

CHUBB®

Les Sciences de la Vie à l'ère de la pandémie
Partie 4 : Lutter contre
la COVID-19 grâce à la
génomique

Kennedys

CHUBB®

Kennedys

Lutter contre la COVID-19 grâce à la génomique

Ingénieur Prévention chez Chubb. Ce séquençage constant et prolifique du génome du virus vise à suivre les différentes souches.

« La génomique permet d'analyser où se positionnent les souches provenant de différents pays dans l'arbre phylogénétique mondial », souligne Karishma Paroha, Associée chez Kennedys. Ce type d'analyse a identifié une souche du coronavirus, détectée pour la première fois chez des ouvriers agricoles espagnols durant l'été, qui s'est ensuite répandue en Europe lorsque les vacanciers en Espagne sont retournés chez eux. En septembre, cette souche du virus représentait à elle seule la majorité des nouveaux cas de COVID-19 au Royaume-Uni.

Comprendre la propagation du virus dans le monde en temps réel permet aux gouvernements de prendre des mesures pour limiter sa transmission, notamment en demandant aux voyageurs de s'auto-isoler. Le recours massif au séquençage génomique permet également de détecter rapidement - et, avec un peu de chance, d'éliminer - les mutations du virus qui pourraient rendre les vaccins inefficaces.

Les outils génomiques dont nous disposons aujourd'hui représentent une nouvelle stratégie de lutte contre la pandémie. « La situation est totalement différente de celle que nous avons connue avec le SRAS. Tout le travail des 10 dernières années dans le domaine de la génomique a été exploité pour comprendre à quoi ressemble le virus et comment il attaque le corps humain, et ainsi mettre au point un mécanisme permettant de l'attaquer à son tour », explique Alex Forrest, Responsable Sciences de la Vie - Monde chez Chubb.

S'agissant de combattre le virus, les vaccins de Pfizer et Moderna sont les premiers d'une nouvelle génération de vaccins qui exploitent la génomique pour préparer le système immunitaire humain à lutter contre la COVID-19 en utilisant des molécules d'« ARN messager (ARNm) ».

Rédacteurs



Alex Forrest
Responsable Sciences de la Vie - Monde, Chubb



Vicki D'Silva
Responsable Sciences de la Vie, Royaume-Uni et Irlande, Chubb



Keith Gallois
Ingénieur Prévention, Chubb



Karishma Paroha
Associée, Kennedys

Les progrès de la génomique permettent d'optimiser la riposte mondiale à la pandémie de COVID-19 et de continuer à approfondir nos connaissances en matière de santé

Lorsque la peste noire a frappé le monde au Moyen Âge, il n'existait pas même de mots pour décrire la cause de cette épidémie qui tuait des millions de personnes. Au début de l'année 2020, lorsque la COVID-19 a été identifiée comme représentant un risque de pandémie, les scientifiques chinois ont étudié le virus de manière approfondie et séquencé son génome, déchiffrant le « mode d'emploi » génétique qui détermine sa composition.

La séquence de ce génome a été communiquée à la communauté internationale et les chercheurs ont rapidement proposé la génomique - l'étude de l'ensemble des gènes d'un organisme et de leur fonctionnement - pour s'attaquer au virus.

« Depuis que la première séquence a été partagée mi-janvier, plus de 160 000 séquences de COVID-19 ont été publiées sur des plateformes en libre accès », explique Keith Gallois,

Qu'est-ce qu'un génome ?

Un génome est une liste exhaustive d'instructions visant à fabriquer un organisme

Chez l'homme, ces instructions sont conservées dans chaque cellule du corps, au sein de 23 chromosomes, qui sont composés de 20 000 gènes, eux-mêmes constitués de plus de trois milliards de lettres d'ADN. L'intégralité de l'ADN contenu dans une cellule humaine forme un génome

D'un être humain à un autre, le génome ne diffère que de 0,2%. C'est dans cette infime différence que se trouve le potentiel de prédire, prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies

Sources:

www.yourgenome.org

www.genomicseducation.hee.nhs.uk

www.genome.gov



Un gène est un fragment d'ADN. Certains gènes contiennent des instructions concernant nos caractéristiques physiques individuelles, d'autres influencent le risque que nous développons une maladie donnée

Les instructions contenues dans chaque gène peuvent être lues par le biais de son code génétique, composé des quatre lettres de base de l'ADN - A, C, G et T - chacune représentant une molécule différente

16%

des Européens sont porteurs de gènes induisant un risque accru d'insuffisance respiratoire liée à la COVID-19

- Les vaccins conventionnels sont fabriqués à partir de virus cultivés puis affaiblis en laboratoire au cours d'un processus qui peut prendre des mois. En revanche, les vaccins à ARNm peuvent être mis au point en quelques semaines à partir de matrices d'ADN sans avoir besoin de cultiver le virus, accélérant ainsi considérablement le processus de livraison d'un vaccin.

À mesure que la pandémie progresse et que le volume de données disponibles augmente, la recherche en génomique fait également la lumière sur les raisons pour lesquelles certaines personnes sont plus susceptibles que d'autres de développer une forme grave de la COVID-19. Une étude a ainsi révélé qu'un cluster de gènes hérités des Néandertaliens et portés par près de 50 % de la population en Asie du Sud et 16 % de la population européenne constituait un facteur de risque majeur dans l'insuffisance respiratoire dont souffrent les patients atteints de la COVID-19.

Un contexte beaucoup plus vaste

Le rôle joué par la génomique dans la pandémie de coronavirus ouvre une fenêtre sur ce domaine relativement nouveau et sur la façon dont il transforme les soins de santé. Comme nous avons pu le constater au cours de la pandémie, la génomique nous permet de comprendre la maladie et le corps humain avec un nouveau degré de précision. Cependant, la COVID-19 n'a révélé qu'un petit aperçu des possibilités offertes par la génomique, qui nous conduit vers des soins de santé prédictifs et personnalisés.

« Après avoir réalisé la première ébauche de la séquence du génome humain il y a environ 20 ans, nous découvrons aujourd'hui la véritable utilisation pratique à grande échelle de ces connaissances », souligne Vicki D'Silva, Responsable Sciences de la Vie, Royaume-Uni et Irlande chez Chubb. Le cancer est au cœur de l'application pratique de la génomique. À l'heure actuelle, l'accent est mis sur l'optimisation de différents types de traitement du cancer selon les génomes

individuels des cellules cancéreuses. Néanmoins, cela débouchera assurément sur d'autres domaines.

« Le premier déclencheur ouvrant la voie à un véritable changement a été le gène BRCA1 du cancer du sein », explique Vicki D'Silva. Le gène BRCA1 a été associé au cancer du sein et des ovaires en 1994. Aujourd'hui, les femmes peuvent réaliser un examen qui détermine si elles sont porteuses d'une copie défectueuse du gène, qui participe à la réparation cellulaire dans le corps, et leur niveau de risque de développer un cancer.

Ce cas illustre les capacités de la génomique à faire la lumière sur les origines de la maladie et à la définir avec davantage de précision. Il s'agit en l'occurrence d'une affection monogénique, où un unique gène défectueux est associé à un cancer. Il montre également comment la génomique peut être exploitée pour prédire la maladie, ouvrant ainsi la voie à des mesures préventives, avant même l'apparition des symptômes. En effet, en 2013, l'actrice Angelina Jolie a rendu célèbre le gène BRCA1 en annonçant avoir subi une double mastectomie à titre de mesure préventive, suite à un examen indiquant qu'elle avait 87 % de risque de développer un cancer du sein.

Révolutionner le traitement

Le gène BRCA1 illustre également les capacités de la génomique à influencer le traitement, les scientifiques ayant utilisé leur connaissance du gène pour concevoir un traitement ciblé - les inhibiteurs de PARP - qui exploite la même défaillance dans les cellules cancéreuses, les empêchant de se réparer.

La puissance de calcul et une réduction drastique du coût du séquençage complet du génome ont permis de libéraliser la génomique en tant que domaine de recherche médicale.

Cette recherche a transformé les traitements en oncologie, grâce à un nombre croissant de médicaments ciblant certaines mutations génétiques au sein des cancers.



- Karishma Paroha met en avant l'Herceptin à titre d'exemple. Ce médicament bloque les effets du gène HER2, que l'on retrouve en quantité importante dans certains types de cancer du sein, de l'œsophage et de l'estomac. En diagnostiquant des cancers HER2 positifs chez leurs patients, les médecins peuvent leur prescrire l'Herceptin, choisissant ainsi directement le médicament le plus efficace, au lieu de passer par plusieurs lignes de traitement avant de trouver la meilleure.

Il existe d'innombrables exemples frappants de médicaments ciblés ayant permis de sauver des vies. Toutefois, à la pointe de la génomique thérapeutique se trouve la « thérapie génique », une technique expérimentale qui consiste à remplacer ou désactiver les gènes défectueux afin d'aider l'organisme à combattre la maladie.

La pharmacogénomique - l'étude qui consiste à comprendre comment les gènes influent sur la réaction d'une personne aux médicaments - contribue également au développement d'une médecine plus ciblée, en permettant une posologie ou une sélection plus adaptée des médicaments. « La pharmacogénomique vise non seulement à tenter de faire correspondre les médicaments aux patients, mais également à s'efforcer de réduire les éventuelles réactions indésirables aux médicaments », explique Karishma Paroha.

Pour libérer le plein potentiel de la génomique, il est également indispensable d'étudier l'impact de l'environnement. « Il s'agit de comprendre ce dont votre corps a besoin et comment il interagit avec votre environnement - soit votre capacité à traiter les agents cancérogènes parce que votre organisme est doué pour gérer le stress oxydatif, soit le nombre d'heures de sommeil dont vous avez besoin », précise Vicki D'Silva, en faisant référence à la découverte de deux gènes associés aux personnes qui ont besoin de moins de sommeil que la plupart des gens.

« Ces dernières années, nous avons découvert qu'un être humain possédant ces gènes pouvait n'avoir besoin que

d'environ quatre heures de sommeil par jour. À l'inverse, d'autres gènes peuvent induire un besoin de 10 heures de sommeil. Cette connaissance a une grande valeur pour nous en tant qu'êtres humains. Elle nous permet de comprendre à quel point nous poussons notre organisme au-delà de ses limites normales. »

Outre les problèmes de santé plus graves, la génomique est exploitée pour analyser comment notre corps pourrait réagir à différents régimes alimentaires, exercices et styles de vie. « Parmi nos assurés, certaines entreprises vous permettent de leur envoyer un échantillon qui sera soumis à un test génomique. Vous pourrez ainsi connaître les indicateurs qui vous informeront si vous devez plutôt faire du cardio ou de la musculation, en fonction de ce à quoi votre corps réagit mieux », affirme Alex Forrest.

Le cumul de ces avancées nous conduit vers une médecine plus personnalisée, accordant un rôle accru à la prédiction, et donc à la prévention, ainsi qu'à un diagnostic plus précis des pathologies, et à des traitements ciblés et dosés pour correspondre à notre biochimie.

Quelle est l'étape suivante ?

Si l'application de la génomique dans le domaine de la santé a commencé avec l'oncologie, elle s'étend néanmoins à de nombreux autres domaines, étant donné que le coût du séquençage continue de chuter et que les chercheurs collectent toujours plus de données, découvrant des marqueurs génétiques pour toutes sortes de maladies différentes.

« Nous vivons désormais dans un monde où le séquençage génomique des populations de masse commence à prendre de l'ampleur. Au Royaume-Uni, le séquençage du génome entier fait déjà partie du National Health System (NHS), dans le but de produire un demi-million de génomes entiers d'ici 2023/24. ►

Qu'est-ce que la technologie CRISPR ?

Une technique de manipulation génétique qui nous permet de compléter, de supprimer ou d'altérer l'ADN et, par conséquent, de modifier les caractéristiques d'un organisme

Cette technique est encore en cours de perfectionnement et, à l'heure actuelle, un nombre limité d'essais cliniques utilisant la technologie CRISPR sont dédiés au traitement de maladies génétiques telles que le cancer, le SIDA et les maladies du sang

En théorie, cette technologie pourrait également être utilisée pour altérer les embryons atteints de pathologies génétiques ou empêcher la transmission de maladies héréditaires aux enfants

Toutefois, les préoccupations d'ordre éthique et scientifique sont telles que de nombreux pays interdisent aussi bien la manipulation d'embryons destinés à parvenir à terme que les interventions sur la « lignée germinale » altérant les gènes transmis du parent à l'enfant



500 000

Le nombre de génomes humains que le NHS espère séquencer d'ici 2023/24

- D'autres pays s'y mettent également et cette tendance devrait se poursuivre », explique Keith Gallois.

« L'utilisation de données de masse permettra aux scientifiques de relier des séquences génomiques à des états pathologiques, en identifiant les principales variantes d'ADN qui pourraient donner lieu à une pathologie et en permettant à la recherche de se concentrer sur certaines maladies génomiques. Cette évolution devrait se traduire par l'amélioration des tests de diagnostic ainsi que le ciblage des traitements thérapeutiques », ajoute-t-il.

Bien que les affections monogéniques aient été au cœur de la recherche jusqu'à présent, les projets de séquençage génomique à grande échelle commencent également à déchiffrer la façon dont les gènes interagissent entre eux et l'environnement à l'origine de la maladie. Au moyen d'algorithmes, les chercheurs analysent des millions de variations génétiques communes, associées à toutes sortes de pathologies allant des maladies cardiaques au diabète et à l'obésité, et produisent des « scores de risque polygéniques », qui résument l'effet estimé de nombreuses variantes génétiques sur la prédisposition d'une personne à certaines maladies. Lorsqu'elle sera entièrement opérationnelle, cette technique pourrait permettre aux médecins d'identifier des pans entiers de la population présentant un risque plus élevé de développer certaines maladies.

« En déterminant le génome d'un patient, les autorités médicales pourront identifier les personnes susceptibles de manifester certaines maladies génétiques. Elles pourront ainsi fournir un dépistage précoce et, le cas échéant, un traitement ciblé. Chaque personne peut elle aussi prendre des décisions avisées en matière de comportement et changer par exemple certaines choses dans son mode de vie en vue d'améliorer son état de santé », précise Keith Gallois. Le gène BRCA1 a été à l'origine de ce parcours, mais les perspectives d'avenir sont vastes.

Outre la prédiction, un diagnostic plus précis et des traitements plus ciblés, la génomique présente également un grand potentiel au niveau de la pharmacogénomique.

« À l'avenir, il se pourrait que votre constitution génétique figure sur votre carte d'identité. Ainsi, si vous étiez victime d'un accident de voiture, votre traitement pourrait prendre en compte les besoins propres à vos caractéristiques génétiques », explique Karishma Paroha.

Toutefois, à mesure que la génomique est appliquée sous des formes toujours plus variées, de nouveaux risques devront être maîtrisés.

Les risques pour la société

« Je crains que plus nous en saurons sur notre propre constitution génétique, plus cela soulèvera de questions d'ordre éthique quant à savoir dans quelle mesure nous serons tenus de divulguer ces informations. Devez-vous informer votre employeur de votre constitution génétique ? Devez-vous communiquer ces informations aux compagnies d'assurance vie et maladie ? », demande Karishma Paroha.

La complexité de la génomique est également propice aux recours dans le cadre de poursuites en matière de santé et de sécurité. « Dans l'optique d'un litige éventuel, à l'avenir, votre constitution génétique pourrait être invoquée comme étant une cause alternative de votre état de santé », indique Mme Paroha, citant l'amiantose à titre d'exemple. « Une société pourrait mettre en avant vos caractéristiques génétiques pour suggérer que la maladie que vous avez développée n'a en réalité pas été causée par des facteurs externes, comme votre environnement de travail, mais par votre propre constitution génétique. »

Keith Gallois souligne que la sécurité des données est un défi majeur à relever. « Les données génétiques seront de plus en plus utilisées pour vérifier l'identité. Le vol de cette



- identité, comme c'est déjà le cas, pourrait entraîner une perte financière. » À l'heure actuelle, les bonnes pratiques consistent notamment à rendre anonymes les données des individus et à s'assurer qu'elles sont conservées dans un environnement sécurisé. « Aucun système de ce genre n'est totalement résistant aux attaques, malgré les cyberprotections offertes. Nous devrions également songer au fait que, même si la technologie ne le permet pas pour l'instant, il se pourrait qu'à l'avenir, les données anonymisées soient à nouveau rendues identifiables », avertit Keith Gallois.

Karishma Paroha explique que ce risque est amplifié lorsque nous prenons en compte les groupes familiaux. « Nous partageons près de 50% de notre génome avec notre famille proche. Il ne saurait donc être question uniquement de violation de nos propres données à caractère personnel ; ce risque en matière de respect de la vie privée menace toute la famille. » Il est également délicat de juger quel niveau de prescience serait excessif. « Nous anticipons que certaines entreprises examineront la probabilité que vous développiez un cancer. Mais quelles seraient les conséquences de cette information pour le consommateur ? Celui-ci va-t-il soudainement cesser de faire une chose qui a un impact sur une autre, donnant ainsi lieu à un problème différent ? », s'interroge Alex Forrest.

Cependant, l'un des risques les plus frappants pour la société est le recours à la technologie CRISPR, qui permet la modification simple, mais combien puissante, des génomes. Parfois qualifiées de ciseaux microscopiques, les CRISPR nous donnent potentiellement le pouvoir de traiter, voire de prévenir, de nombreuses maladies en modifiant notre ADN. « La technologie CRISPR a un rôle capital à jouer à l'avenir. En effet, plutôt que d'essayer d'optimiser un médicament, pourquoi ne pas tout simplement corriger le problème à la source en modifiant l'anomalie génétique ? », explique Alex Forrest.

Du point de vue de la sécurité, l'édition de la « lignée germinale » - à savoir la modification des gènes qui sont transmis aux

générations suivantes - dans le but de guérir des maladies génétiques risquerait de créer involontairement d'autres maladies, qui feraient dès lors partie du patrimoine génétique. Du point de vue de l'éthique, la principale préoccupation porte sur la frontière entre la suppression de troubles génétiques invalidants et la promotion de caractéristiques valorisées par la société. Et à qui reviendrait la décision ?

« Certains essais cliniques utilisant la technologie CRISPR sont consacrés aux traitements contre la drépanocytose. Il s'agit d'une anomalie monogénique et répandue, pour laquelle cette technologie permet d'obtenir des résultats très positifs. Toutefois, à l'heure actuelle, cette technique n'a pas dépassé le cadre des anomalies monogéniques.

À mon avis, il est probable que la technologie CRISPR permette de traiter quelques autres types de maladies génétiques, mais que l'on se heurte rapidement à la question des bébés sur mesure, car c'est là la suite logique de la technologie CRISPR », affirme Alex Forrest. « D'importantes questions d'ordre éthique se posent quant à savoir où se situe la frontière », ajoute-t-il. « À quel moment convient-il de s'arrêter ? »

Voilà une question que la société devra se poser très prochainement. « Comme l'ont montré les armes nucléaires : une fois une technologie inventée, nous ne pouvons plus revenir en arrière », affirme Alex Forrest, en faisant référence à la disparité des cadres réglementaires à travers le monde. « Sur le plan éthique, nous allons devoir nous prononcer sur ces questions au cours des cinq prochaines années, car les outils seront bientôt opérationnels. »

Karishma Paroha estime que la vulgarisation sera d'une importance cruciale. « Les normes culturelles et éthiques seront examinées et, selon moi, nous devons tous nous familiariser avec la génomique et savoir de quelle façon elle affectera nos familles. Je pense que la vulgarisation va devoir jouer un rôle essentiel. »

Points importants à retenir

- **La génomique nous aide à comprendre** comment se propage la COVID-19, pourquoi certaines personnes sont plus affectées que d'autres et comment riposter
- **La génomique nous permet de** comprendre la maladie avec un tout nouveau degré de précision
- **Elle nous conduit vers des soins de** santé plus prédictifs et personnalisés
- **Parallèlement au vaste potentiel de la** génomique se présentent des risques éthiques et scientifiques
- **Les modèles opérationnels des sociétés** pharmaceutiques devront s'adapter et évoluer

Pour en savoir plus, contacter

Alex Forrest
Responsable Sciences de la Vie - Monde,
Chubb
afortrest@chubb.com

Vicki D'Silva
Responsable Sciences de la Vie, Royaume-
Uni et Irlande, Chubb
vdsilva@chubb.com

Karishma Paroha
Associée, Kennedys
karishma.paroha@kennedyslaw.com

► Le marché des Sciences de la Vie

L'une des zones d'ombre en matière de responsabilité porte sur la question de savoir qui est responsable d'établir des liens entre le profil génétique d'un patient et ses réactions aux médicaments. « Est-il de la responsabilité des sociétés pharmaceutiques de tenter de comprendre tous les aspects génétiques et génomiques de la population de patients qu'elles ciblent ? Cette responsabilité incombe-t-elle aux universités ? Au secteur de la santé ? Aux gouvernements ? », demande Alex Forrest. « C'est une question épineuse, parce que si vous êtes une société pharmaceutique, vous risquez de perdre votre marché en déterminant davantage d'informations génétiques. »

Cependant, Alex Forrest recommande aux sociétés pharmaceutiques de réfléchir sérieusement à l'impact de la génomique.

« Les fabricants ne peuvent pas partir du principe qu'ils n'ont pas à examiner certains impacts génomiques de leurs produits. » Alex Forrest s'inquiète de l'éventualité d'un déferlement d'actions en justice autour de l'insuffisance de l'étiquetage des médicaments. En cas de recherche dans le domaine public associant des cohortes génétiques de personnes à des réactions indésirables, il recommande de renforcer le mode d'emploi.

Plus il y aura de génomes humains séquencés et comparés aux dossiers médicaux, plus il y aura de modèles montrant des réactions indésirables aux produits existants.

Selon Alex Forrest, ce n'est qu'une question de temps avant que les autorités de réglementation exercent des pressions sur les sociétés pharmaceutiques et que celles-ci soient tenues de comprendre comment la génomique influe sur les réactions indésirables aux médicaments. « Il faudrait ensuite développer un test compagnon associé à la prescription », affirme Alex Forrest. Ces tests permettraient de rechercher des marqueurs génétiques indiquant la probabilité d'une réaction

indésirable. « Nous sommes appelés à voir un essor du nombre de fabricants qui vont non seulement vouloir le faire, mais également y être contraints. Les sociétés pharmaceutiques vont devoir développer des tests compagnons et être actives dans le domaine de la génomique, au lieu d'être passives. »

Futures pandémies

On ne saurait surévaluer l'impact de la génomique sur le domaine de la santé. Et au vu de la vitesse d'évolution de nos connaissances dans ce domaine, nous serons bien mieux armés pour combattre rapidement d'éventuelles futures pandémies.

Selon Alex Forrest, la prochaine fois, la génomique sera exploitée pour rendre les éventuelles restrictions sur la socialisation ultra-ciblées. « J'entrevois un futur où les outils génomiques nous permettront de comprendre notre immunité, ce qui permettra aux gens de continuer à vivre leur vie tout en protégeant les autres », précise-t-il. « Même dans les six ou 12 prochains mois, nous ne saurons pas qui a contracté la COVID, qui a besoin du vaccin et qui n'en a pas besoin. En revanche, à l'avenir, nous pourrions espérer disposer des outils nécessaires pour déterminer ces éléments. Ainsi, nous pourrions éviter le désastre économique du confinement généralisé et permettre à un pan de la société de fonctionner tout en protégeant les personnes qui ne disposent pas des anticorps nécessaires. »

Lors de la prochaine pandémie, il se pourrait bien que nous regardions en arrière et nous disions qu'à l'époque de la pandémie de COVID-19, il n'existait pas même de mots pour décrire ce qui se passait.

Le prochain rapport de cette série explorera l'impact de la COVID-19 sur les chaînes d'approvisionnement.

Chubb. Insured.SM