

La médecine prédictive quinze ans après

> adsp n° 34

En 2001, la revue *Adsp* consacrait un dossier à la médecine prédictive et aux espoirs ou craintes qu'elle suscitait, sans toutefois surestimer l'impact potentiel en santé publique des nouvelles connaissances issues du génome. Pourtant la tendance était à la surévaluation de la valeur prédictive des tests, à la croyance dans la contribution majeure du patrimoine génétique à la survenue des maladies. Aujourd'hui la science a progressé, on parle moins de médecine prédictive, et plus de médecine de précision, de médecine personnalisée.

Ségolène Aymé

Département des applications de la recherche, Institut du cerveau et de la moelle épinière, hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris)

La médecine prédictive désigne les capacités nouvelles de la médecine, et notamment de la génétique, de prévoir les affections qui frapperont le patient. Cette expression avait été popularisée par le professeur Jacques Ruffié [1].

Cette perspective a beaucoup préoccupé le législateur français à l'occasion de l'examen des lois de bioéthique de 1994, suscité un certain intérêt de la part des compagnies d'assurance, mais surtout passionné les médias et le grand public à l'époque où un numéro d'*Adsp* (n° 34, mars 2001) lui était consacré. La relecture des articles de ce numéro rassure sur le sérieux de presque tous les auteurs, qui n'exprimaient pas d'enthousiasme sur l'impact potentiel en santé publique des nouvelles connaissances issues du génome, montraient l'importance de la variabilité individuelle, de l'interaction gène-environnement et des limites des possibilités de changement de comportements liés à la culture, aux modes de vie, et aux ajustements psychologiques. Certains articles n'ont pas pris une ride. D'autres pourraient être écrits à l'identique, avec juste quelques changements d'exemples ou de chiffres. Seules les prédictions de l'article sur le diagnostic préimplantatoire n'ont pas été confirmées avec le temps, mais c'étaient des prédictions auxquelles peu de praticiens en génétique adhéraient déjà à l'époque.

Pourtant tout a changé car la science a progressé, modifiant notre vision du vivant, du normal et du pathologique pour ce qui est du génome. La croyance dans

le déterminisme génétique a diminué. Les pratiques médicales ont peu changé, en dehors de l'irruption du séquençage pour l'approche diagnostique. Les dangers de l'utilisation en médecine des données de la génomique ont suscité la réflexion collective pour définir les bonnes pratiques. Le vocabulaire a changé aussi. On parle moins de médecine prédictive, et plus de médecine de précision, de médecine personnalisée. Bref les illusions, pour ceux qui en ont eu, se sont dissipées et les fantasmes se sont déplacés vers le séquençage à grande échelle. Ce sont ces évolutions qui vont être maintenant présentées.

Notre vision du normal et du pathologique est différente

« Il n'est pas douteux que la génomique, c'est-à-dire l'utilisation des techniques issues du déchiffrement du génome, autorisera de prodigieuses avancées. Pour autant, le génome, tel qu'il est connu, n'est encore qu'une ébauche, sinon un brouillon, et cette ébauche ne rend pas obsolète l'ensemble des données de la génétique et de la biologie traditionnelles. » Cette citation de l'article du professeur Frézal¹ écrit il y a quinze ans, donne le ton. Il avait raison de penser que les développements technologiques allaient nous permettre de comprendre la machinerie intime du vivant. Ce qu'il ne pouvait anticiper, c'est à quel point sa complexité rendrait difficile l'utilisation des nouvelles connaissances. Le

1. Dans son article publié dans le dossier « Médecine prédictive : mythe et réalité », *Adsp*, n° 34.

professeur Frézal s'interrogeait encore sur l'organisation du génome : « *La première question consiste à savoir si la répartition des gènes sur les chromosomes obéit à un principe d'organisation. La réponse à cette question a longtemps paru négative et reste ambiguë.* » La réponse n'est plus ambiguë. Il y a une organisation du génome, des interactions spatiales, des outils d'évolution permanente du code pour permettre l'adaptation, une modulation de l'expression des gènes en réponse à l'environnement mais aussi liée à l'histoire transgénérationnelle, là aussi pour s'adapter, un rôle considérable joué par les protéines qui entourent la molécule d'ADN... Contrairement à la présentation faite au grand public, le code génétique n'est pas comparable à un programme informatique avec une instruction-une opération. Le professeur Frézal rappelait très justement que les trois gènes des neurexines, des protéines qui interviennent dans l'établissement des connexions (synapses) entre les cellules nerveuses, fabriquent un millier de protéines différentes ! On sait maintenant que des transcriptions massives d'ADN en ARN ont lieu sans que cela ne donne lieu à la production de protéines. Ces ARN ont donc d'autres fonctions. La vision qu'on avait était réductionniste, simpliste pour tout dire. L'unité à considérer n'est plus le gène, mais la cellule dans un système biologique. Les parties élémentaires ne commandent pas le tout. Il semble même que l'expression des gènes pourrait être aléatoire, produisant une variété de protéines ensuite sélectionnées par la cellule en fonction des besoins.

Mais ce qui a le plus changé en quinze ans, c'est la notion de variants génétiques. Jusqu'à récemment, on parlait de mutations pour désigner les changements brusques et définitifs du code génétique, et le mot mutation faisait référence à un état anormal, associé à un dysfonctionnement par mauvaise conformation de la protéine fabriquée. Jusqu'à ce qu'on commence à séquencer d'autres personnes que celles malades et à découvrir que nombre de changements considérés comme pathologiques se retrouvent aussi chez des personnes bien portantes. Il était connu que la diversité des populations était sous-tendue par la diversité génétique mais il y avait une séparation qui paraissait nette entre normal et pathologique. Ce n'est plus le cas. Un article récemment paru [2] montre qu'il y a un variant toutes les 8 paires de bases, que plus de 2000 gènes où des mutations devraient causer des pertes de fonction n'ont jamais été associés à des maladies, que des mutations de 183 gènes considérées comme causant des maladies génétiques se trouvent être très fréquentes en population générale. Cerise sur le gâteau, pour 60 % des maladies considérées comme d'origine génétique, le séquençage intégral du génome ne détecte aucune anomalie qui peut être considérée comme causale, démontrant ainsi que les espoirs mis dans le séquençage sont à tempérer, même pour le diagnostic des maladies génétiques, un grand nombre de maladies ayant une cause non liée à la séquence. Ces espoirs sont *a fortiori* à tempérer pour l'usage en médecine prédictive. Le défi est maintenant de construire nos connaissances sur la fréquence des

variants dans chaque population et de documenter leur effet observé, pour pouvoir être capables d'interpréter correctement les données de séquençage. Cela requiert un effort international et n'aboutira que partiellement et lentement.

Le troisième grand changement est lié à l'accumulation d'évidences montrant que la recherche des bases génétiques des maladies communes par les grandes études d'associations ne donne aucun résultat pertinent. Les gènes liés à ces maladies jouent un rôle marginal car ils ne sont qu'un des maillons d'un système biologique complexe en interaction avec de multiples autres facteurs. Des milliards ont été engloutis dans ces recherches, au détriment de la recherche sur la biologie des systèmes.

Les pratiques médicales ont peu changé

Si les connaissances ont évolué, les besoins des utilisateurs des services de génétique sont restés les mêmes, sans que la diffusion de la médecine génomique à toutes les spécialités médicales se fasse avec l'ampleur prédite. Aujourd'hui comme hier, le recours aux tests génétiques concerne essentiellement le diagnostic de maladies potentiellement génétiques, auquel s'ajoute une petite activité de diagnostic présymptomatique de maladies génétiques et d'identification de facteurs de risque génétique ayant un impact soit sur la santé (facteurs de prédisposition, voire de susceptibilité), soit sur la prise en charge thérapeutique de la personne (pharmacogénétique). Ce qui a changé en quinze ans, c'est l'approche technologique, avec l'utilisation des séquenceurs de nouvelles générations (NGS).

En pratique, les laboratoires testaient les gènes les uns après les autres avant l'arrivée de cette technologie, alors qu'une même maladie pouvait être liée à plusieurs dizaines de gènes différents et qu'un même gène pouvait être à l'origine de plusieurs maladies, selon la nature des mutations en cause. Avec la technologie NGS, les laboratoires développent des panels de tous les gènes liés à un groupe de pathologies. Un panel est donc un ensemble de gènes testés pour une indication. En 2015, une minorité seulement des examens a été réalisée sous forme de panel, mais cela devrait fortement augmenter dans les années à venir.

Nous avons une très bonne connaissance de la consommation de tests génétiques grâce aux rapports annuels médicaux et scientifiques de l'Agence de la biomédecine (ABM) [3]. Ces rapports d'activité de génétique postnatale sont uniques au monde. Ils permettent de suivre l'évolution des pratiques, du moins concernant l'utilisation des laboratoires français, sachant que des prescripteurs utilisent des laboratoires étrangers pour leur activité d'identification de susceptibilités génétiques.

En 2015, près de 400 000 examens de génétique moléculaire ont été réalisés en France. Au final un peu moins de 380 000 personnes ont bénéficié d'un examen de génétique (plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même personne). Ce qui a le plus évolué, c'est l'offre de tests, tant du point de vue du nombre des maladies testables que du point de vue des techniques utilisées.

Les laboratoires français ont réalisé des examens diagnostiques pour 1 490 maladies différentes, qui sont presque toutes des maladies rares. La liste des 50 examens les plus réalisés montre la présence de plusieurs maladies pour lesquelles les gènes impliqués sont des gènes de susceptibilité dont l'intérêt de l'exploration génétique n'est pas établi formellement (thrombophilie non rares, hémochromatose, spondylarthrite ankylosante). Une évaluation de ces examens serait légitime, d'autant que la consommation de ces tests est en constante augmentation. En 2015, 80 laboratoires avaient réalisé des analyses NGS. Cette augmentation montre la montée en puissance de cette technologie. Cette évolution des pratiques nécessite que l'on s'assure du maintien de l'exercice en réseau des laboratoires, qui ne pourront pas développer individuellement l'expertise nécessaire à l'interprétation des résultats obtenus sur l'ensemble d'un génome.

Le diagnostic des prédispositions génétiques à certaines formes de cancers est inscrit depuis 2003 au sein des trois plans cancer successifs. Il est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique, qui comprend des sites de consultation et des laboratoires. Le dispositif a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer afin de leur proposer des mesures de suivi et de prévention, et d'étendre le dépistage de la prédisposition à d'autres membres de la famille (dépistage en cascade).

En dehors de la problématique des cancers héréditaires, les premiers articles sur l'impact de la connaissance de surrisque lié à des variants génétiques, sur le comportement de prévention préconisé, montrent que les individus concernés ne changent pas ou très peu leurs comportements [4]. Ce résultat est cohérent avec l'ensemble du savoir sur les changements de mode de vie préconisés pour rester en bonne santé.

Les 400 000 examens de génétique moléculaire réalisés incluaient près de 20 000 examens de pharmacogénétique (5 %). La pharmacogénétique est l'étude du lien entre certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu et la réponse de l'organisme à un ou plusieurs médicaments. C'est une pratique qui a pour but d'adapter la prescription. Certains la considèrent comme faisant partie de la médecine prédictive, d'autres non car elle s'applique à des personnes déjà malades. En 2015, 18 777 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique et 47 laboratoires ont déclaré avoir réalisé 28 types de tests. Une augmentation continue du nombre d'examen de pharmacogénétique est observée ces dernières années. Les examens « toxicité de l'abacavir » sont les plus réalisés. Dans ce domaine aussi, on n'observe pas d'explosion des indications potentielles, les tests génétiques, compagnons de thérapies, étant confinés aux traitements potentiellement hautement toxiques ou dont l'efficacité dépend d'un variant génétique.

L'article concernant le diagnostic préimplantatoire (DPI), écrit il y a quinze ans, prévoyait une explosion de la demande de DPI et se concluait ainsi : « Fermer les yeux sur l'évolution prévisible du diagnostic génétique

préimplantatoire relève pour le moins de l'inconscience, souvent de l'irresponsabilité, parfois de la délinquance. » Les chiffres fournis par l'Agence de la biomédecine [3] démentent cette prédiction. La demande reste confinée aux situations de risque très élevé de transmission d'une maladie sévère, et est très éloignée du concept de dérive vers l'enfant parfait. La liste des maladies concernées par un DPI est disponible dans le rapport de l'ABM. Les demandes examinées augmentent lentement et régulièrement, en lien avec l'élargissement de l'offre de maladies testables, au nombre de 202 pour les maladies identifiables par la biologie moléculaire. La proportion de demandes acceptées sur les demandes examinées est de 80 %. C'est un secteur où les délais d'attente sont longs car il n'y a que cinq centres de DPI en France, et chaque demande induit la mise au point d'une approche spécifique. C'est de la médecine de haute précision, consommatrice de ressources, mais qui répond à la détresse d'environ 600 couples par an et leur permet de donner naissance à des enfants normaux alors que beaucoup auraient renoncé à avoir des enfants sans ce service.

Les bonnes pratiques sont maintenant définies et structurées

Il y a quinze ans, seules les lois de bioéthique de 1994 donnaient un cadre à l'activité de génétique en médecine. Nous étions le seul pays au monde à avoir eu cette approche. Traditionnellement, en médecine, ce sont les sociétés savantes qui ouvrent la voie de la définition des bonnes pratiques, suivies ou non par des instances de régulation ayant autorité sur les pratiques.

Dans le domaine de la médecine prédictive, des recommandations de bonnes pratiques ont été publiées par l'ABM et la Haute Autorité de santé (HAS) en 2013 [5]. Elles viennent compléter l'ensemble du dispositif juridique existant et s'appuient sur d'autres recommandations d'experts, telles que celles de l'OCDE, d'Eurogentest, le protocole additionnel sur les tests génétiques de la convention d'Oviedo ou encore les bonnes pratiques professionnelles publiées dans des journaux scientifiques.

Ces recommandations insistent sur le fait que l'individu doit rester au centre des préoccupations des prescripteurs. Les tests génétiques ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique avérée, et qu'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu'un test soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation.

Le texte souligne que l'exercice de la prédiction basée sur les tests génétiques est une activité qui doit être protocolisée et qu'elle est réservée à des équipes entraînées : « *La prescription d'un examen génétique susceptible d'annoncer la survenue d'une maladie grave chez un sujet asymptomatique, sans option de traitement ou de prévention ou avec des possibilités de traitement et prévention limitées doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques en raison des conséquences*

RÉFÉRENCES

1. Jacques Ruffié. *Naissance de la médecine prédictive*. Éditions Odile Jacob, 1993.
2. Lek M., Karczewski K. J., Minikel E. V., Samocha K. E., Banks E., Fennell T., et al. Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*, 2016, 18 août, 536 (7616) : 285-91.
3. Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique 2015.
4. Gray S. W., Gollust S. E., Carere D. A., Chen C. A., Cronin A., Kalia S. S., Rana H. Q., Ruffin M. T. 4th, Wang C., Roberts J. S., Green R. C. Personal genomic testing for cancer risk : results from the impact of personal genomics study. *J Clin Oncol*, 2017, 20 février, 35 (6) : 636-644.
5. HAS-ABM. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal). Document HAS-ABM mis en ligne le 20 février 2013.
6. Aviesan. Plan France médecine génomique 2025.

potentiellement délétères d'une information incomplète ou mal comprise. Cette équipe doit valider la bonne préparation de la personne à la réalisation du test. » Ces recommandations étaient en germe il y a quinze ans car ce type d'organisation était celui des centres pionniers, comme celui dédié à la maladie de Huntington à la Pitié-Salpêtrière, mais n'étaient pas promues officiellement.

Le document HAS-ABM est aussi très explicite sur l'usage des variants génétiques en médecine prédictive : *« De nombreux variants génétiques actuellement identifiés ne contribuent que faiblement à modifier le risque de développer une maladie. La validité et l'utilité cliniques de la recherche de ces variants doivent avoir fait l'objet d'études et être reconnues au moins par plusieurs publications dans des revues à comité de lecture ou des recommandations professionnelles, avant d'être utilisés. »* Ces recommandations de bon sens vont à l'encontre des pratiques récentes qui privilégient le transfert rapide des résultats de la science vers la clinique, sans passer par l'étape de validation, une tendance qui doit être rectifiée pour respecter le *primum non nocere*.

Les mots-clés à la mode ont évolué

Les médias parlent moins souvent de médecine prédictive qu'il y a quinze ans, et plus souvent de médecine de précision ou de médecine personnalisée, avec des glissements sémantiques qui permettent à chacun de mettre des contenus différents derrière ces concepts. Le pouvoir du déterminisme génétique est donc en déclin dans la représentation collective, ce qui est une bonne chose.

La médecine prédictive est définie comme la médecine basée sur la capacité de prévoir les affections qui frapperont le patient, dans une perspective de prévention ou de choix de vie. Elle suppose donc des méthodes permettant la prédiction... qui n'existent pas. Seule une prédiction probabiliste est possible (transposition du risque populationnel en risque individuel), ce qui la rend peu opérationnelle. La génomique a été longtemps considérée comme un déterminant de précision, qui n'a pas résisté à l'épreuve des faits, sauf pour les maladies entièrement génétiquement déterminées, les maladies mendéliennes, toutes rares. Il ne faudrait plus parler de médecine prédictive mais de diagnostic présymptomatique, une classe d'activités qui va croître pour les maladies dégénératives grâce au développement d'autres branches de la biologie et grâce à l'imagerie.

La médecine de précision est la médecine qui permet d'adapter le traitement aux caractéristiques d'un patient. C'est une pratique qui va de soi, mais le mot « précision » fait référence à une connaissance pointue, décisive. Là encore l'information pointue, décisive, vient de l'analyse du génome, le plus souvent le génome de la tumeur, car ce concept est surtout utilisé en oncologie. Une nouvelle fois, un grand pouvoir est attribué à la génomique, alors que déjà les premiers travaux d'évaluation de l'apport de cette approche montrent que l'amélioration de la performance thérapeutique est limitée. La médecine de précision entame son déclin.

La médecine personnalisée a plusieurs définitions, mais dans le contexte qui nous intéresse, une des définitions de Wikipedia est pertinente : *« Une médecine construite sur une caractérisation fine du patient, notamment basée sur l'analyse moléculaire et les signatures génétiques, afin d'être plus prédictive, d'optimiser les chances de guérison, d'efficacité des médicaments et d'améliorer la gestion de la maladie en identifiant mieux les prédispositions à une maladie d'un patient, aux éventuels effets secondaires d'un traitement, etc. Dans ce cas, elle se veut aussi être une médecine de précision. C'est de la médecine stratifiée. »* Donc, pour certains, « médecine personnalisée » peut se réduire à « médecine de précision », de même que la notion de « personnalisé » n'est déjà plus si personnelle car en fait il s'agit de stratification. Il est donc nécessaire de ne plus utiliser des mots-valises en milieu professionnel pour que l'on comprenne de quoi on parle.

Conclusion

Il y a quinze ans, la tendance était à la surestimation de la valeur prédictive des tests, à la croyance dans la contribution majeure du patrimoine génétique à la survenue de presque toutes les maladies. Les avancées de la science ont complexifié le paysage et diminué l'attraction/répulsion que suscitait la médecine prédictive. La médecine n'est pas devenue prédictive et ne le deviendra jamais. Pourtant, un rapport récent semble dire le contraire : le rapport de l'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) pour le Plan France médecine génomique 2025 [6]. Son introduction stipule que *« la médecine génomique révolutionne le parcours de soin, et donc l'organisation de la santé publique (sic). Un nombre important de patients affectés par des maladies rares ou des cancers bénéficieront, grâce au séquençage en routine de leur génome, d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée; le champ des maladies plus fréquentes (métaboliques, cardiovasculaires, neurologiques...) fait déjà l'objet d'avancées majeures liées à l'analyse du génome au-delà des gènes de susceptibilité habituels (sic). Progressivement et par extension à de nouvelles indications cliniquement validées, c'est l'ensemble des patients qui pourront à leur tour bénéficier d'une meilleure prise en charge. »* Ces affirmations étant étonnantes, l'explication de cet enthousiasme, que rien n'étaye, servira de conclusion à ce commentaire sur l'évolution du champ de la médecine prédictive. Les innovations technologiques suscitent toujours l'enthousiasme des esprits curieux et entreprenants que sont les chercheurs, car elles ouvrent de nouvelles possibilités d'exploration du vivant, un objet d'étude inépuisable et fascinant. Le séquençage à grande échelle fait partie de cette catégorie d'innovation de rupture. Il va contribuer à l'avancée des connaissances. Il va améliorer les performances diagnostiques pour les maladies rares et le cancer, comme le dit très bien le rapport de l'Aviesan. Les retombées en santé publique vont s'arrêter à ces domaines. Résultats de la prédiction dans quinze ans. ■