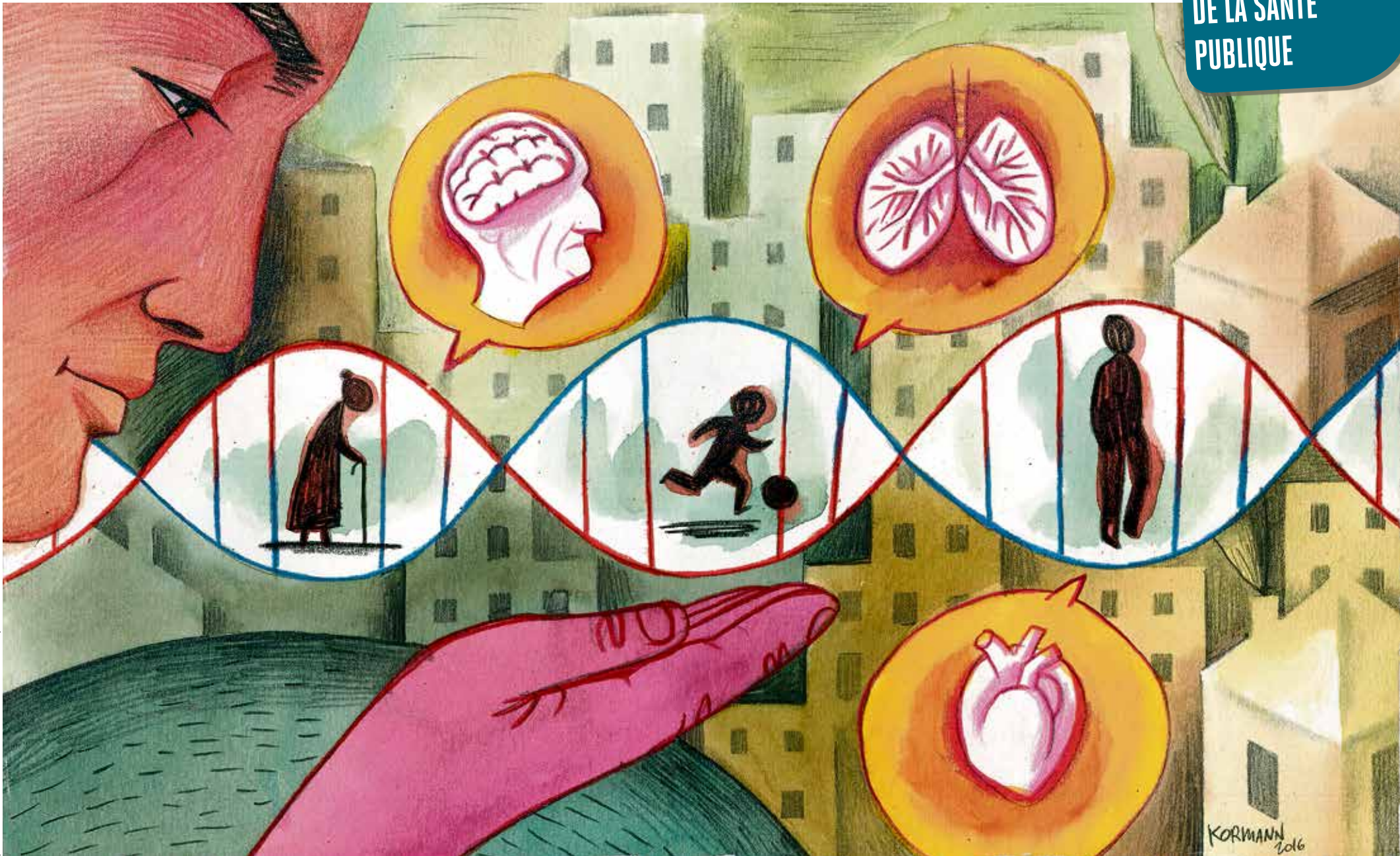


LE TEMPS

CAHIER SPÉCIAL
RÉALISÉ À L'OCCASION
D'UN SYMPOSIUM
INTERNATIONAL
TENU À LAUSANNE

AVEC LE SOUTIEN
DU SERVICE VAUDOIS
DE LA SANTÉ
PUBLIQUE



La santé dans les gènes

DÉFIS Les techniques d'analyse du patrimoine génétique de chacun ouvrent la voie à une médecine «personnalisée», ou «de précision», pleine de promesses mais qui fait aussi débat

Quelles sont ses applications actuelles? Comment sécuriser cette révolution de la santé? Quels risques y sont liés? Autant de questions qui transformeront la relation soignant-patient

PASCALINE MINET

Tous uniques! Bien que nous appartenions à la même espèce humaine, chacun d'entre nous possède des caractéristiques génétiques bien particulières. De subtiles mais nombreuses différences –on estime qu'il existe en moyenne 20000 variations de lettres entre les gènes de deux individus – qui jouent un rôle dans notre apparence et notre personnalité, ainsi que sur notre santé. Car le risque de développer certaines maladies et la manière de réagir à tel ou tel traitement dépend fortement du patrimoine génétique de chacun.

En plein développement, la médecine génomique offre l'espoir de mieux anticiper la survenue de maladies en identifiant certains gènes de prédisposition, mais aussi de les soigner de manière plus personnalisée. Les recherches dans ce domaine ont déjà apporté leur lot d'avancées, notamment en oncologie et dans l'identification de maladies génétiques. De nouvelles méthodes d'analyses plus perfectionnées laissent entrevoir une application beaucoup plus large de ces données.

L'essor de la génétique doit beaucoup aux progrès de la technologie. Alors que dix ans de travail (entre 1993 et 2003) et 3 milliards de dollars avaient été nécessaires pour décrypter un premier génome humain, aujourd'hui une analyse génétique approfondie peut être effectuée en quelques jours et ne coûte plus que quelques milliers de francs. Le développement ces dernières années du séquençage dit de nouvelle génération (NGS selon l'acronyme

anglais), reposant sur l'analyse en parallèle de multiples fragments de génome, a largement contribué à cette évolution.

Travail multidisciplinaire

Actuellement, ce type d'analyses est surtout utilisé pour la recherche de maladies génétiques, en particulier celles qui ne portent que sur un seul gène. Ces maladies dites monogéniques sont nombreuses et pour certaines très rares, voire propres à l'individu, ce qui rend leur identification très complexe. «Les nouvelles techniques d'analyse du génome nous permettent d'établir un diagnostic pour environ un tiers de nos patients, alors qu'auparavant ce n'était possible que dans 6% des cas au mieux», explique Stylianos Antonarakis, directeur de la Clinique du génome des Hôpitaux universitaires genevois (HUG).

Ses patients, en majorité des enfants, souffrent de pathologies telles que retards mentaux, troubles du développement, épilepsie ou encore malformations, pour lesquelles on soupçonne fortement une cause génétique. «Le séquençage seul ne suffit toutefois pas à établir le diagnostic, met en garde le généticien. Pour interpréter le génome, il faut croiser les données génétiques avec d'autres informations, les symptômes notamment. C'est un travail pluridisciplinaire.» Et même si un médicament ne peut pas toujours être proposé au patient, le fait d'avoir un diagnostic permet d'anticiper l'évolution de la maladie et de ne plus errer d'examen en examen.

Outre les maladies génétiques, un autre domaine a beaucoup bénéficié des progrès récents de la génomique: c'est l'oncologie. Des

tests génétiques sont notamment pratiqués pour déterminer si une personne risque de développer un cancer. Certains cancers héréditaires sont en effet causés par une mutation sur un gène spécifique; par exemple, être porteur d'une mutation sur le gène BRCA1 s'ac-

«Il est probable que d'ici peu, la séquence génétique fera partie du dossier médical de chacun»

STYLIANOS ANTONARAKIS, GÉNÉTICIEN AUX HÔPITAUX DE GENÈVE

compagne d'un risque accru de 80% de développer un cancer du sein. Mais ce type de cancer est relativement rare et les tests ne sont pratiqués que de manière ciblée, chez des personnes dont des membres de la famille sont concernés, par exemple.

Plus souvent, les cancers sont causés par des mutations acquises au cours de la vie par les cellules tumorales. «En identifiant les mutations qui rendent ces cellules agressives, il est possible de mettre au point des thérapies ciblées qui les inhibent, et ainsi de bloquer la prolifération cancéreuse», explique Olivier Michielin, médecin adjoint au Département d'oncologie du CHUV. Des traitements basés sur ce principe sont déjà utilisés couramment contre le cancer du poulmon, du sein et colorectal, mais aussi contre le mélanome. Plus spécifiques que les chimiothérapies classiques, ils sont aussi souvent plus efficaces et accompagnés de moins d'effets secondaires.

Tests génétiques prédictifs

«Ces médicaments changent la survie des patients et sont aujourd'hui indispensables, estime Olivier Michielin. Cependant, leur efficacité sur le long terme n'est pas toujours garantie, car les cellules tumorales peuvent évoluer et devenir résistantes. Pour certains cancers, on s'oriente donc aujourd'hui davantage vers l'immunothérapie.» Cette approche, qui repose aussi sur la connaissance des particularités génétiques des tumeurs, consiste à apprendre aux cellules du système immunitaire à reconnaître les cel-

lules cancéreuses pour mieux les combattre.

Hors de l'oncologie, le nombre de médicaments adaptés au patrimoine génétique des patients reste toutefois faible, même s'il existe des exemples, notamment dans le traitement des maladies infectieuses.

Les tests génétiques prédictifs ne font pas non plus encore partie des examens médicaux les plus courants. Des gènes de prédisposition ont été identifiés pour moult maladies, mais le mode de vie et l'environnement du patient jouent également un rôle important dans leur survenue, si bien que les informations génétiques peuvent être difficiles à interpréter.

Comment faire passer la médecine génomique à la vitesse supérieure? Grâce aux nouvelles technologies de séquençage (NGS), il est devenu possible d'analyser le génome d'un grand nombre de personnes et de croiser ces données avec des informations sur leur état de santé, au sein de biobanques. Comparer ces gigantesques quantités de données devrait faciliter la compréhension des ressorts génétiques des maladies.

«Il est probable que dans quelques années, la séquence génétique fera partie du dossier médical de chacun, et qu'elle influencera la prise en charge d'un grand nombre de pathologies», estime Stylianos Antonarakis. Alors que cette possibilité semble aujourd'hui à portée de main, il est temps de s'interroger sur les défis éthiques qui accompagneront l'usage à grande échelle de ces données sensibles. ■

EN SEPT MOTS

De l'ADN au SNP, piqures de rappel

ADN. Acronyme le plus connu de la biologie désignant l'«acide désoxyribonucléique», longue chaîne de nucléotides (ou bases, au nombre de quatre: A, C, T, G) qui, compactée, forme les chromosomes.

Génome. Désigne l'ensemble du matériel génétique d'un organisme, incluant les portions non codantes (exons) et les portions codantes (introns).

NGS. Acronyme anglais pour «séquençage de nouvelle génération». Décrit l'ensemble des méthodes utilisées aujourd'hui pour séquençer l'ADN à un coût et une vitesse record.

Phénotype. Manifestation de l'expression des gènes dans un organisme donné (couleur des yeux, forme des feuilles, etc.).

SNP. Prononcé «snip». Acronyme anglais pour «polymorphisme nucléotidique». C'est une variation mineure du génome (un seul nucléotide) mais aussi la plus courante. Ces variations peuvent être à l'origine de maladies, ou n'avoir aucun effet du tout.

Biobanque. Terme désignant une bibliothèque d'échantillons biologiques, génétiques et médicaux. Une fois les génomes de chaque échantillon connus, on peut rechercher, sur leur somme, des SNP.

Thérapie génique. Technique médicale expérimentale consistant à injecter un gène chez un patient qui ne le possède pas (ou chez qui il est défectueux). La transfection se fait à l'aide de virus rendus inoffensifs.



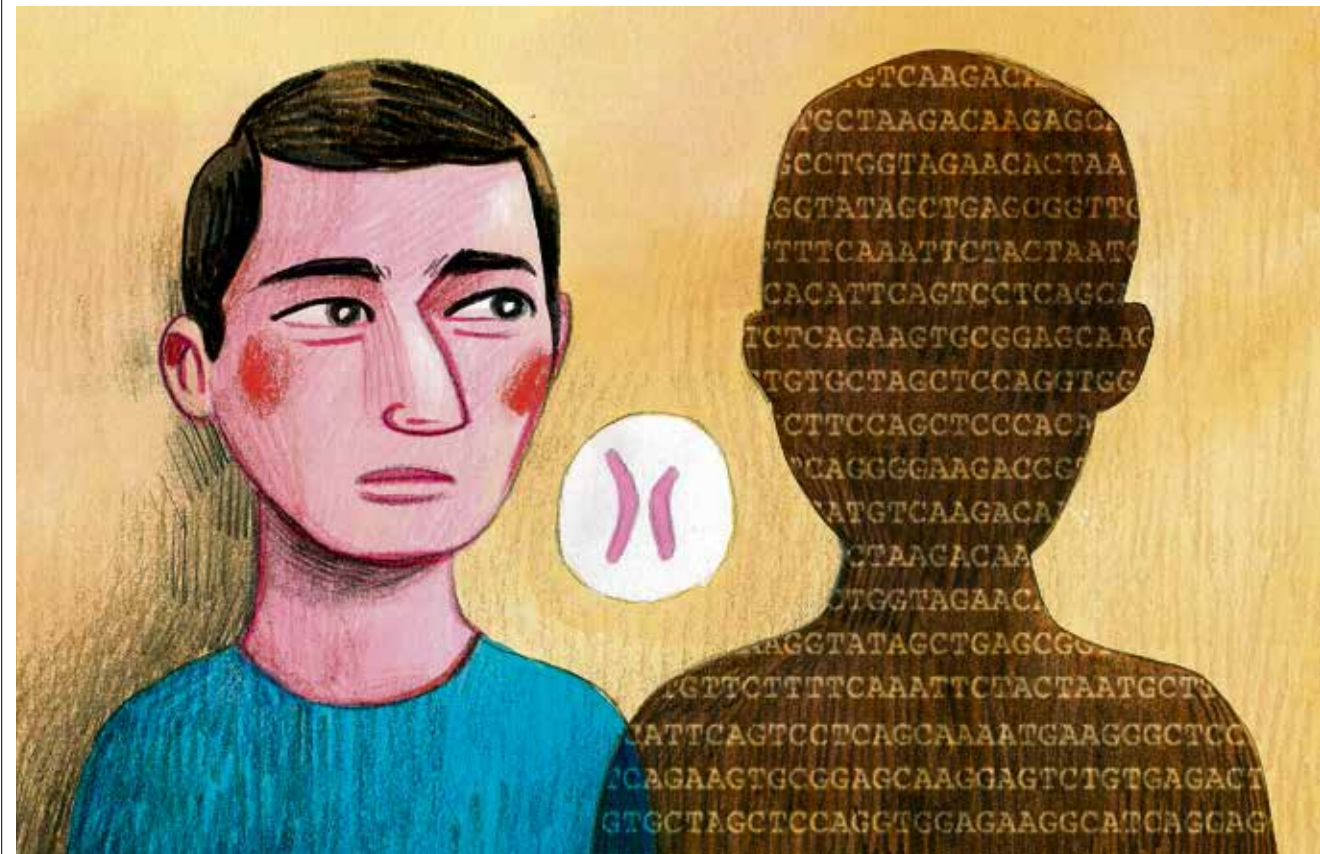
1865 Le moine et botaniste tchèque Gregor Mendel établit les fondements de la génétique, à l'aide de petits pois.

1869 Le médecin suisse Friedrich Miescher isole l'ADN en récupérant le pus des bandages de plaies infectées.

1885 Le biochimiste Albrecht Kossel isole les quatre bases (nucléotides) ACTG qui composent l'ADN: adénine, cytosine, guanine, thymine.

1906 Le biologiste anglais William Bateson suggère d'utiliser le terme «génétique» pour décrire l'étude de l'hérédité.

Mes données génétiques et moi



PROPRIÉTÉ L'accès toujours plus facilité à ses propres données génétiques génère de nombreuses questions d'ordre éthique, ou concernant la protection des informations recueillies

SYLVIE LOGEAN

Connaître les secrets de son ADN est aujourd'hui à la portée du plus grand nombre. Pour quelques centaines de francs, les tests génétiques *direct to consumer* permettent d'avoir accès facilement à une analyse de son génome. Bien qu'interdits en Suisse, ceux-ci sont vendus en libre accès sur Internet et ont pour vocation de faire découvrir des altérations génétiques indiquant des probabilités de développer ultérieurement des affections telles que des cancers, des maladies auto-immunes ou encore des pathologies cardio-vasculaires. Partant du présupposé que chaque personne a le droit de connaître les informations génétiques la concernant, ces tests soulèvent toute une série d'interrogations complexes, comme le fait de savoir à qui appartiennent les données recueillies ou encore quant à la difficulté, pour le patient, de faire des choix thérapeutiques en lien avec la complexité des résultats obtenus. Autant d'enjeux pouvant par ailleurs également survenir lors d'analyses réalisées dans le cadre médical ou auprès d'une banque de données génétiques.

Tour d'horizon des principales questions.

1•À QUI APPARTIENNENT MES DONNÉES GÉNÉTIQUES? PUIS-JE EN DISPOSER LIBREMENT?

Possède-t-on vraiment ses propres données génétiques? Aux Etats-Unis, plusieurs cours de justice ont eu à trancher ces dernières années, et toutes ont donné le même verdict: une fois son matériel génétique confié à des fins de recherche, celui-ci n'est plus considéré comme la propriété du donneur. Les chercheurs, ou les institutions qui les emploient, sont alors libres d'en faire l'usage qu'ils désirent.

En Suisse, la situation est plus nuancée. Bien que la question des biobanques n'ait pas encore été spécifiquement réglée, la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) prévoit le droit d'être informé et la possibilité de donner son accord à la réutilisation possible, à des fins de recherche, de son matériel biologique au moment de son prélèvement. Ce consentement prend habituellement la forme d'un accord unique et général du donneur et s'applique, entre autres, à la Biobanque institutionnelle de Lausanne (BIL). Il est toutefois possible de révoquer, en tout temps, son consentement. Dans ce cas, la BIL prévoit par exemple la destruction des échantillons et des données.

En ce qui concerne les compagnies privées, et si l'on prend l'exemple de la société américaine 23andMe qui a déjà collecté plus d'un million d'échantillons depuis sa création en avril 2006, cette dernière permet à tout moment de revenir sur son accord à

participer à des activités de recherche. Par contre, les données qui auraient déjà été utilisées avant le retrait du consentement, ne peuvent être détruites.

Quant au fait de pouvoir disposer de ses propres informations, la loi sur la protection des données (LPD) ou ses pendants cantonaux, donnent à chacun le droit de déposer une demande auprès des biobanques afin de savoir si des données ont été traitées et, le cas échéant, de recevoir une copie de son dossier. Le donneur peut ensuite disposer de ces informations comme il l'entend.

2•COMMENT MES DONNÉES GÉNÉTIQUES SONT-ELLES PROTÉGÉES? QUI A LE DROIT D'Y ACCÉDER?

La législation suisse assure une bonne protection des données génétiques par le biais de la loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH). Ainsi, les médecins qui prescrivent les analyses ou les laboratoires qui les effectuent sont tenus au secret médical. Dans ce cadre, seul le patient est en principe légitimé à recevoir les résultats.

Le bât blesse davantage du côté des firmes

«Plus la génomique prendra de la place dans nos sociétés, plus il faudra être attentif à améliorer les connaissances de la population dans ce domaine»

EFFY VAYENA, CHERCHEUSE AU HEALTH ETHICS AND POLICY LAB DE L'UNIVERSITÉ DE ZÜRICH

privées étrangères. Celles-ci n'étant pas soumises au droit suisse, la responsabilité de savoir comment les données seront protégées revient au consommateur. «Dans la plupart des cas, il existe des protections d'ordre contractuel convenues entre le client et la société qui procède à ces analyses, explique Valérie Junod, professeure à la Faculté de droit de l'Université de Genève et à la Faculté des hautes études commerciales à l'Université de Lausanne. Mais toutes les compagnies ne sont pas aussi transparentes et pourraient se réserver le droit de faire ce que bon leur semble avec votre matériel génétique.» Comme revendre les informations récoltées à des entreprises pharmaceutiques.

Il faut également savoir qu'en Suisse, la police pourrait théoriquement requérir l'accès aux données génétiques conservées dans les biobanques en cas de suspicion d'infraction et lorsque du matériel génétique a été retrouvé. «Il n'y a en effet pas de régime d'exception dans la législation qui stipulerait que les données génétiques ne peuvent jamais faire l'objet d'un ordre de

collaborer ou déposer sur décision d'un juge», confirme Valérie Junod.

3•LES ASSURANCES PEUVENT-ELLES EXIGER D'AVOIR LES RÉSULTATS DE TESTS GÉNÉTIQUES?

«La LAGH contient des dispositions pour limiter l'usage pouvant être fait des données génétiques notamment par l'employeur et les assurances, rassure la professeure de droit. Les assureurs ne peuvent jamais exiger d'un assuré, actuel ou souhaitant contracter une police d'assurance, qu'il se soumette à une analyse génétique établissant, sur la base de symptômes inexistants, ses risques potentiels de développer des maladies.»

Par contre, une assurance complémentaire ou une assurance vie peut tout à fait demander à un futur client les résultats d'une analyse génétique qui aurait été réalisée dans le but de poser un diagnostic, ou exiger qu'une personne se soumette à un tel test pour clarifier des symptômes présents. «Lors de la conclusion d'une assurance maladie complémentaire, d'une assurance vie d'un capital de plus de 400000 francs, ou encore d'une assurance invalidité pour une rente dépassant 40000 francs, l'assureur peut aussi exiger de son futur client les résultats d'analyses génétiques pré-symptomatiques existantes et en faire dépendre l'octroi de l'assurance», ajoute Valérie Junod.

4•AVEC LA MULTIPLICATION DES TESTS GÉNÉTIQUES, SERAI-JE CONFRONTÉ À DES CHOIX PLUS DIFFICILES CONCERNANT MA SANTÉ?

L'accès facilité aux données génétiques peut parfois compliquer le choix du traitement. On pense par exemple au dépistage des mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 pouvant considérablement augmenter les risques de développer un cancer du sein et des ovaires. Dans ce cas, que choisir? Opter pour une ablation préventive ou une surveillance accrue? Le choix final revient très souvent au patient, sans qu'il y soit préparé.

«Ce sont des cas de figure qui ne surviennent pas encore très souvent car la plupart des maladies sont multifactorielles et ne dépendent pas uniquement des gènes, tempère Effy Vayena, chercheuse au Health Ethics and Policy Lab de l'Université de Zurich. Cela dit, il peut être effectivement difficile, pour le patient, de gérer certains résultats impliquant un choix de traitement, mais cela n'est pas propre à la génomique. Le patient est déjà aujourd'hui beaucoup plus intégré dans la prise de décision. C'est le principe de la médecine participative.»

L'éthicienne met toutefois en garde: «Plus la génomique prendra de la place dans nos sociétés, plus il faudra être attentifs à améliorer les connaissances de la population dans ce domaine. Face à une vie qui devient toujours plus technologique, les gens auront besoin d'aide pour interpréter correctement ces données complexes.» ■

L'EXPERT

«Les biobanques acquerront de plus en plus de valeur»



RORY COLLINS
DIRECTEUR DE
UK BIOBANK

Les biobanques, définies comme collections structurées de données et d'échantillons biologiques (sang, ADN, urine, etc.) récoltés à des fins de recherche, constituent un rouage essentiel dans la mise en place d'une «médecine de précision». Celle établie entre 2005 et 2010 au Royaume-Uni, incluant 500000 personnes, est l'une des plus vastes; c'est en partie sur le modèle de UK Biobank, dirigée par le biologiste Rory Collins, que se construit la Biobanque institutionnelle de Lausanne (BIL), forte d'environ 23000 patients recrutés depuis 2013 à leur entrée au CHUV. Interview.

Quel est l'objectif d'une biobanque? Cela dépend de ce que l'on comprend par ce terme. Longtemps, il couvrait des collections de données sur des patients ayant une maladie particulière. Celles-ci servaient alors à tenter de décrypter les causes de l'affection. Depuis quelques années, le sens du mot a été élargi: l'idée (suivie autant dans UK Biobank que désormais à la BIL) est de récolter autant d'informations que possible chez un très grand nombre de patients sains suivis durant des années, en vue d'études épidémiologiques prospectives de longue durée, dans le but de retrouver les marques de maladies qui se développeraient ultérieurement chez une fraction d'entre eux non négligeable. Certes, au début, l'effort est énorme et peut sembler incommensurable. Or sur le temps, ces biobanques acquerront de plus en plus de valeur et de pertinence.

Quels sont les défis majeurs? D'abord, de persuader des gens sains de prendre part à une étude dont ils ne bénéficieront eux-mêmes pas, dans l'immédiat du moins. Il s'agit d'établir des explications claires pour leur faire comprendre l'importance de leur suivi sur le long terme. Ensuite, il faut convaincre les institutions détenant les dossiers médicaux des patients de bien vouloir les mettre à disposition à des fins de recherche; celles-ci craignent de se voir ensuite critiquées de l'avoir fait, si les études elles-mêmes sont controversées. Pour cela, il faut absolument garantir la protection et l'anonymisation des données. Mais même ainsi, un patient participant à une autre étude peut se faire reconnaître si les informations génétiques qu'il a fournies à une biobanque sont corrélées avec celles données dans un deuxième contexte. Il faut alors aussi poser des règles strictes aux scientifiques menant de telles recherches sur ces données, pour qu'ils s'engagent à éviter toute identification de personnes. Enfin, le plus grand obstacle est de pouvoir relier les données

de ces biobanques avec d'autres registres (de mortalité, du cancer, des premiers soins, etc.).

Une crainte souvent évoquée lors de la création de ces biobanques, qui coûtent cher, est la menace que fait peser sur elles un tarissement de leur financement. Il faut s'assurer d'abord que les coûts de fonctionnement sont minimaux (ils sont de 7 millions de francs par an pour UK Biobank), puis disposer d'un excellent système d'archivage. Ceci afin qu'une biobanque qui aurait dû stopper ses activités faute de financement puisse être revitalisée sans souci. Il faut ensuite développer des idées de financement originales et incrémentales. Par exemple, nous venons de lancer une étude visant à imager par IRM 100000 de nos patients. Ces données viendraient s'ajouter à celles existantes sur eux. Les images permettront d'identifier la répartition de la graisse dans l'organisme. Or une start-up suédoise a développé un logiciel idoine; tout est financé par Pfizer, sans que cette société pharmaceutique n'ait accès aux patients eux-mêmes. Cela dit, il est clair que les pourvoyeurs de fonds doivent réaliser que créer une biobanque n'est pas une décision triviale, tant le retour sur investissement ne sera que tardif.

La question de l'accès aux biobanques, très large ou restreint, fait aussi débat. La volonté de UK Biobank est qu'elle soit ouverte à tout chercheur. D'autres biobanques ou cohortes sont moins accessibles, car les créer a été le fruit d'un engagement nourri d'un groupe de scientifiques, œuvrant souvent en amont d'un financement. Il est normal que ceux-là gardent un accès préférentiel à leurs données, ce qui n'empêche pas des collaborations externes avec eux. Sans ce privilège admis, l'on va dissuader ce genre d'initiatives. Le modèle de UK Biobank est non usuel, puisque l'argent a été investi avant et massivement (entre 200 et 280 millions de francs au total de 2005 à 2020 alloués par le gouvernement et des fonds de charité), ce qui nous permet de mener des recherches inimaginables sinon. De très nombreux scientifiques nous ont, *ab initio*, aidés à la mettre sur pied selon leurs besoins, ce qui garantit l'investissement dans la recherche.

Comme dans d'autres cas, les biobanques donnent parfois l'impression que la technologie précède la réflexion publique sur leurs enjeux et leur pertinence. Avant le lancement de UK Biobank, une vaste consultation a été menée durant deux ans auprès des scientifiques, des éthiciens et du public. Le mode de bonne gouvernance qui en a découlé a été rendu public. Et ces réflexions éthiques n'ont jamais cessé, lors du développement de l'institution. C'est non seulement indispensable, mais aussi très riche d'enseignements. ■ PROPOS RECUEILLIS PAR OLIVIER DESSIBOURG

PARTICIPATION

Qui donne ses échantillons?

L'objectif de la Biobanque institutionnelle de Lausanne (BIL) est de mettre à disposition des chercheurs lémaniques des données et échantillons de qualité, récoltés dans un cadre éthique, légal et sécuritaire, pour accélérer la recherche biomédicale. Depuis 2013, les patients du CHUV se voient proposer de léguer des données médicales et un échantillon de sang à la BIL. Ils sont invités à remplir un questionnaire, pour dire par exemple s'ils souhaitent être avertis en cas de découverte, sur leurs échantillons, de la signature non encore connue d'une pathologie. La BIL mène une étude pour mesurer le degré de

participation en fonction de divers facteurs. Plus de 23000 ont accepté d'y prendre part. «Les hommes sont plus enclins à participer que les femmes et – c'est contre-intuitif – les personnes plus âgées le sont moins que les jeunes, dit Vincent Mooser, directeur de la BIL. Cela peut s'expliquer par un intérêt moindre des seniors pour la recherche, un état général de santé moins bon ou des difficultés de compréhension.» Les personnes «de religion ni catholique ni protestante participent aussi moins volontiers». De même que les non-Suisses. Ces résultats seront publiés dans une revue scientifique. ■ **O.D.**

1953 La double hélice est définie comme structure de l'ADN par le généticien américain James Watson et le biologiste britannique Francis Crick.

1956 Le généticien américain Joe Hin Tjio découvre que la cellule humaine contient 46 chromosomes, répartis par paires.

1959 Le médecin français Jérôme Lejeune découvre qu'un chromosome surnuméraire sur la 21e paire provoque la trisomie 21.

1961 La transformation des éléments de l'ADN en protéines est expliquée par Heinrich Matthaei et Marshall Nirenberg.

Plusieurs sociétés et start-up se développent en Suisse romande

INNOVATION La plupart des entreprises proposent des tests génétiques permettant de détecter certaines pathologies ou d'établir un profil génétique individuel

Plusieurs sociétés romandes sont actives dans la médecine dite personnalisée. Elles proposent des tests génétiques permettant de détecter certaines pathologies ou d'établir un profil génétique individuel. Certaines séquentent le génome dans son entier, à l'exemple de Saphetor, une société de dix personnes basée à Ecublens. Elle travaille essentiellement pour le compte de laboratoires de recherche et développe des logiciels d'analyse permettant notamment d'identifier des gènes de maladies rares. «Nous ne procédons pas à des analyses de génome pour le compte de personnes qui souhaiteraient connaître leur prédisposition génétique à développer telle ou telle pathologie», précise Yannick Romero, fondateur de Saphetor, qui définit le séquençage comme une aide au tri des données.

Optimiser les traitements

D'autres entreprises romandes ont conçu des tests qui se concentrent sur l'analyse de quelques gènes uniquement. On peut citer l'entreprise genevoise Genoma, qui propose aux jeunes parents un test prénatal détectant des anomalies chromosomiques ainsi qu'un test de diagnostic précoce de maladies métaboliques. L'entreprise lausannoise Gene Predictis propose, de son côté, 60 tests génétiques différents dans le domaine pharmacogénétique et de la médecine prédictive. «Ils permettent d'optimiser les traitements médicamenteux afin de les rendre plus efficaces et de minimiser ou éviter les effets secondaires. En outre, nous nous intéressons principalement à des maladies qui ont une forte prévalence et un fond génétique et pour lesquelles il existe un traitement ou des soins préventifs, comme par exemple pour le glaucome exfoliatif, l'intolérance au gluten et au lactose», précise Goranka Tanackovic, directrice de Gene Predictis.

Pour la détection du cancer du côlon et des lésions précancéreuses, l'entreprise Novigenix à Epalinges commercialise le Colox, un test sanguin moléculaire. Enfin, il faut également citer l'entreprise lausannoise Sophia Genetics, dont les algorithmes passent au crible des données ADN de manière standardisée afin de détecter des mutations génétiques caractéristiques de plusieurs maladies et certains cancers. ■ GHISLAINE BLOCH

CRISPR-CAS

Chirurgie du gène. C'est une technique susceptible de révolutionner la santé. Baptisée Crispr-Cas, elle permet de modifier un génome pour y glisser un gène doté de propriétés souhaitées, comme l'on coupe un ruban avec des ciseaux avant de le recoller, ceci avec de simples molécules manipulables à souhait. Découverte en 2012 par la Française Emmanuelle Charpentier et l'Américaine Jennifer Doudna, cette méthode précise, rapide, simple et peu coûteuse est au cœur de fourmillantes recherches autant que d'une âpre lutte pour sa paternité. Elle a été testée en 2015 en Chine pour la première fois sur des embryons humains. Aucune application thérapeutique n'a été expérimentée pour l'instant, mais la recherche avance très rapidement. **O. D.**

Des médecins à (in)former

CURSUS Les praticiens, en première ligne pour répondre aux patients ayant fait effectuer leur profilage génétique, doivent bénéficier d'une meilleure formation en médecine génomique

MARIE-CHRISTINE PETIT-PIERRE

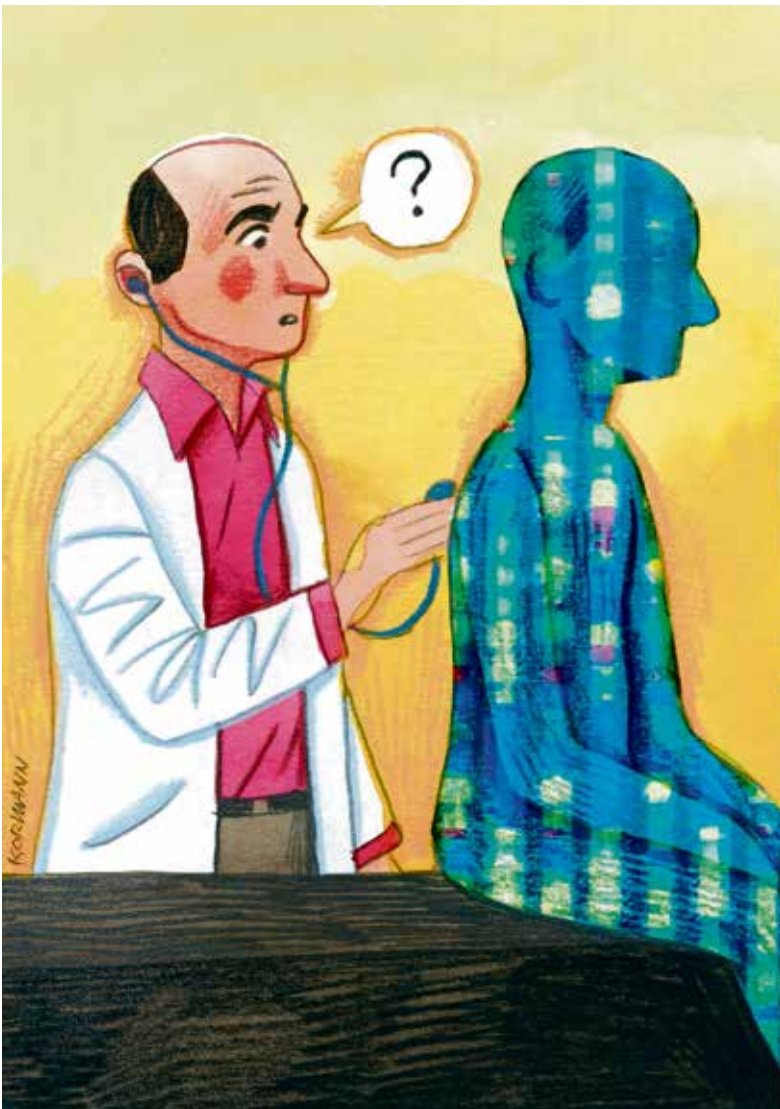
En 2003, le séquençage du premier génome humain était achevé. Aujourd'hui quiconque peut demander un décryptage de son génome sur Internet, une opération presque banale. Mais que faire des résultats? Le médecin de premier recours est en première ligne pour répondre à un patient inquiet qui peine à mettre en perspective un risque accru de maladie. Un généraliste, un interniste est-il assez formé à cela? Le plus souvent non, répondent les spécialistes. Il faut envisager un gros effort de formation de tous les médecins.

En Suisse, les analyses sur Internet sont déconseillées, non pas en raison de leur qualité, qui est excellente, ni de leur prix, très bas, mais parce que les gens peuvent se trouver très démunis devant les résultats. La discipline est extrêmement complexe, aux dires des généticiens eux-mêmes. «Des personnes viennent nous consulter avec des analyses génétiques effectuées via Internet ou dans d'autres centres, explique Ariane Giacobino, du Service de médecine génétique à l'Université de Genève. Ces rapports sont d'une extrême complexité pour un non-spécialiste, et même pour nous, qui effectuons aussi des analyses de séquençage. Que ce soit au niveau du vocabulaire, des chiffres, des séquences de références utilisées.» Raison pour laquelle la Société suisse de génétique médicale recommande qu'au-delà de l'analyse d'un certain nombre de gènes, ce soient les généticiens qui prescrivent les tests. «Cela afin d'éviter que des rapports trop complexes soient rendus à des médecins dont ce n'est pas le quotidien.»

Améliorer la communication

Pour améliorer la communication entre les différents médecins et spécialistes impliqués, Genève propose volontiers des consultations pluridisciplinaires, avec un généticien. A Lausanne, le CHUV met en place une consultation de médecine génomique destinée aux praticiens qui sont confrontés à des questions de leurs patients sur leur génome, dans l'idée de les épauler. Par la suite, elle sera ouverte aux participants de différentes études sur le génome et, *in fine*, à la population.

Quant à la formation en génétique elle-même, Ariane Giacobino, qui enseigne aussi à la Faculté de médecine, la juge insuffisante: «Nous sommes entre deux pôles, d'un côté, on veut former des médecins de premier recours, de l'autre, il y a une médecine très spécialisée. Mais il faut être attentif, car d'ici à cinq ans,



AIDE À LA DÉCISION

L'intelligence artificielle en appui

Avec la combinaison d'avancées majeures à la fois dans la santé, la génomique, les programmes d'intelligence artificielle et les technologies numériques de l'information, les médecins vont connaître des changements sans précédent ces prochaines années dans leur activité. Ils devront travailler avec des logiciels et des systèmes informatiques de plus en plus performants, capables de gérer et de se référer à des masses immenses de données.

Certains ont déjà fait leurs preuves. Un seul exemple? Le programme d'intelligence artificielle d'IBM, nommé Watson. Il semblerait déjà plus efficace pour diagnostiquer un cancer du poumon: en radiologie, l'ordinateur a pu détecter sur des clichés IRM des anomalies imperceptibles à l'œil humain. Et dans le cadre d'une recherche avec le New York Genome Center portant sur le glioblastome, un cancer malin très agressif du cerveau, le superordinateur cherche à aider les médecins à trouver, dans les bases de données génomiques et dans la littérature médicale, des références sur les mutations identifiées chez leurs patients. ■ GHISLAINE BLOCH

Génomique, poule aux œufs d'or ou panier percé?

ÉCONOMIE Des économies liées à la prévention d'un côté, des médicaments personnalisés plus chers de l'autre. Combien va coûter la médecine génomique?

La révolution de la génomique qui couve soulève un certain nombre d'interrogations concernant les coûts de la santé. Combien va coûter cette nouvelle médecine, et qui va la payer? A l'heure où la plupart des systèmes de santé sont sous pression, la question mérite d'être posée. Avec des analyses ADN de plus en plus rapides et de moins en moins onéreuses, la médecine génomique se place résolument dans la médecine préventive. Une prévention synonyme, en principe, d'économies. Pouvoir détecter la présence de maladies rares chez des nouveau-nés permet ainsi une bien meilleure prise en charge médicale, et évite des dizaines

d'examens médicaux aussi inutiles que coûteux.

«La médecine génomique promet des diagnostics plus fiables qui laissent présager qu'on pourra intervenir tôt pour mieux prévenir des maladies et donc, sur le long terme, mieux contrôler les dépenses», espère Murielle Bochud, responsable de la Division des maladies chroniques à l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive à Lausanne. Vincent Mooser, directeur de la Biobanque institutionnelle de Lausanne, en a même une idée chiffrée: «Un franc investi dans la prévention équivaut à environ 40 francs économisés dans les traitements.»

Enoncé de la sorte, cela paraît évident. Pourtant, passer d'une médecine curative à une médecine préventive n'est pas une mince affaire, c'est même «un changement de paradigme» à opérer,

estime le spécialiste pour qui les montants aujourd'hui consentisen Suisse dans la prévention sont «ridiculement bas».

Mais la médecine génomique ne se résume pas à de la simple prévention. Pour la plupart des patients chez qui des pronostics défavorables seront découverts, les tests de dépistage ne sont rien d'autre qu'une première étape dans un long parcours de soins, dont personne ne peut prédire le montant final. «Nous allons assister à des évolutions technologiques majeures, avec des traitements de plus en plus personnalisés qui seront probablement plus chers que les thérapies moins personnalisées», dit Murielle Bochud.

Aujourd'hui, 88% des personnes interrogées se disent prêtes à accepter des tests qui pourraient prédire la probabilité de développer diverses maladies (Alzheimer,

arthrose, etc.), selon une étude publiée dans la revue *Health Economics*.

Cet engouement fait craindre que les patients, trouvant toujours plus d'indices relatifs à telle ou telle maladie, exigeront fatalement plus de soins quand bien même la plupart de leurs variants génétiques n'auraient aucun impact sur leur santé. Un surdiagnostic assorti

d'une surmédicalisation: c'est le scénario du pire pour tout système de santé.

La médecine génomique est donc un outil puissant qu'il conviendra d'utiliser à bon escient, selon tous les experts contactés. «La plupart des déterminants des coûts de la santé sont liés au contexte socio-économique et ne sont pas liés à l'hôpital», explique Murielle Bochud. La génétique a ses limites: il n'y a pas besoin de séquencer un génome d'un patient pour lui dire qu'il devrait faire un peu de sport et se nourrir plus sainement.

«Tout l'enjeu, c'est de développer une médecine de précision à un coût supportable pour la société», insiste la spécialiste. Ce qui repose aussi sur les assurances maladie. Dans une prise de position publiée en 2014, Helsana – sollicitée par le *Temps* mais qui n'a pas souhaité répondre à nos questions – mani-

festait son intérêt pour la médecine de précision, notamment en imaginant «de nouveaux modèles de rétribution [où] seuls seront encore payés les aspects garantissant le succès du traitement». Personnalisation oblige, l'assureur craint en outre «des conséquences sur les coûts d'exploitation de l'assurance maladie et donc sur les primes». Là encore, le système sera chamboulé et la facture finale reste mystérieuse.

Personne ne sait aujourd'hui où se situera le curseur entre les économies liées à la prévention et les dépenses engendrées par les nouveaux traitements. Un assureur a posé la question à plus de 1000 médecins américains en 2012. Plus de la moitié se sont dits convaincus que les coûts de santé allaient augmenter. Et seulement un sur cinq qu'ils allaient, au contraire, baisser. ■ FABIEN GOUBET

40 CHF

C'est le montant économisé dans les traitements pour chaque franc dépensé dans le secteur de la prévention.

1975 A Asilomar (Californie), 150 chercheurs s'accordent sur un moratoire concernant les manipulations génétiques.

1990 L'Américain Michael Blaese applique la thérapie génique à une fille de 4 ans atteinte de déficit immunitaire: premier succès.

2003 Achèvement du premier séquençage complet du génome humain, formé de 3 milliards de bases, ou nucléotides (A, C, T ou G).

2014 Des chercheurs américains enrichissent l'ADN, formé de quatre bases (A, C, T, G), de 2 bases artificielles, en «détournant» une bactérie.

IN VIVO / CHUV

Comment établir la médecine de précision

INFRASTRUCTURES La révolution de la médecine personnalisée ne portera ses fruits que si elle peut s'inscrire dans un cadre socio-politico-économique à (re)définir, et avec des financements adéquats. La Suisse lance un vaste réseau pour se placer au niveau international

OLIVIER DESSIBOURG

«Si nous voulons exploiter le potentiel de la «santé personnalisée» en Suisse, nous devons unir nos forces pour relever ces défis!» Dans le dernier bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM), son président Peter Meier-Abt pose clairement le défi qui se dresse devant les acteurs de la santé helvétiques. Et ce qui vaut pour la Suisse – l'union, quand ce n'est pas la taille, fait la force – s'applique aussi à l'étranger: de l'European Alliance for Personalized Medicine de l'UE à l'initiative Precision medicine lancée en 2015 aux Etats-Unis, en passant par le Nordic Biobank Network des pays scandinaves, partout l'on s'active pour investir au mieux ce nouveau champ.

En janvier 2016, le Secrétariat d'Etat à la Formation, à la recherche et à l'innovation (Sefri) a approuvé le concept d'implémentation du Swiss Personalized Health Network (SPHN), dont la structure devrait être opérationnelle d'ici à la fin de l'année. Son objectif? «Valoriser le potentiel de données de santé biologiques personnelles, comparables dans tout le pays, au profit de la gestion individuelle de la santé et de la maladie ainsi que de la recherche», détaille Peter Meier-Abt. Comment construire un tel réseau? Dans quel «écosystème» socio-politico-économique peut-il se développer? Les paramètres sont complexes.

Prérogatives cantonales

L'initiative SPHN ne part pas de rien, puisqu'elle se base sur deux projets régionaux. D'un côté, le Lemanic Center for Personalized Health, qui regroupe les Universités de Genève, Lausanne et Berne, l'EPFL, les hôpitaux universitaires vaudois, genevois et bernois, ainsi que l'Institut suisse de bio-informatique SIB. De l'autre, un pôle zuricho-bâlois. «Le premier cluster se consacrerait plutôt aux aspects liés aux données génétiques, aux biobanques et à l'épidémiologie, tandis que le second se focaliserait sur d'autres aspects, plus en aval de la génomique, du fonctionnement de l'organisme (transcriptome, protéome, métabolome)», explique Jürg Schifferli, professeur de biomédecine à l'Hôpital universitaire de Bâle. A terme pourront être intégrés des hôpitaux régionaux, des cabinets ou des registres de maladies.

Dans cette démarche de mise en commun des ressources et des savoirs, le défi le plus important, reconnu par tous, est l'impérieuse nécessité de rendre toutes ces données «interopérables», ou de développer une «ontologie commune». Plus simplement dit, il s'agit «d'harmoniser la sémantique des différents types de données sur l'ensemble du territoire suisse afin de favoriser leur échange entre institutions», dit



Nicole Schaad, cheffe de l'unité Recherche au Sefri. «C'est loin d'être une sinécure, dit Didier Trono, ancien doyen des sciences de la vie à l'EPFL et cheville ouvrière du projet lémanique. Quantifier un taux d'hémoglobine dans le sang est facile. Décirer, partout de la même manière, des symptômes l'est moins. Autre exemple: il n'existe pas de registre de cancer national...»

«En Suisse, chaque canton a ses prérogatives en matière de santé et de traitement des données médicales. Cela ne simplifie pas les choses», admet Nicole Schaad. Et d'indiquer que la première phase du projet, entre 2017 et 2020, devrait ainsi être soutenue à hauteur de 70 millions de francs (encore soumis à l'approbation du parlement fédéral) «en priorité justement pour créer des infrastructures visant à rendre compatibles ces données cliniques et biologiques pour la recherche». Cela sous la forme de Clinical Data Repositories, des

répertoires unifiés au niveau national qui dépassent le cadre des seuls dossiers électroniques du patient, dédiés eux surtout à la description de leur prise en charge.

Des grands projets qui font débat

Mais les ambitions du SPHN ne s'arrêtent pas là, puisque le réseau veut intégrer des projets transversaux de récolte de données, telle la plateforme Swiss Biobanking, lancée en décembre 2015, ou le futur Human Biomonitoring Project. La première entité vise à coordonner les biobanques existant dans le pays. Son instigateur, Vincent Mooser, responsable de la Biobanque institutionnelle de Lausanne, voit même plus loin: «Il faudrait créer une biobanque suisse, afin d'avoir un nombre assez grand de patients, comme ce qui se fait au Royaume-Uni», où UK Biobank inclut 500 000 personnes.

Le chercheur du CHUV et de l'UNIL accueille aussi avec enthousiasme le second projet précité, qui vient d'être adoubé par le Département fédéral de l'intérieur. «Un but de la médecine personnalisée est la prévention et l'action avant l'apparition de pathologies, confirme par courriel Katrin Holenstein, porte-parole de l'Office fédéral de la santé publique. Dans cette optique, la récolte de données de santé à grande échelle est centrale. L'OFSP aimerait mettre sur pied une étude nationale de biomonitoring couplé à des données de santé, sans mettre

«Avec des coûts astronomiques, les retours sur investissement risquent d'être hypothétiques»

DIDIER TRONO, GÉNÉTICIEN À L'EPFL

le focus sur la génétique. Ces données permettront peut-être de mettre en évidence des comportements ou des expositions ayant de potentielles implications sur l'état de santé de la population, [...] en s'intéressant aux adultes sains, soit les malades de demain.»

Ces deux grands projets ne convainquent pas tout le monde, laissant dubitatifs autant Jürg Schifferli que Didier Trono. «Avant de créer une cohorte nationale, avise le premier, il faudrait mieux utiliser les cohortes existantes, petites mais d'excellente qualité, telle Sapaldia, qui a suivi la santé respiratoire de milliers d'adultes. Mieux vaut construire en partant petit que de voir trop grand. Car des erreurs commises dans de larges cohortes sont difficilement corrigables ensuite.» Didier Trono abonde, à

propos d'une éventuelle biobanque nationale: «Une stratégie *bottom up* (par le bas) serait plus réaliste qu'une action *top down*. Avec des coûts astronomiques, les retours sur investissement risquent d'être hypothétiques. On ne pourra pas séquençer génétiquement tout le monde. Plutôt que de telles infrastructures, il faut soutenir davantage la recherche collaborative, en dotant mieux le Fonds national suisse pour des projets.»

Informier le public à tout prix

«Les cohortes existantes, même toutes additionnées, sont trop peu représentatives; il faut changer d'échelle, pour être compétitif sur le plan international», rétorque Vincent Mooser. Avant d'admettre un autre point qui fait l'unanimité: «Les financements actuellement prévus sur quatre ans sont largement insuffisants. Il faudra davantage, ou trouver d'autres systèmes créatifs de financements.» Auprès notamment des philanthropes ou des milieux industriels: «Les assurances, qui ont intérêt à ce que la médecine devienne plus préventive, pourraient investir, après bien sûr qu'on se soit assuré qu'elles n'aient aucunement accès à des données personnalisées. Aux Etats-Unis, les plus grandes biobanques sont en mains d'assurances.»

Ce d'autant qu'il s'agira d'assurer aussi d'autres rouages essentiels pour profiter pleinement du SPHN, et de la médecine de précision en général. D'abord, garantir une bonne gouvernance afin d'aplanir les clivages cantonaux, par le biais d'organes faïtiers non politiques; l'ASSM et son président ont proposé leurs bons offices. Puis encourager la recherche, «tant nous avons par exemple besoin de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic personnalisé et le suivi de l'efficacité des interventions préventives ou thérapeutiques», dit Vincent Mooser. Ensuite, former les médecins à ce domaine émergent. «S'occuper des impacts éthiques, légaux et sociétaux», complète Denis Hochstrasser, chef du département de médecine génétique et de laboratoire aux Hôpitaux universitaires de Genève, et coresponsable du projet lémanique, qui se réjouit de voir aussi des fondations, telles que la Fondation Leenaards, vouloir prendre ce volet en charge. Surtout, enfin, informer largement le public: «La médecine de précision ne deviendra un projet de société que lorsque les gens participeront aux cohortes ou aux biobanques», dit Didier Trono.

Le généticien estime néanmoins que «la Suisse, et notamment l'Arc lémanique, sont l'un des meilleurs endroits du monde pour mener une telle expérience, car notre système de santé n'est ni trop libéral, ni trop socialisé». Le SPHN offre à cet égard «une chance unique et des perspectives d'avenir», conclut Peter Meier-Abt. ■

L'AVIS DE NOTRE PARTENAIRE

«L'individu doit bénéficier de ces percées dans le respect des droits fondamentaux»



DR KARIM BOUBAKER
MÉDECIN CANTONAL
VAUDOIS

Protéger l'individu lorsqu'il fait appel au système de santé: tel est le rôle du médecin cantonal, selon lui

Ily a encore quelques années, nos professeurs de médecine nous enseignaient, non sans orgueil agrémenté d'un brin d'aversion, que nos ancêtres d'un passé assez proche identifiaient les patients souffrant de diabète en goûtant quelques millilitres de leurs urines «sucrées». Nous nous félicitons alors d'appartenir à la génération des médecins qui bénéficieraient des développements technologiques qui nous permettraient de

mieux connaître nos patients sans avoir à répliquer certains «gestes ancestraux».

Nos attentes d'étudiants ont été exaucées bien au-delà des espoirs initiaux, car la recherche a permis l'apparition d'une multitude de techniques de diagnostic mais aussi de traitements très performants. Ce que nous n'avions pas envisagé, c'était l'ampleur, la rapidité et la portée de ces développements, ni leur capacité à devenir peut-être un jour des outils de prédiction, voire de diagnostic, à des niveaux populationnels. On évoque ici le séquençage complet du génome humain.

Au Moyen Age, prédire signifiait fréquemment pour les médecins la promesse d'une fin douloureuse. Cette fois, le message se veut différent, mais pas encore complètement rodé. Anticiper pour mieux soigner? Savoir pour mieux se

préparer et agir en conséquence? La notion d'évaluation des risques prend tout son sens si l'on pense à la manière dont seront déterminés les choix des patients ou «potentiels» patients, avec un impact certain sur la relation avec les professionnels de la santé. Les défis sont multiples et majeurs.

Un des sens profonds de la fonction de médecin cantonal est de protéger l'individu lorsqu'il fait appel au système de santé, de même que la société lorsqu'elle peut être mise en danger par celles et ceux qui en prennent soin. C'est à ce titre et conscients que ces nouvelles technologies sont essentielles pour la médecine et surtout le patient, que nous avons décidé en 2012, avec l'appui du conseiller d'Etat Pierre-Yves Maillard, de nous pencher davantage sur ces questions. Le but était d'amorcer des discussions avec plusieurs

partenaires, en dehors du cadre strictement lié à la recherche. Comment accompagner la population, les médecins, les chercheurs vaudois, dans la compréhension du phénomène; quels types de garde-fous humains, sociaux, éthiques voire légaux

«Les patients, acteurs incontournables lorsque l'on évoque la médecine de précision, doivent être associés aux décisions à tous les niveaux»

éventuellement envisager tout en maintenant le dynamisme actuel? Il n'y a pas de réponses tranchées, c'est certain, mais il faut impérativement nourrir des réflexions pluridisciplinaires. La mise en place d'un Groupe d'experts sur la génétique humaine (GEGH) a permis de suivre les développements en cours pour en mesurer les opportunités et les risques, toujours avec ce questionnement sur la protection des individus. Cette approche aura déjà eu le mérite de favoriser le dialogue entre les institutions et ce dans une optique pluridisciplinaire.

Les patients étant eux-mêmes des acteurs incontournables lorsque l'on évoque ou planifie la future médecine prédictive ou médecine de précision, ils doivent être associés aux décisions à tous les niveaux, afin de garantir que cette médecine corresponde réel-

lement à leurs besoins. Plusieurs des enjeux essentiels les concernent directement, si l'on pense au traitement de données qui deviennent de plus en plus sensibles, au libre choix et à l'accès, peut-être un jour limité, à certaines ressources liées à ces nouvelles technologies.

Hippocrate nous rappelle quotidiennement par son serment nos devoirs de médecins, en proclamant «dans quelque maison que j'entre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur». Alors que la science vit des moments extraordinaires en termes de développements technologiques, il est nécessaire d'être attentif à ce que l'individu et la société puissent pleinement en bénéficier, dans le respect des droits fondamentaux et en se questionnant sur les objectifs. ■