



Lire l'avenir de dans ses gènes

A l'heure qu'il est, je suis énorme. Bébé est sur le point de pointer son nez. Dans les heures qui suivront sa naissance, ma sage-femme prélèvera du sang à son frêle talon pour qu'il soit analysé dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal qui permet de détecter cinq maladies congénitales, graves et traitables. Au bout de trois semaines, c'est un échantillon d'urine que nous enverrons sur du papier buvard vers le laboratoire désigné pour dépister une quinzaine d'autres maladies métaboliques rares. Mais est-ce assez d'information pour assurer un avenir en santé à la prunelle de mes yeux ?

Récemment, je me suis retrouvée à clavarder avec un représentant de Baby Genes, une jeune entreprise basée au Colorado. Pour 330 \$US, il peut m'envoyer une trousse pour prélever un échantillon de cinq gouttes de sang de mon enfant après sa naissance, à condition qu'un médecin donne son accord pour la requête. C'est à lui que seraient envoyés les résultats du survol de 92 gènes, à la recherche de 3 100 mutations différentes impliquées dans 71 maladies, principalement métaboliques, mais aussi diverses anémies et neuropathies génétiques. Je peux aussi choisir de recevoir toute information sur d'autres mutations repérées par hasard au fil de l'analyse.

Ainsi, quelques jours après avoir accouché, épuisée par les

nuits blanches, je pourrais déjà savoir que mon enfant est plus à risque de développer la maladie de Pompe, un trouble neuromusculaire qui peut apparaître à l'enfance ou à l'âge adulte. Bien qu'inquiétants, ces résultats n'en demeurent pas moins très incertains. En effet, si le programme québécois repère les maladies qui affectent déjà la biochimie de l'organisme, le séquençage proposé par Baby Genes, lui, identifierait les régions de l'ADN contenant des erreurs qui *pourraient* provoquer des maladies.

Et ce n'est rien, car Baby Genes ne s'intéresse qu'à 92 gènes sur un total d'environ 21 000. Dans les faits, les technologies permettent déjà d'établir la séquence de l'entièreté d'un génome et d'y repérer toutes les failles. La technique est d'ailleurs déjà utilisée pour diagnostiquer des maladies rarissimes chez des enfants (voir l'encadré « En finir avec "l'odyssée diagnostique" », à la page 24).

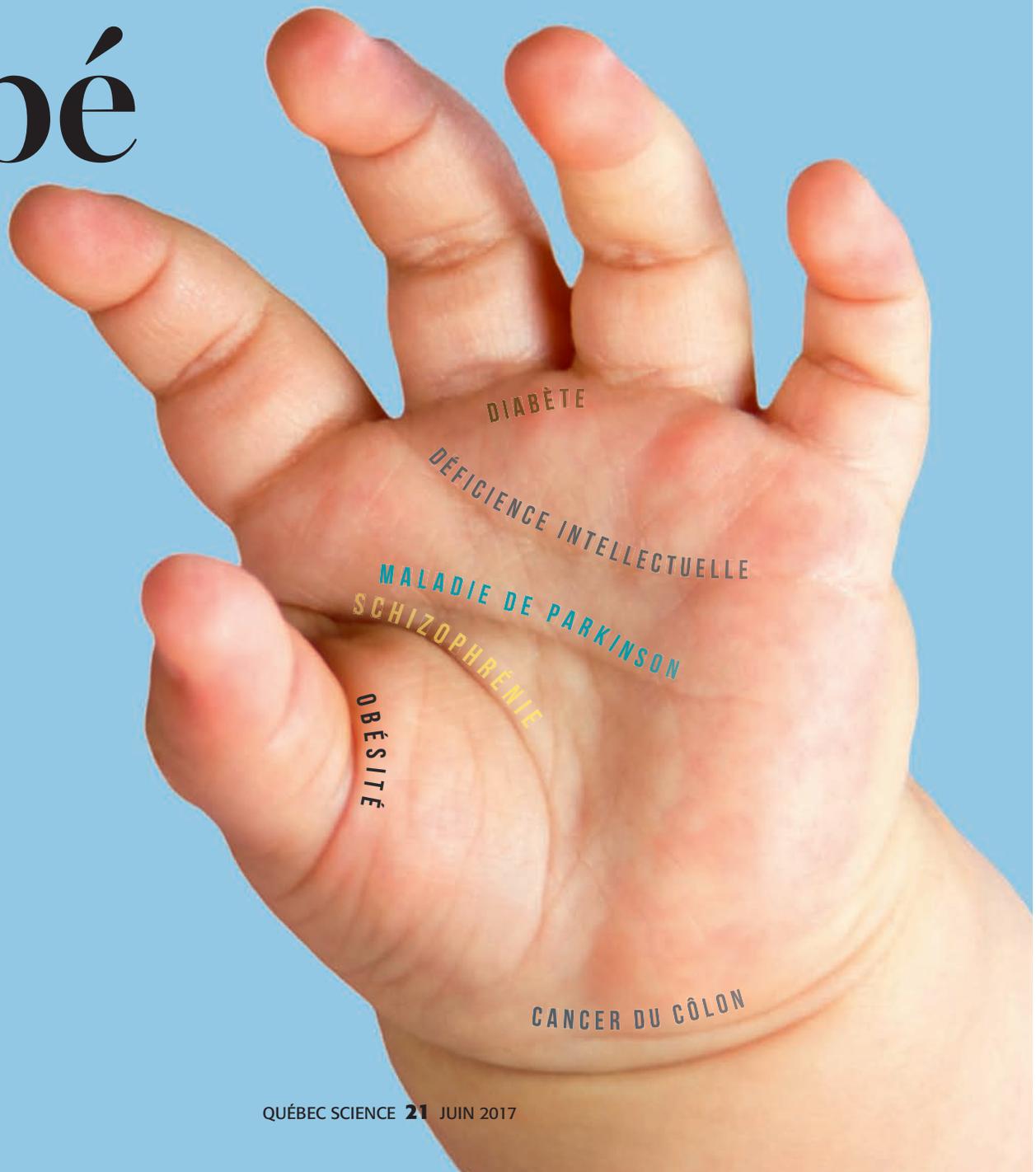
Dès lors, la question se pose : devrait-on remplacer le programme de dépistage actuel par le séquençage d'un groupe de gènes déterminés, voire même de tout le génome des bébés à la naissance ?

Après tout, le coût du survol d'un génome entier ne cesse de baisser, bien qu'il demeure au moins 10 à 100 fois supérieur à celui de n'importe quel programme de dépistage néonatal. Un leader dans le marché des séquenceurs, Illumina, parle d'une machine qui fera le boulot pour 100 \$ d'ici 3 à 10 ans. Dire que le séquençage du premier génome humain – achevé en 2003 – a coûté 3 milliards de dollars US !

Voudriez-vous connaître le risque couru par votre poupon de développer un cancer du sein ou une maladie cardiaque ? C'est ce que pourraient vous révéler les nouvelles techniques de séquençage du génome, riches de promesses, et de questions.

Par Mélissa Guillemette

bébé





VIRGINIE COSSELIN

« La technologie est déjà présente dans les unités de soins intensifs néonataux pour des enfants malades, et c'est fantastique. Le problème serait de l'utiliser pour le dépistage chez tous les nouveau-nés. » – Bartha Knoppers

Depuis plusieurs mois, les nouveaux parents à la maternité de deux hôpitaux de Boston sont interpellés pour participer à un essai clinique qui évalue la pertinence de séquencer les gènes de leurs petits. L'équipe recherche des mutations pathogènes ou susceptibles de l'être dans un « panel » d'un peu plus de 1 000 gènes bien connus et liés à des maladies monogéniques, soit des affections dues à une anomalie dans un seul gène. Les spécialistes identifient aussi des variants associés à des réponses particulières à certains médicaments, ce qu'on appelle des données « pharmacogénétiques ».

La moitié des bébés seront soumis à ce séquençage, en plus du dépistage classique au talon; et l'autre moitié, au test traditionnel seulement, explique Robert C. Green, l'un des deux directeurs de l'étude BabySeq, avec Alan H. Beggs. Il rappelle que cette méthode soulève des questions éthiques importantes pour lesquelles il y a encore bien peu de réponses. « Si on utilisait le séquençage pour des millions de bébés, leur ferions-nous plus de mal que de bien ? Comment les praticiens utiliseront-ils ces informations ?

Ci-haut : La bioéthicienne et professeure à la faculté de médecine de l'Université McGill Bartha Knoppers

Influenceront-elles le lien affectif entre les parents et l'enfant ? Nous voulons étudier tout ça avant que son usage se répande dans la société. »

La bioéthicienne et professeure à la faculté de médecine de l'Université McGill Bartha Knoppers suit attentivement ces travaux. Elle adore les enfants – comme en témoigne sa porte de bureau entièrement couverte de photos des bébés de l'équipe du Centre de génomique et de politiques qu'elle dirige – et pense qu'il faut s'assurer d'agir dans leur intérêt. « C'est l'avenir; les avancées dans le séquençage de génomes individuels concernent surtout les nouveau-nés. La technologie est déjà présente dans les unités de soins intensifs néonataux pour des enfants malades, et c'est fantastique. Le problème serait de l'utiliser pour le dépistage chez tous les nouveau-nés. Pourquoi ? Parce qu'on ne comprend pas les trois quarts de ce qu'on voit dans un génome. C'est indéchiffrable ! »

En effet, tout le monde porte en soi des centaines de mutations génétiques. Lesquelles causeront vraiment des maladies ou des troubles ? C'est ce qu'on appelle la « pénétrance ».

On la sait élevée pour le gène BRCA2, associé à un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire, et elle atteint même 100% pour la fibrose kystique. Mais pour de nombreuses autres mutations, on l'ignore toujours.

C'est ce flou qui a poussé Bartha Knoppers et des collègues à critiquer l'offre de Baby Genes dans un article d'opinion publié dans *JAMA Pediatrics* en 2016. « Le panel de Baby Genes inclut des maladies (telles que les maladies de Pompe, de Krabbe et de Fabry) qui ont été évaluées par des organisations professionnelles ou des agences de la santé et dont le dépistage n'est pas présentement recommandé en raison de taux élevés de faux positifs, de la variabilité de l'apparition des maladies, du manque de traitement et des difficultés en matière de conseil », écrivent-ils.

Le généticien Robert C. Green abonde dans le même sens : « La vérité, c'est que, lorsqu'une mutation est détectée, à part pour de rares cas, il est très difficile de déterminer le risque que les individus développent la maladie au cours de leur vie. Est-il de 10%? De 20%? De 70%? »

Avec des collègues, il a mené récemment un autre essai clinique qui confirme ses doutes. Les résultats préliminaires sont percutants : en scannant plus de 4000 gènes chez 100 adultes, les chercheurs ont découvert que 18% des participants portaient une mutation pathogène liée à une maladie monogénique sans éprouver le moindre symptôme !

DES MUTATIONS ANODINES

« La biologie humaine est pas mal plus compliquée qu'on l'imagine, remarque François Rousseau, directeur du département de biologie médicale du Centre hospitalier universitaire de Québec et professeur à l'Université Laval. On voudrait que ce soit "un gène égale une maladie". Mais la réalité, c'est qu'on a 21 000 gènes et que, pour chaque mutation, il y a probablement des centaines de gènes qui interagissent. Des gènes modificateurs qui annuleront ou compenseront l'effet de la mutation... L'environnement joue aussi un rôle important. On est loin de tout comprendre. De plus, si on ouvrait les vannes pour tous les bébés, on ferait sauter le système de santé, avec tous les suivis qui seraient requis ! »

C'est d'autant plus vrai pour les maladies communes, comme le diabète de type 2, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, certains cancers ou la maladie coronarienne, qui peuvent être favorisées par des bogues génétiques, mais qui dépendent aussi de nombreux autres facteurs.

Il serait d'ailleurs peu pertinent de scanner tous les individus à la naissance pour évaluer leurs risques de développer ce type de maladies, si l'on en croit une étude américaine publiée en 2012 qui a comparé les données génétiques de plus de 53 000 jumeaux identiques. L'équipe de Bert Vogelstein, professeur d'oncologie à l'université de médecine Johns Hopkins, a ainsi constaté que l'analyse des gènes ne peut vraiment prédire les risques de développer 24 maladies courantes, dont celles mentionnées plus haut. Un individu qui ne serait pas prédisposé à la majorité de ces 24 affections courrait tout de même un risque variant entre 50% et 80% de souffrir un jour d'une de ces maladies, comparativement au reste de la population, apprend-on dans l'article publié dans *Science Translational Medicine*. Mutation ou non, tout le monde court donc plus ou moins les mêmes risques.

En plus d'être difficiles à interpréter, les tests de génomique

LE SÉQUENÇAGE D'ADN



POUR VOIR SI LE GÉNOME D'UN PATIENT CONTIENT DES MUTATIONS, ON PEUT COMPTER SUR DES SÉQUENÇEURS ULTRA-PERFORMANTS.



① Au cœur de chaque cellule se trouve notre ADN, logé dans nos 23 paires de CHROMOSOMES.

② Notre code génétique, ou ADN, est écrit à partir de 4 composés : ADÉNINE (A), THYMINÉ (T), CYTOSINE (C), GUANINE (G). C'est comme une recette qui indique aux cellules comment produire les protéines nécessaires au fonctionnement du corps.

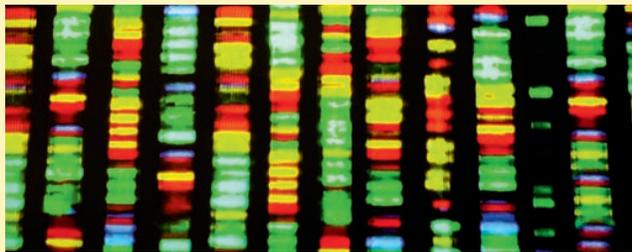
③ L'ensemble du code est appelé GÉNOME.

④ Un gène est tout simplement une séquence précise du code qui a une fonction particulière. Si la « recette » d'un gène comporte une erreur, on parle alors d'une MUTATION.

⑤ On fragmente d'abord l'ADN en millions de petits morceaux disposés sur une plaquette.

⑥ On insère cette plaquette dans le séquenceur qui lit les fragments en parallèle pour établir l'ordre des lettres A, T, C, G pour chacun.

⑦ Des bio-informaticiens doivent traiter la masse de données générée pour arriver à décoder les séquences recherchées et identifier les éventuelles mutations.



En finir avec « l'odyssée diagnostique »

Pour plusieurs enfants, établir la séquence de leur ADN est la seule manière de mettre fin à une longue « odyssée diagnostique ».

« Je pense à un garçon qui avait perdu la capacité de marcher entre 1 et 2 ans. Il a vu trois neurologues dans trois hôpitaux et subi quatre résonnances magnétiques, deux ponctions lombaires, une biopsie de peau, 10 000 \$ de tests sur des gènes isolés, des tests biochimiques... Et rien n'avait été découvert. On a fini par trouver la cause en analysant tout son génome », raconte Jacques L. Michaud, chef du service de génétique médicale au CHU Sainte-Justine et professeur à la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Il est aussi le directeur scientifique du Centre intégré de génomique clinique pédiatrique du CHU Sainte-Justine et de Génome Québec. Ce centre développe, valide et offre des tests depuis 2013; c'est d'ailleurs le seul endroit au Québec où des séquenceurs capables d'établir le code d'un génome entier sont utilisés dans un contexte clinique, c'est-à-dire dans la pratique médicale. Jusqu'à ce jour, seuls 500 patients, majoritairement des enfants, ont passé ce test dans le cadre de projets-pilotes.

Au moment de notre passage, un des deux séquenceurs de nouvelle génération HiSeq (de la compagnie Illumina), qui ressemblent à un hybride de mini-frigo et

d'imprimante surmonté d'un écran d'ordinateur, était justement en pleine action.

À l'intérieur, l'ADN d'un petit chez qui on soupçonne une maladie génétique rare. « On pense qu'environ 1 % à 2 % de la population a une maladie génétique rare et environ 80 % de ces maladies se présentent dans l'enfance ou l'adolescence. Mais, dans la moitié des cas, on ne trouve pas le diagnostic », dit Jacques L. Michaud.

Pour quelque 300 enfants malades ayant participé à un des projets-pilotes au CHU Sainte-Justine, l'analyse de leurs gènes a été fort utile. Dans 31 % des cas, elle a permis de trouver la cause de leur état (précisons que l'équipe explore principalement des gènes déjà associés à des maladies monogéniques).

Trouver un diagnostic ne signifie pas nécessairement qu'un traitement existe, mais, au moins, il met fin au doute « très lourd et anxiogène » des parents.

Le docteur Michaud pense qu'on aurait intérêt à utiliser la technologie dès le départ chez les enfants malades pour lesquels on soupçonne une maladie génétique: « Le taux de diagnostic serait peut-être de 50 % dans ce cas. »

Il participe d'ailleurs présentement à une étude pour évaluer le rapport coûts/bénéfices d'une telle idée. Elle semble prometteuse, à en croire les données compilées jusqu'à présent.

peuvent aussi ouvrir une boîte de Pandore, au gré des « découvertes fortuites ». Ce terme réfère à une mutation repérée sans qu'elle ait de lien avec le but visé par le test. Robert C. Green y a été confronté dans le cadre de l'essai clinique en cours à Boston. « Nous recherchons uniquement des maladies qui apparaissent dans l'enfance, mais on a repéré chez un bébé une mutation sur le gène BRCA2. On avait aussi des échantillons des parents et on a découvert que la mère portait aussi cette mutation, sans le savoir. Notre protocole ne nous permettait pas de révéler cette information. On a dû retourner devant notre comité d'éthique pour obtenir la permission d'offrir la possibilité à ces parents de connaître l'information. Bien sûr, ils étaient à l'envers, mais tout de même contents de le savoir. »

Les parents, grands curieux, seraient même fous des données génomiques! C'est du moins ce qui ressort d'une petite étude qualitative de Bartha Knoppers et de ses collègues. Ils

« Les parents estiment qu'ils sont en droit de savoir et que c'est à eux de gérer toutes ces informations. »
– Bartha Knoppers

ont analysé la réaction de 11 parents à l'idée qu'on leur communique des découvertes fortuites à la suite d'un séquençage du génome de leur enfant. Le constat? Qu'il s'agisse d'une maladie incurable ou d'une mutation pouvant mener – ou non – au développement d'un trouble de comportement ou d'apprentissage, ils préfèrent tout savoir. Quitte à vivre avec une anxiété inéluctable. « Je vais pouvoir me préparer mentalement, physique-

ment, financièrement, de manière organisationnelle aussi », a justifié un participant. Certains parents ont toutefois convenu que de telles révélations pourraient « changer totalement la façon d'éduquer les enfants ».

Mais toute vérité est-elle bonne à dire? Peut-elle porter préjudice aux enfants? À tout le moins, une loi vient d'être votée à la Chambre des communes pour protéger les citoyens canadiens de la discrimination génétique (voir l'encadré ci-contre). Au-delà de ces considérations, en général, les spécialistes estiment qu'il ne faut transmettre que des données qui ont une utilité dans le traitement des patients pour leur éviter des soucis face auxquels ils seront bien impuissants. « Ces balises répondent aux préoccupations des experts plutôt qu'à celles de participants, selon Bartha Knoppers. Les parents estiment qu'ils sont en droit de savoir et que c'est à eux de gérer toutes ces informations. »

Il n'empêche, tous les parents ne sont pas aussi curieux. Une étude canadienne publiée en 2014 dans le *European Journal of Human Genetics* montre que les quelque 2 000 participants sondés seraient moins enclins à ce que leur rejeton participe à un programme national de dépistage néonatal s'il se faisait par séquençage du génome (80 %) plutôt qu'à l'aide des techniques actuelles (94 %).

Dans un avenir pas si lointain, la même question taraudera les futurs parents: souhaiteront-ils connaître les secrets du

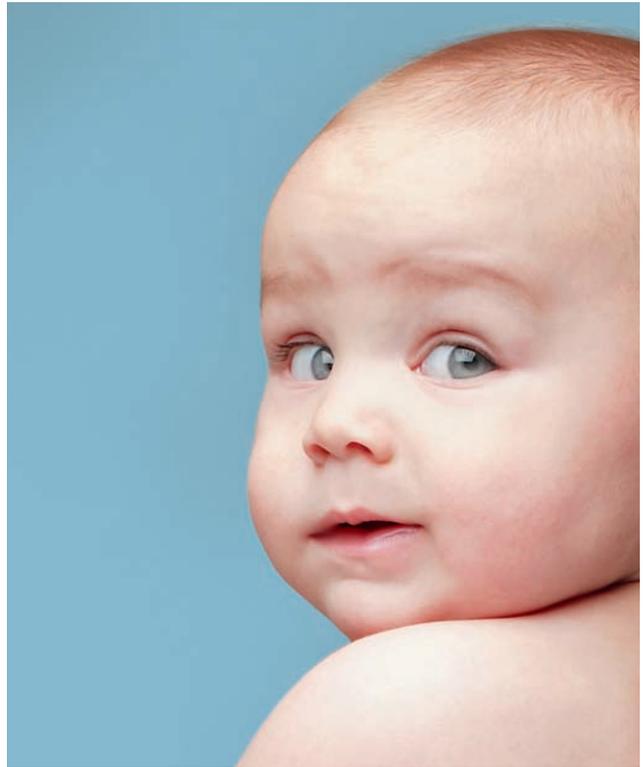
« Les jeux sont faits : le séquençage du génome personnel sera réalisé sur plusieurs individus, peu importe les arguments théoriques au sujet de sa valeur » – Bert Vogelstein

génomique de leur bébé à naître? Cela ne relève pas de la fiction : en 2012, deux équipes de scientifiques sont parvenues à reconstruire les premiers génomes de fœtus, notamment en séquençant l'ADN présent dans le sang de la mère (dont une petite fraction provient du fœtus).

Et d'autres techniques émergent. « Des chercheurs ont découvert des cellules du fœtus sur le col de l'utérus de la mère. Il y a peut-être moyen de les amplifier pour les analyser », illustre le docteur François Rousseau qui achève justement une étude de la validité du dépistage prénatal de certaines maladies génétiques dans le sang maternel plutôt que par amniocentèse. « Mais ces techniques n'échapperont pas aux mêmes questions de coût-efficacité : cela aurait-il un véritable impact, par exemple en allongeant l'espérance de vie de la population? » Voilà ce qu'il faut déterminer pour convaincre les décideurs d'intégrer – ou non – le séquençage dans le programme national de dépistage, qu'il soit prénatal ou néonatal.

Pour Bert Vogelstein, qui a fait l'étude sur les jumeaux, il est inutile de se perdre en conjectures, car le train est déjà en marche. « Les jeux sont faits : le séquençage du génome personnel sera réalisé sur plusieurs individus, peu importe les arguments théoriques au sujet de sa valeur », estime-t-il. L'enthousiasme est trop fort.

Pour ma part, j'ai encore quelques jours pour réfléchir à l'offre de Baby Genes. J'ai beau être au fait de toutes les incertitudes qui l'accompagnent, ma curiosité de parent est piquée... 



Une loi contre la discrimination génétique

En mars dernier, les députés canadiens ont voté une loi pour interdire l'utilisation des résultats de tests génétiques dans le cadre de contrats de biens ou de services. La législation intègre aussi la génétique comme motif de discrimination dans la Loi canadienne sur les droits de la personne et dans le Code du travail. Avec ces modifications, les entreprises (assureurs et employeurs) ne pourraient forcer un citoyen à se soumettre à des tests génétiques ou génomiques ni exiger de connaître le résultat de tels examens. Le gouver-

nement a toutefois l'intention de se tourner vers la Cour suprême pour déterminer la constitutionnalité de cette loi.

Le sénateur libéral retraité et avocat James Cowan, qui a déposé le projet de loi en 2013, explique que non seulement les citoyens et la communauté médicale, mais aussi le monde de la recherche accueillent favorablement cette loi : « Pour mener les études et les essais cliniques, la menace de la discrimination pouvait être un frein au recrutement. »

Yann Joly, directeur de recherche au Centre de gé-

nomique et de politiques de l'Université McGill, explique qu'il est important de protéger le petit groupe de personnes atteintes de maladies monogéniques à forte pénétrance qui sont plus vulnérables, comme les porteurs du gène associé à la maladie de Huntington (une grave maladie neurodégénérative). Pour les autres : « Chacun est porteur de nombreuses mutations, certaines augmentant le risque de développer des affections et d'autres diminuant ce risque. La signification de la plupart de ces mutations est encore incertaine. Ainsi, les

assureurs ne sauraient pas quoi faire devant toutes ces données prédictives! »

Par ailleurs, ces derniers étaient déjà prudents, dit-il. L'Association canadienne des compagnies d'assurances de personnes avait mis en place un code de l'industrie sur les tests génétiques en 2015 interdisant d'exiger des tests génétiques. Les assureurs ont ajouté une clause en janvier dernier pour stipuler que les résultats de tests génétiques ne pourront être imposés au consommateur pour les assurances vie de 250 000 \$ et moins à compter de janvier 2018.