calamités. Selon elle, en banalisant l'accès **par tous** au génome **de tous**, l'humanité ouvre la boîte de Pandore^[26]. Ce faisant l'Homme, encore une fois conseillé par Hermès, renouvelle le geste fatal de celle qui n'était autre que la belle-sœur de Prométhée^[26]. Cassandra justifie son pessimisme par des exemples concrets tels que le développement inéluctable des tests génétiques en libre accès sur internet, les fameux DTC (*Direct To Consumer*) et maintenant les BTC (*Beyond The Clinic*)^[27] aboutissant à faire du génome un objet de consommation comme un autre. Pour elle, le WGS non ciblé n'est aucunement prédictif. Cette génomique conjecturale offerte par les génomanciens^[13] doit être considérée comme seulement récréative^[28] et à l'usage du « gogome »^[29]. Elle en déduit la démedicalisation du génome donc de la génétique, le pouvoir médical étant remplacé par celui des « algorithmocrates », terme qu'elle emploie pour désigner les bio-informaticiens. Elle est convaincue de l'impuissance des instances publiques et des comités d'éthique pour réguler ces pratiques, tant est grande l'influence d'Hermès attiseur des bourses mondiales^[30]. Pour finir, Cassandra se dit atterrée par le programme d'eugénisme moléculaire affiché sans tabou^[31] par le *Beijing Genomics Center* (BGI)^[32] qui vise à élucider les gènes des aptitudes physiques et intellectuelles des individus, afin de sélectionner les plus aptes selon leur génotype et en fonction des besoins de la société. Négligeant les retombées propices aux fameux Jeux nés dans la région^[33], elle voit se profiler les scénarios d'« augmentation » (*enhancement*) de l'espèce humaine^[34], la création à volonté des individus dont on a besoin, l'immortalité pour une élite sélectionnée et à terme le remplacement de l'espèce *Homo sapiens sapiens* par *Homo numericus roboticus*. En somme un scénario pire que dans le BNW (*Brave New World*)^[35] !

En redescendant du Mont Olympe, j'ai rencontré Hippocrate

Reconnaissant en moi un confrère, il m'a accueilli avec une grande bienveillance. Je lui ai fait part de ma perplexité devant l'antinomie entre les points de vue de Prométhée et de Cassandra. Hippocrate m'a répondu en médecin responsable, plus attentif au bien-être des malades qu'à celui de Wall Street. Sa

pensée se résume ainsi : *Homo* ne peut rester humain que s'il reste *sapiens*. Le père-fondateur de la Médecine préfère ne retenir que les aspects raisonnables des prédictions de Prométhée et de Cassandre, et ne pas céder à la « tentation de la démesure » décrite par Nietzsche⁽³⁶⁾, ajoutant que cette formule a été récemment reprise par son éminent disciple Jean-François Mattéi⁽³⁷⁾. Il ne prend pas au sérieux le délire de Prométhée, de *Calico* et de *BGI* invitant l'Homme à se transformer en demiurge. En revanche, il est très préoccupé par le grief de Cassandre concernant la démedicalisation de la génétique. Il pense que les

préceptes qu'il a édictés dans son fameux serment sont désormais caducs. La médecine génomique fondée sur la connaissance obtenue par le WGS aura tôt ou tard sa place dans la pratique non plus médicale mais sociétale. Alors, une organisation industrielle, mécanisée et informatisée à outrance⁽³⁸⁾, remplacera la pratique diagnostique semi-artisanale de nos laboratoires actuels, où les biologistes œuvrent dit-il, tels des « luthiers moléculaires », espèce vouée à une extinction rapide. Je n'ai pas pu m'empêcher de songer à un précédent lointain : l'extinction des dinosaures...

NOTES

- (1) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cassandre>
- (2) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Prométhée>
- (3) Voir les Clins d'œil des Cahiers de Myologie n° 2, 3, 4 et 7
- (4) <http://www.businessweek.com/articles/2014-01-14/illumina-dna-supercomputer-ushers-in-the-1-000-human-genome>
- (5) Chaque base est lue de manière itérative à 30 reprises
- (6) Hayden E.C., *Is the \$1,000 genome for real? With the release of the HiSeq X Ten genetic-sequencing company Illumina attempts to cement market dominance*, *Nature/News*, 15 Jan 2014 [Nature doi:10.1038/nature.2014.14530] ; Hayden E.C., *Technology: The \$1,000 genome*, *Nature*, 507(7492) : 294-5
- (7) L'action Illumina a bondi de 68% entre janvier et mars 2014
- (8) Voir les innombrables articles de Francis Collins, directeur du NIH) Voir aussi McCarthy J.J) *et al*, *Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities*, *Sci Transl Med*, 2013, 5(189) : 189sr4
- (9) http://fr.wikipedia.org/wiki/Portail:Mythologie_grecque
- (10) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ath%C3%A9na>
- (11) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Hermes>
- (12) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ascl%C3%A9pios>
- (13) Kaplan J.C., « Génomique et Médecine : du bon usage du génome humain », *Cahiers de Myologie*, 2011, 4 : 46-47
- (14) Green R.C. *et al*, *ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing*, *Genet Med*, 2013, 15(7) : 565-74
van El C.G) *et al*, *Whole-genome sequencing in health care* Recommendations of the European Society of Human Genetics, *Eur J Hum Genet*, 2013, 21 (Suppl 1) : S1-5
Dondorp W.J) et de Wert G.M., *The 'thousand-dollar genome': an ethical exploration*, *Eur J Hum Genet*, 2013, 21 (Suppl 1) : S6-26
Allyse M) et Michie M., *Not-so-incident findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing*, *Trends Biotechnol*, 2013, 31(8) : 439-41
van El C.G., Dondorp W.J) *et al*, *Call for prudence in whole-genome testing*, *Science*, 2013, 341(6149) : 958-9
Pasic M.D., Samaan S) *et al*, *Genomic medicine: new frontiers and new challenges*, *Clin Chem*, 2013, 59(1) : 158-67
- (15) Dewey F.E., Grove M.E) *et al*, *Clinical interpretation and implications of whole-genome sequencing*, *JAMA*, 2014, 311(10) : 1035-45 ; voir aussi le commentaire de Hayden E.C., *Genome sequencing stumbles towards the clinic* *Technology can uncover disease risks but faces technical and scientific hurdles*, *Nature/News*, 11 mars 2014, doi:10.1038/nature.2014.14842
- (16) Voir l'excellente revue de Vogelstein B) *et al*, *Cancer genome landscapes*, *Science*, 2013, 339(6127) : 1546-58
- (17) Harper A.R) et Topol E.J., *Pharmacogenomics in clinical practice and drug development*, *Nat Biotechnol*, 2012, 30(11) : 1117-24 ; Bielinski S.J) *et al*, *Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right time-using genomic data to individualize treatment protocol*, *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1) : 25-33
- (18) Le myopathome comporte aujourd'hui 361 gènes différents déjà catalogués sur le site <http://www.musclegenetable.fr/>) Cette approche a été utilisée pour la première fois par Vasli N) *et al*, *Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases*, *Acta Neuropathol*, 2012, 124(2) : 273-83.
- (19) *Emory Genetics Laboratory launches Medical EmExome sequencing for clinical diagnosis* http://news.emory.edu/stories/2014/03/medical_emexome_launch/
- (20) Cette stratégie de WES a ainsi permis d'identifier récemment 18 nouveaux gènes de paraplégies spastiques héréditaires, voir Novarino G) *et al*, *Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders*, *Science*, 2014, 343 : 506-11
- (21) Callaway E., *Global genomic data-sharing effort kicks off* *Nature/News*, 6 mars 2014, doi:10.1038/nature.2014.14826
- (22) Hayes D.F., Markus H.S) *et al*, *Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology*, *BMC Med*, 2014, 12(1) : 37
- (23) Hood L) et Flores M., *A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory*, *New Biotechnol*, 2012, 29(6) : 613-24 ; Hood L) *et al*, *Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches*, *Biotechnol J*, 2012, 7(8) : 992-1001
- (24) [http://en.wikipedia.org/wiki/Calico_\(company\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Calico_(company))
- (25) *Google vs Death*, *Time Magazine*, 30 sept 2013 <http://time.com/574/google-vs-death/>
- (26) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Pandore>
- (27) Prainsack B) et Vayena E., *Beyond the clinic: 'direct-to-consumer' genomic profiling services and pharmacogenomics*, *Pharmacogenomics*, 2013, 14(4) : 403-12
- (28) van Ommen G) et Cornel M., *Recreational genomics? Dreams and fears on genetic susceptibility screening*, *Eur J Hum Genet*, 2008, 16 : 403-4
- (29) On peut même parler de « peplome » à propos de l'affaire Elvis Presley dans *Mirror TV* du 26 mars 2014
- (30) Le secteur de la génomique est désormais le fer de lance du NASDAQ, car les analystes le considèrent comme créateur de valeur et d'emplois, donc source de renouveau économique
- (31) Voir le documentaire, *Contrôler le génome* : une ambition sans limite, diffusé sur ARTE le vendredi 21 mars 2014, <http://playtv.fr/programme-tv/898353/controler-le-genome/#replay>
- (32) Le plus gros centre de séquençage du monde situé en Chine à Shenzhen, <http://www.genomics.cn/en/index/>
- (33) Il s'agit d'Olympie
- (34) *National Human Genome Research Institute Genetic enhancement*, <http://www.genome.gov/10004767>
- (35) http://fr.wikipedia.org/wiki/Le_Meilleur_des_mondes
- (36) Nietzsche F., « Par delà le bien et le mal » [1886]
- (37) Mattéi J.F., « Le sens de la démesure : Hubris et Diké », 2009, Sulliver éditions
- (38) Daneshjou R., Zappala Z) *et al*, *Path-scan: a reporting tool for identifying clinically actionable variants*, *Pacific Symp Biocomput*, 2014, 229-40