



DOSSIER DE PRESSE



5 décembre 2018

TECHNOLOGIES DE LA GENOMIQUE POUR LA MEDECINE PERSONNALISEE

Centre national de recherche en génomique humaine

PHOTO DE COUVERTURE : © [HTTPS://PIXABAY.COM/FR/PUZZLE-ADN-RECHERCHE-G%C3%A9N%C3%A9TIQUE-2500333/](https://pixabay.com/fr/puzzle-adn-recherche-g%C3%A9n%C3%A9tique-2500333/)

TABLE DES MATIERES

La personnalisation de la prise en charge médicale grâce à la génomique	4
Les enjeux de la médecine génomique personnalisée	5
les trois piliers technologiques de la médecine du futur	6
Les travaux du CEA en génomique	7
Deux études du Plan France Médecine génomique 2025	9
Le Plan France médecine génomique 2025	12
La génomique, objet d'une compétition internationale	13
Médecine personnalisée : l'institut François Jacob du CEA impliqué dans deux résultats en thérapie génique.....	14
Clefs CEA : La médecine du futur (à paraître début 2019)	16
Biographies des intervenants	18
Glossaire	19
Annexe : Le Centre national de recherche en génomique humaine (CNRGH).....	21
Annexe : L'essentiel sur l'ADN	23
Annexe : L'essentiel sur la médecine génomique	25
Pour aller plus loin sur le web	26

*NB : Les mots porteurs d'un signe * sont définis dans le glossaire.*

LA PERSONNALISATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICALE GRACE A LA GENOMIQUE

La démocratisation du séquençage* du génome* humain ouvre la voie à la médecine personnalisée, avec des traitements médicaux adaptés au profil génétique de chacun. Les premiers bénéficiaires de cette nouvelle médecine sont les patients atteints de maladies rares et de certains cancers.

IDENTIFIER LES GENES RESPONSABLES DE CERTAINES MALADIES

Pour mieux soigner les maladies, il est nécessaire de connaître leurs causes. Analyser l'ADN pour trouver les gènes qui en sont responsables permet des diagnostics et pronostics (prévision de l'évolution d'une maladie) plus sûrs.

En 2016, les gènes responsables de plus de la moitié des 7 275 maladies monogéniques* recensées ont été identifiés. Ces performances ont été rendues possibles grâce au perfectionnement en temps et coût du séquençage et du génotypage de l'ADN. Pour que cette identification soit pertinente, il est nécessaire de rassembler une importante base de données de génomes de personnes saines ou malades afin de séquencer, analyser et comparer les données.

ADAPTER LES TRAITEMENTS AUX GENES DES INDIVIDUS

Depuis peu, les médecins se rendent compte des limites de la démarche consistant à donner le même traitement à différents patients atteints d'une même maladie. Les taux de réponse aux traitements traditionnels varient entre 20 et 80 %. Les différences génétiques individuelles peuvent être plus ou moins responsables de l'efficacité des traitements.

MALADIES RARES : VERS LA FIN DE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

Pour les maladies rares répertoriées, le bénéfice de la génomique sera en premier lieu l'arrêt de l'errance diagnostique, puis l'identification des gènes à l'origine de la maladie. Leur identification pourrait alors permettre de développer de nouvelles pistes thérapeutiques.

CANCER : DES TRAITEMENTS PLUS CIBLES

Les cancers sont des pathologies pour lesquelles il est souvent possible de définir des thérapies ciblées en lien avec les altérations génétiques identifiées. Grâce à la génomique, les différents traitements possibles peuvent être testés sur les cellules tumorales du patient, cultivées *in vitro*. Séquencer l'ADN des cellules tumorales peut également permettre de trouver le traitement le plus efficace.

LES MALADIES RARES

Plus de 7 000 maladies rares sont décrites à ce jour, dont 80 % ont une origine génétique. Au sein de l'Union européenne, une maladie est dite rare lorsqu'elle affecte moins d'une personne sur 2 000. Ces maladies concernent 15 à 20 millions de personnes en Europe, dont près 4 millions en France.

La majorité de ces pathologies sont aussi dites « orphelines » parce que les populations concernées ne bénéficient pas de traitement.

Les maladies rares se caractérisent par une grande diversité de signes cliniques qui varient non seulement d'une maladie à l'autre mais également d'un patient à un autre atteint de la même maladie.

LES ENJEUX DE LA MEDECINE GENOMIQUE PERSONNALISEE

La médecine génomique suscite de nombreux espoirs. A court/moyen terme, elle révolutionnera la médecine en permettant au thérapeute d'établir les traitements ciblés directement sur le patrimoine génétique de chaque personne. A plus long terme, elle permettra également, en comprenant les mécanismes génétiques à l'origine des maladies monogéniques, de développer de nouvelles thérapies qui corrigent l'ADN pour soigner les cellules malades. Le développement de la médecine génomique personnalisée pose également de nombreuses questions pratiques et éthiques.

ENJEUX OPERATIONNELS : SEQUENÇAGE ADN A HAUT DEBIT, BIG DATA, CALCUL INTENSIF ET CYBER SECURITE

Pour fonctionner correctement, la médecine génomique nécessite un nombre important de séquençages d'ADN de personnes saines et malades. C'est uniquement par de larges études qu'il sera possible d'identifier les marqueurs génétiques qui permettront de proposer des traitements adaptés aux patients.

La seule compréhension du génome humain ne suffit pas. L'être humain est un écosystème constitué de son génome mais aussi du génome des bactéries qui le colonisent (son microbiote). Pour progresser dans la médecine génomique personnalisée, il faut également prendre en compte la métagénomique et l'épigénétique (mécanismes qui agissent sur l'expression de l'ADN). Là encore, l'analyse poussée des données d'un grand nombre de patients est nécessaire.

L'entrée de la génétique dans l'ère du big data requiert l'acquisition de supercalculateurs et d'algorithmes pour pouvoir traiter d'énormes bases de données.

La sécurité des données est un enjeu supplémentaire d'importance majeure si l'on cherche à constituer une importante base de données de génomes humains.

ENJEUX ETHIQUES : PREDISPOSITIONS A LA MALADIE

Les pratiques doivent être encadrées afin d'éviter certaines dérives comme le choix de gènes ou de gamètes lors de la procréation médicalement assistée, par exemple.

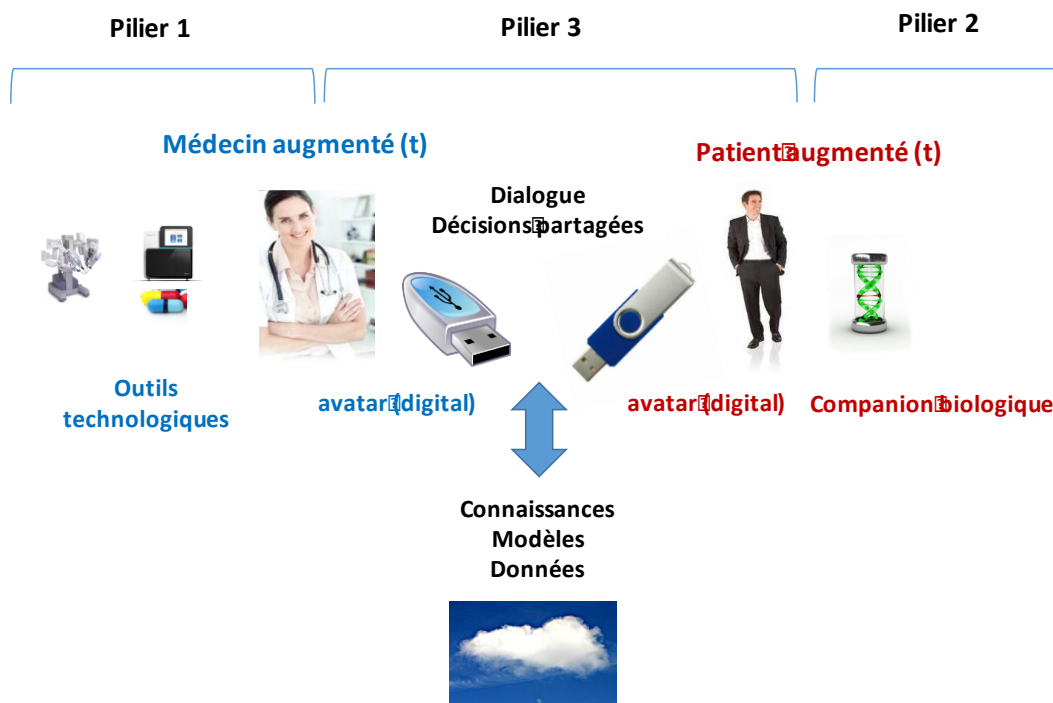
L'analyse de l'ADN permet de connaître les prédispositions génétiques d'un individu sur de nombreuses maladies. Mais on peut se demander s'il est préférable de vivre dans l'ignorance ou de connaître les risques de développer une maladie génétique ? Actuellement, en France, seuls des tests ciblés sur des gènes qui pourraient être responsables de maladies sont réalisés sur prescription médicale.

LES TROIS PILIERS TECHNOLOGIQUES DE LA MEDECINE DU FUTUR

La médecine du futur sera très fortement impactée par trois piliers technologiques, sources majeures de recherches et de développement économique :

- Le premier pilier est celui des approches multidisciplinaires de développement des dispositifs médicaux à usage diagnostique, thérapeutique ou mixte. Ils bénéficieront de la chimie, de la biologie de synthèse, de différents domaines de la physique dont l'électronique et la science des matériaux, de la robotique, des nanotechnologies et des sciences de l'information.
- Le deuxième pilier est celui du compagnon biologique regroupant tous les développements biotechnologiques personnalisés construits à partir d'éléments du corps du malade tels le développement d'organes sur puces ou encore la modification génétique de cellules à des fins de médecine de précision.
- Le dernier pilier, enfin, est numérique, intégrateur de la médecine du futur et bâtisseur d'un système de santé doté d'auto-apprentissage.

Médecine du Futur



LES TRAVAUX DU CEA EN GENOMIQUE

Basé à Evry, le Centre national de recherche en génomique humaine du CEA (CNRGH) participe à des programmes nationaux et européens tant sur le plan du développement technologique que pour l'étude des maladies. Il est impliqué dans la réalisation de projets ambitieux parmi lesquels le décryptage des causes génétiques des maladies rares, l'étude des bases génétiques de l'autisme ou encore les causes génétiques de la toxicité des traitements du cancer du sein.

Plus récemment, le CNRGH s'est engagé dans la production de données « patrimoniales » de la population française afin de fournir à la communauté scientifique les données de référence dont elle a besoin pour identifier les variations génétiques/génomiques à l'origine des maladies.

PARTICIPER AU DEPLOIEMENT DE LA MEDECINE GENOMIQUE EN FRANCE

Depuis fin 2018, le CNRGH héberge le centre de référence d'expertise et d'innovation (Crefix) du plan France Médecine génomique 2025. Ce centre a pour mission d'établir des standards (en particulier des protocoles expérimentaux normalisés de séquençage et de génotypages) et les références pour assurer la qualité et l'interopérabilité des plateformes de séquençage. Il doit aussi assurer une veille pour évaluer et déployer des innovations technologiques en collaboration avec des groupes académiques et industriels. Plus précisément, le Crefix est chargé de développer les procédures, les nouveaux outils et les technologies dans le contexte d'une standardisation des procédés et des protocoles, de transférer ces procédures et ces technologies à l'ensemble des plateformes de séquençage et d'assurer la formation des personnels opérant sur les plateformes et sur l'ensemble du parcours de soins. Localisé à Evry au CNRGH, le Crefix est dirigé par Jean-François Deleuze, directeur du CNRGH, adjoint A Viari (Inria). Le centre est placé sous la cotutelle du CEA, de l'Inria et de l'Inserm (convention signée le 11 octobre 2018).



Equipé de séquenceurs à très haut débit au plus haut standard industriel, le CNRGH accueille le Crefix (CEA/Inria/Inserm) chargé d'établir des standards et les références pour assurer la qualité et l'interopérabilité des plateformes de séquençage © CEA/F.Rhodes 2018

MIEUX DIAGNOSTIQUER LES MALADIES RARES

Le CEA-CNRGH collabore à de nombreux projets destinés à soigner les maladies rares. Des gènes sont été identifiés ce qui a permis l'établissement de diagnostics (arrêt de l'errance diagnostic pour certains patients).

Le centre produit annuellement des dizaines de génomes complets de familles atteintes de maladies rares en collaboration avec la Fondation maladies rares et œuvre l'ensemble des acteurs/filières maladies rares en France. Et en particulier, le CNRGH a une collaboration active avec l'Institut hospitalo-universitaire Imagine.

ÉVALUER L'INTERET DE LA GENOMIQUE POUR IDENTIFIER LES CAUSES DE MALADIES

Le CNRGH copilote le laboratoire d'excellence en génomique médicale dit « labex GENMED » avec le CEPH (Centre d'étude du polymorphisme humain) et l'Inserm. L'objectif de ce laboratoire est l'évaluation du potentiel des technologies de génomique (en biologie et bioinformatique) pour identifier les causes de maladies en prenant pour modèle les différentes pathologies (Alzheimer, autisme, cancer du sein, spondylarthrite ankylosante, thrombose veineuse profonde, cardiomyopathie dilatée et maladies rares).

DEBUSQUER L'ORIGINE GENETIQUE DE MALADIES RARES GRACE AUX FAMILLES FONDATRICES DU QUEBEC

La génétique va tirer profit de l'origine française de nombreuses familles québécoises. En étudiant leur patrimoine génomique, les chercheurs du CEA-CNRGH et de Génôme Québec espèrent identifier les variations responsables de certaines maladies rares. Ce défi, relevé par le Centre National de Recherche en Génomique Humaine du CEA, l'un des plus importants centres européens de génomique humaine, et ses partenaires canadiens de Génôme Québec, contribuera également à poser les bases de la génomique médicale personnalisée.

DEUX ETUDES DU PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

Lancé en juin 2016 par les pouvoirs publics et piloté par l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), le plan Plan France médecine génomique 2025 (FMG2025) a pour but l'émergence d'une filière nationale de médecine génomique.

IDENTIFIER LES CAUSES GENETIQUES DE DEFICIENCES INTELLECTUELLES

Le CNRGH est chargé du séquençage des génomes de toutes les personnes de la cohorte impliquées dans le projet Defidiag, piloté par l'Inserm. Defidiag implique plusieurs milliers de patients atteints de déficience intellectuelle (DI) ainsi que leurs parents. Il a pour but de déterminer les causes génériques des pathologies observées.

Le CNRGH va produire les données du projet pilote Defidiag, projet piloté par l'Inserm. Defidiag est un des quatre projets pilotes du plan France Médecine génomique 2025.

Le projet implique le séquençage du génome complet (WGS) de 1 277 patients atteints de déficience intellectuelle (DI), dont 50 % non investigués antérieurement, ainsi que leurs deux parents biologiques.

Le projet associe généticiens, épidémiologistes, économistes, sociologues et psychologues. Le séquençage WGS et l'exploitation des données génétiques des milliers de personnes participant à l'essai seront assurés par le CEA-CNRGH.

LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE

La déficience intellectuelle (DI) est la cause la plus fréquente de recours aux centres génétiques pédiatriques. Elle se caractérise par une hétérogénéité génétique extrême qui complique l'identification de la cause de la DI, première étape pour un suivi approprié et un conseil génétique.

L'étude vise à évaluer l'impact du déploiement du WGS sur l'errance diagnostique des familles, la modification de leur prise en charge et de son coût, ainsi que l'identification des avantages/difficultés pour les patients et leur famille.

Les patients seront informés des résultats du WGS après validation des résultats par concertation pluridisciplinaire. Les résultats devraient être disponibles environ 9 à 12 mois après l'inclusion dans l'étude qui commence fin 2018. Les patients seront suivis 12 mois après le rendu des résultats afin de collecter les données nécessaires à l'étude des modifications de prise en charge et du vécu des résultats par les familles à l'aide de méthodes mixtes.

IDENTIFIER DE NOUVELLES MOLECULES POUR LA THERAPIE CIBLEE DE CANCERS

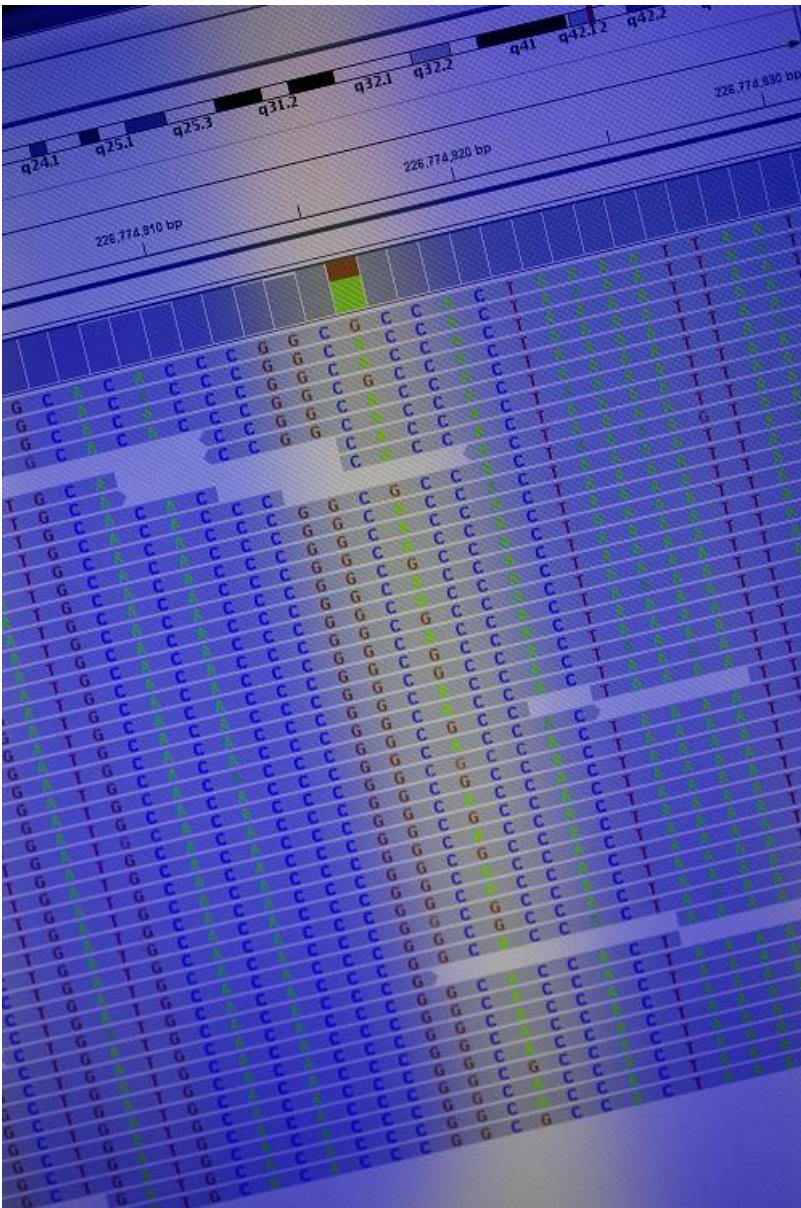
Le CEA-CNRGH est chargé du séquençage et du traitement des données génétiques du projet Multipli. Il s'agit de séquencer environ 2 400 personnes pour évaluer l'apport de la médecine génomique dans la mise au point de traitements personnalisés sur certains cancers.

Le CNRGH va produire les données du projet pilote Multipli, piloté par l'Inserm. Multipli est un des quatre projets pilotes du plan France Médecine génomique 2025.

Le projet regroupe deux essais cliniques sur le soin des sarcomes métastatiques des tissus mous (MULTISARC) et des carcinomes colorectaux (ACOMPLI). Il implique une cohorte d'environ 2400 patients adultes, dont les génomes complets seront entièrement séquencés au CEA-CNRGH.

Sur la base des informations génétiques collectées et interprétées, des laboratoires pharmaceutiques industriels, français et internationaux, pourront proposer une molécule en adéquation avec les altérations génomiques ciblées.

L'étude devrait permettre de réaliser une évaluation exhaustive des caractéristiques génétiques tumorales de chaque individu et par la suite d'identifier les sous-groupes de patients les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée. Ce programme examine l'utilité de l'introduction de la médecine génomique dans le parcours de soins.



Le CEA-CNRGH va séquencer le patrimoine génétique total de dizaines de milliers de personnes dans le cadre de deux des projets pilotes du Plan France Médecine génomique 2025 © CEA/F. Rhodes 2018

LE PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

Lancé en juin 2016 par les pouvoirs publics et piloté par l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), le plan Plan France Médecine génomique 2025 (FMG2025) est structuré en trois grands objectifs :

- déployer les instruments du parcours de soins génomiques ;
- assurer le déploiement opérationnel et la montée en puissance du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé afin de permettre un accès à la médecine génomique pour l'ensemble des personnes concernées (malades et leurs familles selon les indications) sur le territoire ;
- contribuer à l'émergence rapide d'une filière « médecine génomique ».

UNE FILIERE NATIONALE

La mise en place d'une filière nationale de médecine génomique, capable d'être un levier d'innovation scientifique et technologique, de valorisation industrielle et de croissance économique, nécessitera l'implication des industriels concernés aux côtés de la recherche académique et des acteurs publics du soin.

MOYENS OPERATIONNELS

Pour les cinq ans à venir, le plan prévoit de connecter douze plateformes de séquençage à très haut débit réparties sur le territoire français des spécialistes de l'interprétation des données. L'objectif est de multiplier par vingt la capacité française de séquençage pour arriver à l'horizon 2025 à séquencer l'équivalent de 300 000 génomes complets par an, pour que chaque malade puisse accéder à l'analyse de son génome.

Afin d'assurer la standardisation des protocoles et l'interopérabilité des douze plateformes, le CEA-CNRGH accueille le Crefix (Centre de référence et d'innovation, d'expertise et de transfert), maillon indispensable du PFMG2025.

Le plan prévoit enfin la mise en place d'un collecteur analyseur de données (CAD). Celui-ci recueillera l'immense volume d'informations produit par les séquenceurs ainsi que toutes les données cliniques du patient (caractéristiques, parcours de soins, environnement). Il s'agit de constituer à l'échelle nationale des familles numériques de patients semblables, de la même manière qu'un médecin construit sa propre mémoire sur telle ou telle pathologie, mais avec le CAD la mémoire sera mutualisée entre tous les médecins et tous les patients. Assorti de puissants algorithmes de traitement de données et de statistiques, le CAD sera un outil d'aide à la décision à l'usage du médecin, en lui proposant, grâce à des modèles numériques prédictifs, la démarche thérapeutique la plus adaptée à son patient.



QUATRE PROJETS PILOTES

Le CEA-CNRGH est chargé d'assurer le séquençage et le traitement des données des quatre projets pilotes qui visent à évaluer les bénéfices de la génomique dans le développement de la médecine du futur Defidiag, sur la déficience intellectuelle et Multipli sur certains cancers. Les deux autres projets pilotes portent sur les diabètes et sur le séquençage de la population générale.

LA GENOMIQUE, OBJET D'UNE COMPETITION INTERNATIONALE

Les États-Unis, le Royaume Uni et la Chine ont lancé des plans nationaux ambitieux au cours des deux dernières années, visant à la fois à développer une stratégie nationale et à soutenir leurs acteurs industriels. Dans ces pays, de nombreux acteurs industriels se mobilisent pour déployer des solutions technologiques dédiées à la médecine génomique et à la gestion des données numériques massives associées. De grandes entreprises internationales ont perçu le fort potentiel de développement de cette santé numérique et investissent ce secteur.

En Europe, plusieurs pays ont commencé à intégrer la médecine génomique dans leur système de santé. C'est le cas de l'Estonie, des Pays-Bas et de la Slovénie. Le risque de voir se développer un tourisme médical vers des pays du ~~Continent~~ offrant ce type de service existe et avec lui celui d'une aggravation des inégalités de santé.

MEDECINE PERSONNALISEE : L'INSTITUT FRANÇOIS JACOB DU CEA IMPLIQUE DANS DEUX RESULTATS EN THERAPIE GENIQUE

DREPANOCYTOSE : REMISSION DES SIGNES DE LA MALADIE CHEZ LE PREMIER PATIENT AU MONDE TRAITÉ PAR THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

Une équipe dirigée par le Pr. Marina Cavazzana a réalisé à l'hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP et à l'Institut Imagine (AP-HP/Inserm/Université Paris Descartes) en octobre 2014 une thérapie génique dans le cadre d'un essai clinique de phase I/II chez un patient de 13 ans atteint de drépanocytose sévère. Mené en collaboration avec le Pr. Philippe Leboulch (Institut François-Jacob du CEA/Facultés de médecine de l'université Paris-Sud et de l'université d'Harvard) qui a mis au point le vecteur utilisé et a dirigé les études précliniques, ce traitement novateur a permis la rémission complète des signes cliniques de la maladie ainsi que la correction des signes biologiques. Les résultats (suivi de 15 mois après la greffe) font l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine*, le 2 mars 2017 et confirment l'efficacité de cette thérapie d'avenir.

LA DREPANOCYTOSE

La drépanocytose, forme grave d'anémie chronique d'origine génétique, est caractérisée par la production d'une hémoglobine anormale et de globules rouges déformés (falciformés), dus à une mutation dans le gène codant pour la β -globine. Cette maladie entraîne des épisodes de douleurs très importantes provoqués par des crises vaso-occlusives. Elle cause également des lésions de tous les organes vitaux, une grande sensibilité aux infections, ainsi qu'une surcharge en fer et des troubles endocriniens. On estime que les hémoglobinopathies touchent 7 % de la population mondiale. Parmi elles, la drépanocytose est considérée comme la plus fréquente avec 50 millions de personnes porteuses de la mutation - ayant un risque de transmettre la maladie - ou atteintes. Les anomalies génétiques de la β -globine, drépanocytose et β -thalassémie, sont les maladies héréditaires les plus répandues dans le monde, plus fréquentes que toutes les autres maladies génétiques additionnées.

THERAPIE GENIQUE CONTRE LA BETA-THALASSEMIE

Dans un article du *New England Journal of Medicine* paru le 19 avril 2018, les résultats intermédiaires d'un essai clinique (HGB-205) conduit par la Pr. Marina Cavazzana et ses équipes à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP en collaboration avec l'Institut Imagine (AP-HP/Inserm/Université Paris Descartes) ainsi que ceux d'un essai multicentrique international (HGB-204) mené aux Etats-Unis, en Thaïlande et en Australie, montrent que la thérapie génique est efficace pour améliorer l'état de santé ou guérir les patients atteints de bêta-thalassémie. Ces deux essais cliniques ont utilisé le même vecteur thérapeutique « LentiGlobin », développé à l'université d'Harvard à Boston et à l'Institut François-Jacob du CEA par le Pr. Philippe Leboulch, en collaboration avec la société américaine Bluebird bio dont il est un des fondateurs.

La Pr Marina Cavazzana, cheffe du département de biothérapie de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, co-directrice du laboratoire Inserm de lymphohématopoïèse humaine à l'Institut Imagine, et son équipe ont traité des malades qui produisent désormais une hémoglobine thérapeutique en quantité suffisante pour arrêter le recours aux transfusions sanguines mensuelles.

LA BETA-THALASSEMIE

La bêta-thalassémie est l'une des maladies génétiques monogéniques les plus fréquentes. Elle est causée par plus de 200 mutations du gène de la bêta-globine (HBB) et touche près de 288 000 personnes dans le monde avec 60 000 nouveaux cas par an. Transmise selon un mode autosomique récessif, elle perturbe la production de la chaîne bêta de l'hémoglobine, entraînant une anémie plus ou moins sévère. Dans sa forme majeure, la bêta-thalassémie nécessite des transfusions mensuelles, et un traitement contre l'effet délétère des dépôts de fer causés par ces transfusions. Celles-ci n'ont qu'un effet palliatif.

Le traitement curatif proposé à ces patients est en général une greffe allogénique de cellules de moelle osseuse, quand ils ne présentent pas un état clinique trop fragile et qu'ils ont un donneur compatible dans leur fratrie, ce qui n'est possible que dans environ 25% des cas. De plus, les taux de succès sont inégaux et les patients demeurent vulnérables aux infections dans les mois qui suivent la greffe et à la « maladie du greffon contre l'hôte ».

CLEFS CEA : LA MEDECINE DU FUTUR (A PARAITRE EN JANVIER 2019)

Avant-propos d'Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé

Le point de vue du Pr. Jean-François Delfraissy, médecin immunologiste et président du comité consultatif national d'éthique

CONTEXTE : Les trois piliers technologiques de la médecine du futur, par le Pr. François Sigaux, Directeur scientifique exécutif de la recherche fondamentale du CEA

LES ENJEUX DE SANTE

- L'imagerie biomédicale
- Les neurosciences
- La génétique médicale, par Jean-François Deleuze, directeur du Centre national de recherche en génomique humaine (Institut CEA-Jacob/CNRGH) et directeur scientifique de la Fondation Jean Dausset-CEPH
- L'infectiologie
- La thérapie génique
- La cancérologie (radiothérapie)
- Les maladies de la vision
- Les maladies métaboliques -> La start-up Diabeloop

LES TECHNOLOGIES POUR LA MEDECINE

- La médecine numérique comme intégrateur (de la médecine de référentiel à la médecine personnalisée)
- Les compagnons biologiques (biotechnologies)
- L'interface vivant/électronique (nanotechnologies)
- Les outils connectés au service du patient
- La sécurité des données de santé

PERSPECTIVES : Pour une alliance pour la médecine du futur, par le Pr. André Syrota, conseiller scientifique au CEA, professeur émérite à l'université Paris Sud et président de l'Institut universitaire du cancer de Toulouse

POSTFACE : Au carrefour du numérique et de l'innovation, par François Jacq, Administrateur général du CEA

#67
DÉCEMBRE 2018

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea

clefs

LES VOIX
DE LA RECHERCHE

LA MÉDECINE

DU FUTUR

CONTEXTE – TECHNOLOGIES – DOMAINES D'APPLICATION – PERSPECTIVES

BIOGRAPHIES DES INTERVENANTS

FRANCOIS SIGAUX, DIRECTEUR SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE AU CEA



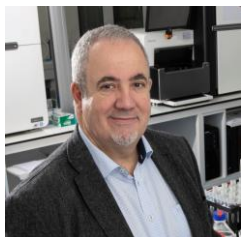
Né en 1952, Francois Sigaux est docteur en médecine. Depuis 1989, il a poursuivi une carrière d'enseignant chercheur à l'Université Paris-Diderot et de Médecin à l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Ses activités de recherche ont été consacrées à la compréhension de l'oncogénèse par des approches de biologie moléculaire, génomique et bioinformatique donnant lieu à près de 300 publications citées plus de 11.000 fois.

Il a dirigé une Unité Mixte de l'INSERM de 1997 à 2004 puis l'Institut Universitaire d'Hématologie (Paris VII, INSERM, CNRS, CEA jusqu'en 2013) et a été Président de la Société Française d'Hématologie de 1994 à 1996. Il s'est consacré à l'enseignement de 3ème cycle en biologie et a dirigé l'Ecole Doctorale Biologie et Biotechnologie de 2005 à 2013. Il est chef du service d'hématologie de l'Hôpital Saint Louis à Paris depuis 1989.

Francois Sigaux a participé à de nombreuses instances scientifiques ou administratives et a été notamment Président de Commission spécialisée à l'Inserm, Président du Cancéropôle Ile de France et Vice-Président de l'Institut Curie.

En 2014 il a pris les fonctions de Directeur de la recherche et de l'innovation à l'INCA et Directeur de l'Institut multi-organismes Cancer de l'Alliance Aviesan

JEAN-FRANÇOIS DELEUZE, DIRECTEUR DU CENTRE NATIONAL DE RECHERCHE EN GÉNOMIQUE HUMAINE DU CEA



Jean-François Deleuze, Ph.D, est, depuis Octobre 2012, directeur du Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH) et directeur scientifique du Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain (CEPH-Fondation Jean Dausset). Il a débuté sa carrière chez Rhône Poulenc Rorer puis chez Aventis et enfin chez Sanofi où il a fondé et dirigé le centre mondial de génétique humaine pendant environ 10 ans.

Jean-François Deleuze a coordonné de nombreux projets de recherche translationnelle internationale dans le domaine de la génétique des maladies multifactorielles et du cancer. Au cours de ses 2 dernières années chez Sanofi, il a construit une plate-forme de cellules souches qui a livré des outils translationnels et des modèles de maladies.

Jean-François Deleuze est également membre du conseil d'administration de France Génomique et dirige le laboratoire d'excellence (LabEx) GenMed dédié au développement de la médecine personnalisée. Récemment, il a joué un rôle clé dans le développement du plan français de médecine génomique 2025. Il est co-responsable de la mise en place et de la direction du centre de R&D du plan FMG2025 (Crefix). Il est l'auteur de 174 publications scientifiques et de 20 brevets dans le domaine de la génétique / médecine génomique.

GLOSSAIRE

METAGENOME

Ensemble des génomes des populations bactériennes d'un milieu donné. La méthode utilisée pour l'analyser - la métagénomique - consiste à étudier collectivement les gènes, sans les détailler individu par individu.

EPIGENOME

« Couche » d'informations complémentaires qui définit comment les gènes contenus dans une cellule vont être utilisés ou non par elle, en fonction des informations qu'elle reçoit de son environnement au sens large.

EXPOSOME

Concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non génétiques) que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie, complétant l'effet du génome.

TRANSCRIPTOMIQUE

Etude de l'ensemble des ARN messagers produits lors du processus de transcription d'un génome en vue de la production de protéines. Par la quantification systématique de ces ARNm, on obtient une indication relative du taux de transcription de différents gènes dans des conditions données.

PROTEOMIQUE

Etude de l'ensemble des protéines (protéome) d'une cellule, d'un organite, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme, à un moment et sous des conditions données.

METABOLOMIQUE

Etude de l'ensemble des métabolites primaires (sucres, acides aminés, acides gras etc.) présents dans une cellule, un organe ou un organisme. C'est l'équivalent de la génomique pour l'ADN.

MICROBIOTE

Ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes) qui vivent dans un environnement spécifique (appelé microbiome). Dans l'organisme humain, il existe différents microbiotes, par exemple au niveau de la peau, de la bouche ou encore de l'intestin.

SEQUENÇAGE

Identification des bases de l'ADN et de leur succession sur l'ensemble du génome d'un être vivant

GENOME

Ensemble des chromosomes et des gènes (d'une espèce, d'un individu)

ERRANCE DIAGNOSTIQUE

Difficulté à poser un diagnostic et à proposer des voies thérapeutiques au patient

GENOTYPAGE

Identification des bases de l'ADN et de leur succession sur une partie du génome d'un être vivant (étude sur un gène ou une séquence d'intérêt, par exemple un gène réputé responsable d'une maladie donnée)

MALADIE MONOGENIQUE

Maladie provoquée par la mutation d'un seul gène

ANNEXE : LE CENTRE NATIONAL DE RECHERCHE EN GENOMIQUE HUMAINE (CNRGH)

Implanté à Evry sur le campus Genopole, le CNRGH (Centre National de Recherche en Génomique Humaine) développe une expertise scientifique et technologique en génomique globale (génome, épigénome, transcriptome, metagénome) dans l'analyse de cohortes et/ou de populations pour l'identification de gènes et/ou de marqueurs associés aux pathologies humaines (maladies rares, maladies communes, cancer...). Le CNRGH a établi un réseau de collaborations nationales et internationales lui permettant d'être actif dans de nombreux projets à haute visibilité (RHUs, IHUs, H2020...) et de gérer un portefeuille annuel d'une centaine de projets générant des découvertes scientifiques menant à plus de 70 publications scientifiques annuelles. Son expertise reconnue lui permet d'être leader dans un laboratoire d'excellence (LABEX GenMed) et de co-piloter le CREFIX, le centre de référence d'innovation et d'expertise du plan France médecine Génomique.

ENJEUX ET AXES DE RECHERCHE

- Développer et déployer des méthodes et technologies de pointe en génomique (biologie et bioinformatique) pour l'acquisition et le traitement de données massives. Maintenir une expertise de niveau mondial et une capacité d'innovation au service de la communauté scientifique Nationale et de projets de recherche propres.
- Réaliser de grands projets collaboratifs à fort impact scientifique démontrant le rôle central du CNRGH au sein de la communauté nationale
- Déployer l'expertise développée au bénéfice de domaines non médicaux (ex : sciences forensiques...)
- Contribuer à l'émergence et à l'introduction dans la pratique clinique de la médecine génomique personnalisée.

Le CNRGH est fortement impliqué dans des programmes ou structures d'ampleur nationale ou internationale comme l'Infrastructure Nationale en Biologie Santé (INBS) France Génomique (coordonnée par le CEA), le Laboratoire d'Excellence GenMed (génomique médicale) et le plan France Médecine Génomique 2025 dont le Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX) s'implante fin 2018 dans les locaux du CNRGH. Dans le cadre de l'infrastructure nationale France Génomique, un partenariat étroit avec le centre de calcul haute-performance du CEA (TGCC) a également été bâti pour le stockage et le traitement de données massives.

BIG DATA

Il faut près de 100 gigaoctets pour décrire un génome humain. Les équipes du CNRGH peuvent séquencer 100 génomes en parallèle en trois jours. Ce faisant, elles produisent 30 à 50 téraoctets de données par jour. Elles s'appuient sur le très grand centre de calcul du CEA (TGCC), à Bruyères-le-Châtel.



© CEA/F.Rhodes 2018

Les infrastructures de production du CNRGH sont largement utilisées par la communauté scientifique, en France et en Europe. Les équipes du CNRGH ont entrepris, après évaluation scientifique, plus de 500 projets de recherche émanant d'environ 300 laboratoires français et de plus de 60 laboratoires étrangers. Pour l'ensemble de ses activités, le CNRGH a participé depuis sa création à plus de 600 publications dans des revues scientifiques de renommée internationale.

L'INFRASTRUCTURE NATIONALE FRANCE GÉNOMIQUE

Créée en 2011 grâce à un financement « Investissements d'Avenir », l'infrastructure nationale France Génomique (FG) regroupe la majorité des plateformes de séquençage et de bio-informatique françaises, dont les plateformes nationales que sont le CNRGH et le Genoscope, toutes deux basées à Evry et pilotées par le CEA. L'infrastructure FG a pour missions de développer et de maintenir des ressources technologiques de génomique et de bioinformatique à la pointe de l'état de l'art mondial, au service de la recherche française publique ou privée. Les expertises et les ressources développées au sein de France Génomique (comme, pour ne citer qu'un exemple, les capacités de stockage et de traitement de données implantées par FG au centre de calcul HPC du CEA, le TGCC) sont fortement synergiques avec les objectifs du plan FMG 2025 et des collaborations nombreuses entre France Génomique et en particulier le Crefix se développeront dans le futur.

ANNEXE : L'ESSENTIEL SUR L'ADN

Chaque individu est unique. Les particularités de chacun sont essentiellement explicables par l'ADN qui, comme un plan d'architecte, codifie tout notre organisme. Mais il n'est pas figé et peut évoluer sous l'influence de son environnement. L'ADN code également les risques de développer certaines maladies. Il impacte l'efficacité de certains traitements, notamment contre le cancer. Sa prise en compte dans la médecine constitue un enjeu majeur pour adapter les traitements en fonction des dispositions génétiques de chacun. C'est ce qu'on appelle la médecine génomique personnalisée. Mais la connaissance de l'ADN des individus n'est pas le seul facteur à considérer pour comprendre notre organisme. De plus, elle pose de nombreuses questions éthiques.

QU'EST-CE QUE L'ADN ?

L'ADN se trouve dans la plus petite unité du vivant : la cellule. En son cœur est rassemblé l'ensemble de nos caractères héréditaires : le génome. Une molécule d'ADN ressemble à une échelle qui s'enroule sur elle-même. Chaque barreau de cette échelle est constitué de deux petites molécules différentes, appelées bases ou nucléotides. On en dénombre 4 différentes : adénine (A), thymine (T), cytosine (C) et guanine (G). Elles sont dites complémentaires car elles s'apparient toujours de la même façon (A avec T et C avec G). Ce code génétique est universel à tous les êtres vivants.

Déroulé, l'ADN mesurerait 1 mètre de haut et serait 1 000 fois plus fin qu'un cheveu. Lors de la division cellulaire, l'ADN se compacte et s'organise en bâtonnets, appelés chromosomes. Leur nombre varie d'une espèce à l'autre. L'Homme possède 46 chromosomes répartis en 23 paires : 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes ou chromosomes sexuels, appelés X et Y. Les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y. Les femmes possèdent 2 chromosomes X. Par comparaison, le riz possède 24 chromosomes et la mouche 8. L'analyse des chromosomes humains permet par exemple de connaître le sexe d'un individu ou de détecter certaines maladies génétiques comme la trisomie 21 (possession de 3 copies du chromosome 21).

HISTORIQUE DES DECOUVERTES ET AVANCEES SUR L'ADN ET LA GENETIQUE

La découverte de la structure de l'ADN a lieu dans les années 50. Il faudra pourtant attendre 2003 pour réussir à déchiffrer entièrement tout l'ADN du génome humain. Aujourd'hui les progrès réalisés dans les technologies de séquençage permettent de développer une médecine génomique personnalisée.

QUEL EST LE ROLE DE L'ADN DANS L'ORGANISME ?

Certains enchainements de nucléotides dans l'ADN fournissent des instructions qui commandent la synthèse de protéines ; ce sont les gènes. Unités de base de l'hérédité, ils déterminent ce que nous sommes et comment nous fonctionnons (couleur des yeux, groupe sanguin...). Il en existe environ 21 000 chez l'Homme. La plupart des gènes code une protéine et le rôle qu'elle jouera dans l'organisme. Certaines participent au transport, à la signalisation cellulaire... D'autres, comme les enzymes, catalysent des réactions chimiques. Les gènes peuvent être comparés aux parties d'un plan d'un architecte de notre organisme.

QU'EST-CE QU'UNE MUTATION DE L'ADN ?

L'ADN code tous les organismes vivants. Avec le temps, il peut évoluer lors de la création de nouvelles cellules ou en réponse à son environnement.

Lorsqu'elle se divise, la cellule déclenche le processus de réplication de l'ADN pour en obtenir une copie. De temps en temps, le système produit quelques erreurs : ce sont les mutations. Le plus souvent, elles sont sans conséquence, puisqu'elles ont lieu dans les 98% du génome qui ne codent pas pour la synthèse d'une protéine (ADN non-codant ayant d'autres fonctions comme la régulation de l'expression des gènes).

D'autres mutations, en revanche, peuvent modifier la composition ou la quantité d'une protéine et être à l'origine d'une maladie génétique.

D'autres sources, environnementales ou liées aux activités de l'Homme, peuvent également modifier l'ADN.

Les facteurs mutagènes sont :

- Biologiques. Dans la nature il existe des agents biologiques particulièrement efficaces, les virus, dont certains peuvent tuer leur hôte.
- Physiques. Les rayons UV, X et la radioactivité sont des agents physiques qui adoptent une méthode radicale : ils cassent la molécule d'ADN.
- Chimiques. Ils sont très nombreux, par exemple : le benzopyrène, présent dans la fumée de cigarette, le trichloréthylène, utilisé comme solvant dans les pressings...

ANNEXE : L'ESSENTIEL SUR LA MEDECINE GENOMIQUE

La génomique est une discipline de la biologie moderne. Elle étudie le fonctionnement d'un organisme, d'un organe, d'un cancer, etc. à l'échelle du génome, au lieu de se limiter à l'échelle d'un seul gène.

La connaissance et l'analyse de la séquence complète des nucléotides qui forment la succession des gènes portés par l'ADN permet une multitude d'études comme l'exploration des fonctions associées aux gènes, la reconstruction d'arbres (dits phylogénétiques) de l'évolution d'espèces vivantes et bien sûr, l'exploration approfondie des causes des maladies génétiques

Elle requiert cependant de grandes capacités de séquençage de l'ADN, de stockage et de traitement des données numériques.

TRANSFORMATION RADICALE DANS LES SCIENCES DU VIVANT ET LA MEDECINE

Les sciences du vivant ont largement bénéficié ces 20 dernières années du développement spectaculaire des technologies de séquençage des génomes, qui rendent l'acquisition de données plus rapide, plus facile et à des coûts beaucoup plus bas. Ceci se traduit aujourd'hui par des découvertes et des progrès hors de portée il y a quelques années, dans toutes les disciplines (biologie, médecine, agronomie, biodiversité, etc.).

Face à cette évolution qui transforme radicalement l'approche que nous avons des sciences du vivant, la recherche française doit pouvoir conserver son indépendance et la propriété de ses résultats, et pour cela continuer à être compétitive face au développement ininterrompu des grands centres aux USA, en Europe ou en Asie (comme par exemple le BGI en Chine).

L'ESSOR DU SEQUENÇAGE ET DU TRAITEMENT DES DONNEES

L'essor de la génomique est dû à l'industrialisation, la miniaturisation, l'automatisation par la robotique et la baisse des coûts du séquençage haut débit : en 2003, la communauté internationale découvrait le premier séquençage d'un génome humain, obtenu après 13 années d'efforts pour 3 milliards de dollars ; aujourd'hui, le même travail nécessite trois jours et demi pour environ 1 000 euros.

BIG DATA

Il faut près de 100 gigaoctets pour décrire un génome humain. Les équipes du CNRGH peuvent séquencer 100 génomes en parallèle en trois jours. Ce faisant, elles produisent 30 à 50 téraoctets de données par jour. Elles s'appuient sur le très grand centre de calcul du CEA (TGCC), à Bruyères-le-Châtel

L'EPIGENETIQUE

Complémentaire à la génétique, l'épigénétique donne une vue plus complète de la machinerie cellulaire et révèle une surprenante complexité dans les régulations de l'expression génique. Elle ouvre des perspectives dans la compréhension et le traitement de nombreuses maladies. L'épigénétique désigne la discipline scientifique qui établit le lien entre les caractères observables (phénotypes) et l'ensemble des gènes (génotypes)

L'épigénétique permet, par exemple, d'expliquer la différence entre une cellule du foie et un neurone alors que toutes les deux renferment le même patrimoine génétique. Pour faire un parallèle, si l'organisme vivant était une voiture ; la génétique serait l'établi sur lequel sont exposées toutes les pièces mécaniques et l'épigénétique la chaîne d'assemblage des différents éléments. Ainsi, l'épigénétique joue le rôle de chef d'orchestre en indiquant pour chaque gène à quel moment et dans quel tissu il doit s'exprimer.

Suite à la découverte des premiers mécanismes épigénétiques qui régulent l'expression des gènes, les chercheurs ont appris à désactiver l'expression d'un gène à des fins thérapeutiques.

LA METAGENOMIQUE

Le génome donne de nombreuses informations sur un individu. Cependant, le fonctionnement de nos cellules et de notre corps est également influencé par les quelques centaines de milliards de bactéries qui le colonisent. L'ADN de toutes ces bactéries correspond au métagénome. L'analyse du métagénome d'un individu est importante car celui-ci influence le développement de certaines maladies comme le diabète, l'obésité ou encore certains cancers. De nouvelles thérapies reposent sur la métagénomique pour soigner certains cancers.



À PROPOS DU CEA

Le CEA, acteur majeur de la recherche, du développement et de l'innovation, est un établissement public intervenant dans le cadre de quatre missions : la défense et la sécurité, l'énergie nucléaire (fission et fusion), la recherche technologique pour l'industrie et la recherche fondamentale (sciences de la matière et sciences de la vie).

POUR ALLER PLUS LOIN SUR LE WEB

- VISITE VIRTUELLE DE L'INSTITUT DE GENOMIQUE :
<http://www.cea.fr/multimedia/Pages/richmedias/visites-virtuelles/institut-de-genomique-ig.aspx>
- VIDEO : <http://www.cea.fr/multimedia/Pages/videos/culture-scientifique/sante-sciences-du-vivant/medecine-genomique-personalisee.aspx>

Contact presse

francois.legrand@cea.fr - +33 1 64 50 20 11

WWW.CEA.FR

@CEA_RECHERCHE