

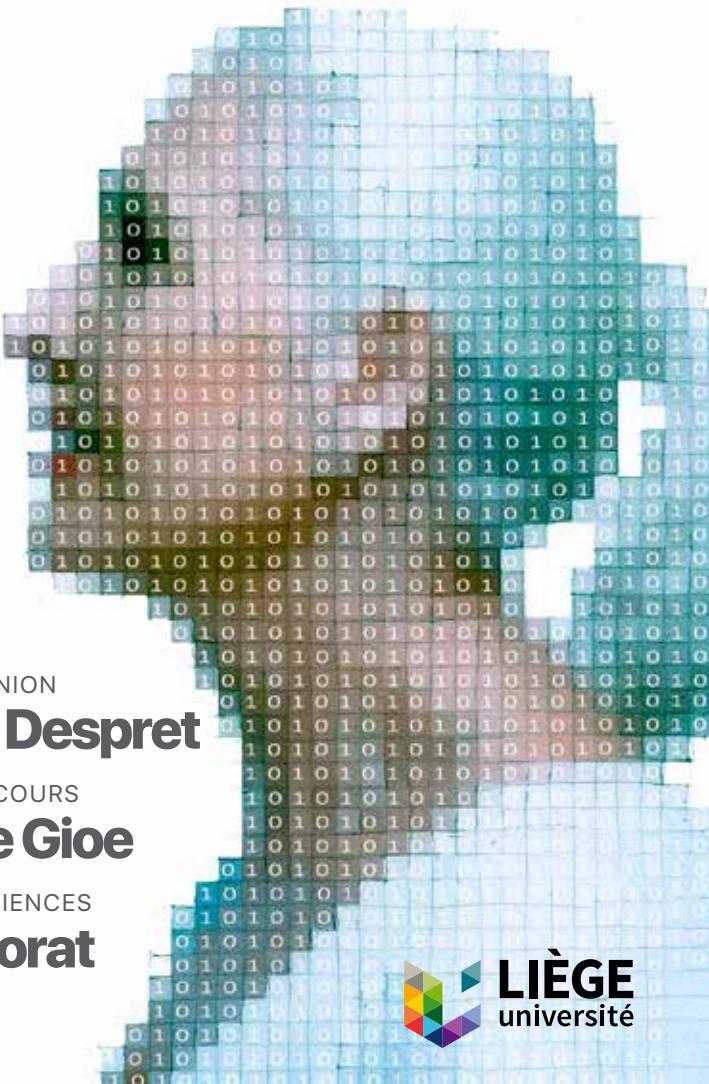
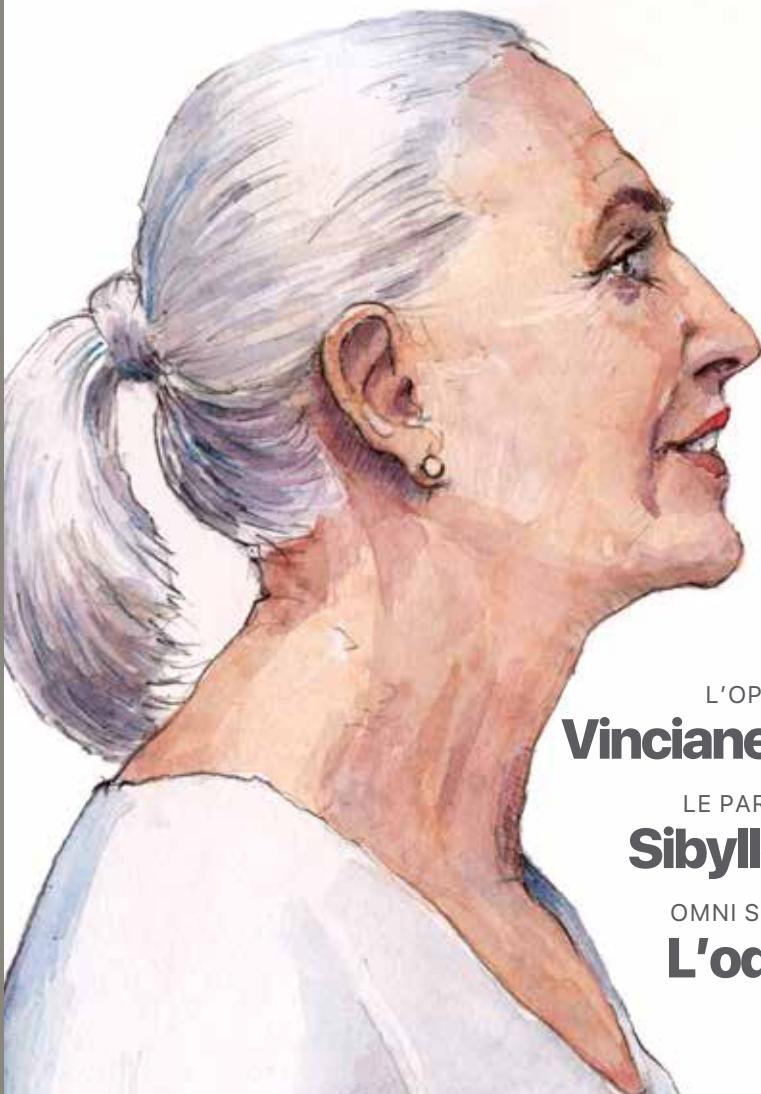


Le Quinzième Jour

Quadrimestriel de l'ULiège

À LA UNE

L'autre moi



L'OPINION

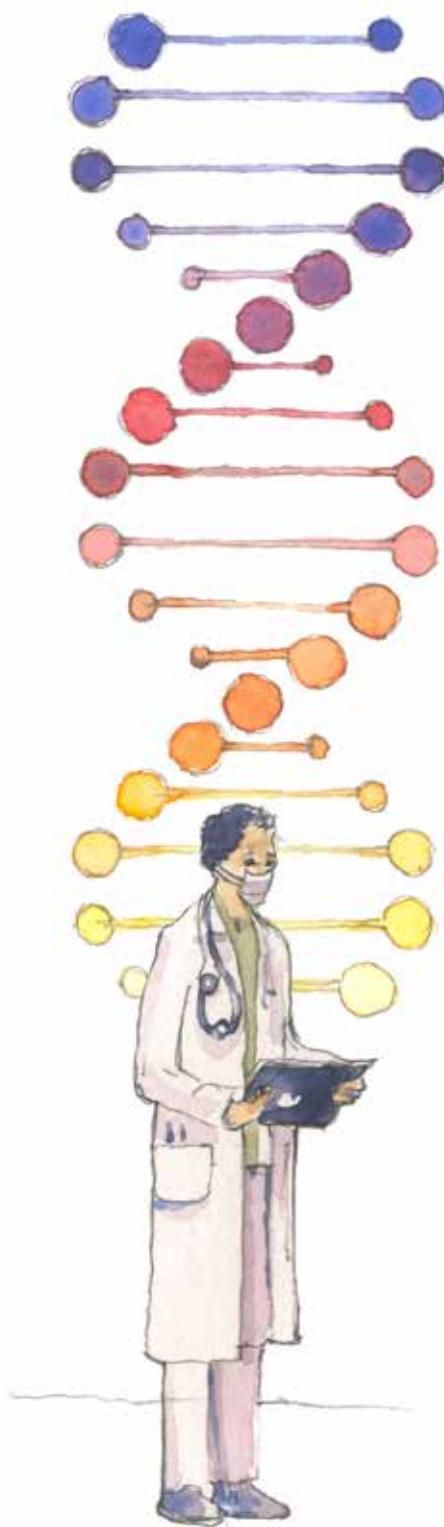
Vinciane Despret

LE PARCOURS

Sibylle Gioe

OMNI SCIENCES

L'odorat



SANTÉ

Vers une prévention personnalisée

DOSSIER JULIE LUONG - DESSINS FABIEN DENOËL

Face à l'augmentation des maladies communes et complexes, les recherches progressent sur la mise au point de scores de risque polygénique qui permettraient de développer des politiques de prévention plus personnalisées. C'est l'objet, à l'ULiege, du projet "Ensemble", qui rassemble actuellement les données de plus de 3000 patients. Mais l'implémentation de ce type de dispositifs en pratique clinique pose des questions éthiques qui nécessitent une réflexion collective.

Nous vivons de plus en plus vieux : en 2023, en Belgique, l'espérance de vie à la naissance (EV) était de 82,3 ans. Mais cet accroissement de la durée de vie s'accompagne aussi d'un accroissement des maladies chroniques dites "maladies communes et complexes", à savoir des pathologies liées à l'interaction d'un déterminisme génétique et de facteurs environnementaux. Il peut s'agir de maladies cardiovasculaires (comme les infarctus du myocarde), de cancers, de maladies métaboliques (comme le diabète), de maladies neurologiques (comme la maladie d'Alzheimer) ou encore de maladies inflammatoires (rhumatologiques par exemple, ou chroniques de l'intestin). Or, non seulement ces maladies amoindrisent la qualité de vie des patients et augmentent leurs situations de dépendance, mais elles mettent aussi le système de santé sous haute tension.

« En santé publique, on parle de "burden of diseases", explique Benoît Pétré, chercheur et enseignant au département des sciences de la santé publique de l'ULiège. À savoir que ces maladies communes et complexes pèsent sur nos systèmes de santé au point qu'ils ne peuvent presque plus absorber les consultations, ce qui compromet le droit de l'accès de tous à la santé. Il y a donc aujourd'hui des attentes très fortes par rapport à d'autres approches qui permettraient de garantir le droit à la santé, ce qui demande un vrai rééquilibrage entre les aspects curatifs et les aspects de prévention des maladies et promotion de la santé. Aujourd'hui, on constate un complet déséquilibre, puisqu'en Belgique, les dépenses en matière de prévention n'atteignent même pas 3 % du budget de la santé, alors que c'est ce qui est recommandé au minimum par les instances internationales. La Belgique est par ailleurs assez mauvaise en matière de prévention. »

CALIBRER LES SCORES

Dans ce contexte, les politiques actuelles tendent à développer une vision moderne de la prévention, autour du concept de "médecine P3" (préventive, personnalisée, de précision), dans lequel s'inscrit le projet "Ensemble" mené par le Giga et l'Institut Montefiore de l'Université et le CHU de Liège, dans le cadre de l'initiative d'innovation stratégique de la Région wallonne "MedResyst" (médecine des réseaux et des systèmes). « Nous avons reçu 1,7 million pour un projet estimé initialement à 40 millions d'euros. Nous commençons dès lors doucement, mais c'est un bon début », commente Sophie Vieujean, chargée de cours en faculté de Médecine et coordinatrice clinique du projet. Dans un premier temps, celui-ci a pour ambition de calibrer les scores de risque polygénique pour une série de maladies communes complexes qui constituent aujourd'hui des problèmes de santé publique en Wallonie. À plus long terme, l'objectif est de lancer des études pour baliser leur implémentation en pratique clinique, notamment à travers des programmes pilotes de prévention et de dépistage.

Des études démontrent en effet que l'utilisation de ces scores permet de calculer les risques de développer des maladies communes et complexes. Ces scores se constituent à partir des gènes d'un individu et des éventuelles mutations présentes. En comparant les scores d'un patient à ceux d'autres personnes génétiquement différentes, il est possible d'évaluer le risque de survenue. « Un patient qui n'a pas de "surisque" aura un score polygénique équivalent à 1, commente Sophie Vieujean. Celui qui a un score équivalent à 2 aura deux fois plus de

risques de développer la pathologie. Tandis que le patient qui a un score de 0,5 aura deux fois moins de risques d'être atteint. »

Pour le projet Ensemble, 3000 patients ont déjà été recrutés. Le prélèvement d'ADN se fait sous la forme d'une prise de sang accompagnée d'un questionnaire sur les facteurs environnementaux auxquels les patients sont soumis, ainsi que sur leur ressenti concernant ces nouveaux outils génétiques. Une fois le prélèvement réalisé, celui-ci est transféré vers le Giga, où il est anonymisé. Les données sont ensuite analysées grâce à des modèles d'intelligence artificielle utilisés pour le calcul des scores de risque polygénique (PRS). « Nous utilisons la base du UK Biobank et nous l'adaptons en fonction de la population locale », explique Sophie Vieujean. Les pays scandinaves et le Royaume-Uni travaillent en effet déjà avec les scores de risque polygénique depuis plusieurs années. Mais ceux-ci doivent être adaptés en fonction de l'exposome (ensemble des expositions environnementales auquel est soumis un individu au cours de sa vie). « Par exemple, ici, nous sommes dans un bassin industriel, avec des facteurs d'exposition particuliers », commente la coordinatrice clinique. Le projet Ensemble a donc pour mission de calibrer, c'est-à-dire d'adapter les scores de risque polygénique en Région wallonne.

LE CAS DU CANCER DU SEIN

À l'heure actuelle, le projet se concentre principalement sur le cancer du sein : le calibrage a déjà été réalisé sur 150 patientes. « Idéalement il faudrait le faire à partir de 250, voire 300 cas », précise Sophie Vieujean. « Le dépistage du cancer du sein est l'exemple assez emblématique d'un dysfonctionnement du système, commente à ce propos Benoît Pétré. On sait en effet qu'aujourd'hui, le dépistage organisé par la Région wallonne touche 6 à 7 % du public cible. Or il faudrait atteindre 70 % pour avoir un impact sur la réduction de la mortalité ! Bien sûr, il faut comptabiliser aussi le système privé, mais même en tenant compte, on n'atteint pas les 70 %. »

Les scores de risque polygénique sont donc l'une des pistes possibles pour améliorer la prévention. « Le projet Ensemble correspond à un type de prévention un peu hybride, entre la prévention primaire et secondaire », poursuit le chercheur en santé publique. On parle de prévention primaire quand il s'agit d'agir avant l'apparition de la maladie (équilibre alimentaire, exercice physique, diminution ou suppression des toxiques comme l'alcool ou le tabac...) et de prévention secondaire lorsqu'il s'agit de

dépister la présence éventuelle d'une maladie chez des patients asymptomatiques. « *Ici, il y a un aspect prédictif, avec l'idée notamment d'intensifier le dépistage chez des patientes plus à risque*, précise Benoît Pétré. Mais quand on met en place des dépistages, on doit respecter un certain nombre de critères. Le premier critère est de proposer des stratégies d'intervention en cas de dépistage positif confirmé par un diagnostic. Ici, il s'agirait de proposer des parcours différenciés aux individus, en abaissant l'âge auquel on commence le dépistage et/ou en augmentant leur fréquence. Mais les questionnements demeurent puisque qui dit dépistage plus fréquent dit aussi plus d'exposition à de l'imagerie... Sur tout le parcours, il faut envisager et les avantages et les inconvénients. »

De telles possibilités ne risquent-elles pas par ailleurs de susciter une grande anxiété chez les patients, par rapport à des maladies dont ils ne souffrent pas encore et ne

souffriront peut-être jamais ? « *On parle de médecine P3 mais parfois aussi de médecine P4*, précise Benoît Pétré, c'est-à-dire une médecine qui inclut l'enjeu participatif, connectée avec les enjeux de promotion de la santé, dans l'idée de préserver l'autonomie de décision de l'individu. Cet idéal demeure très présent dans le monde francophone. » Autrement dit, les patients qui donneraient leur accord pour que leur score de risque polygénique soit analysé devront le faire de manière éclairée, sans méconnaître les conséquences que ces informations auront sur le parcours de soin qu'on leur proposera... comme sur leur tranquillité d'esprit.

« *L'implémentation du score de risque dans la pratique clinique soulève toute une série de questionnements éthiques*, complète Sophie Vieujean. Comment annonce-t-on cela au patient ? Nous devons élaborer des dispositifs durables. L'enjeu est aussi de parvenir à présenter les scores

ENSEMBLE

LE PROJET COMPREND CINQ VOLETS

1. Une contribution wallonne au projet européen "1M Genomes" par séquençage du génome de citoyens wallons représentant la diversité ethnique de la région. Le séquençage sera réalisé par la plateforme de génomique du Giga.
2. Le déploiement clinique de "Scores de Risque Polygénique" (PRS) pour les "pathologies communes et complexes" dont le cancer du sein, le cancer du côlon, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le diabète et l'infarctus du myocarde. Les modèles IA utilisés seront développés sur base du UK Biobank et de données GWAS publiques. Ils seront jaugés et calibrés par génotypage de cohortes cas-contrôles locales correspondantes (300-500 individus par pathologie). Le génotypage sera réalisé à la plateforme de génomique du Giga. Les PRS seront calculés par Arina Noestreva sous la supervision du Pr Michel Georges.

3. L'établissement d'une cohorte d'"apprentissage" wallonne sous la direction du Pr Édouard Louis et de Sophie Vieujean. Dans le but de générer des PRS plus précis et plus informatifs (population locale, diversité ethnique, données clinomiques plus riches), des échantillons biologiques de plusieurs milliers de citoyens wallons visitant le CHU de Liège seront collectés. De l'ADN sera extrait de ces échantillons et stocké dans la Biobanque hospitalo-universitaire de Liège (BHUL).
4. L'établissement, sous la direction du Pr Philippe Kolh, de dossiers clinomiques en vue du calcul de PRS par extraction automatisée, par IA, de données structurées à partir des dossiers médicaux électroniques du CHU.
5. La recherche, sous la direction du Pr Vincent Bouris, de déterminants de maladies rares par séquençage du génome de nouveau-nés atteints de syndromes sévères et de leurs parents ("trios").

L'équipe du projet Ensemble a pour objectif de recruter 10 000 patients volontaires avant juillet 2025. Si cela vous intéresse, la participation consiste en un prélèvement d'un petit tube de sang et en un questionnaire en ligne portant sur votre environnement et votre mode de vie.

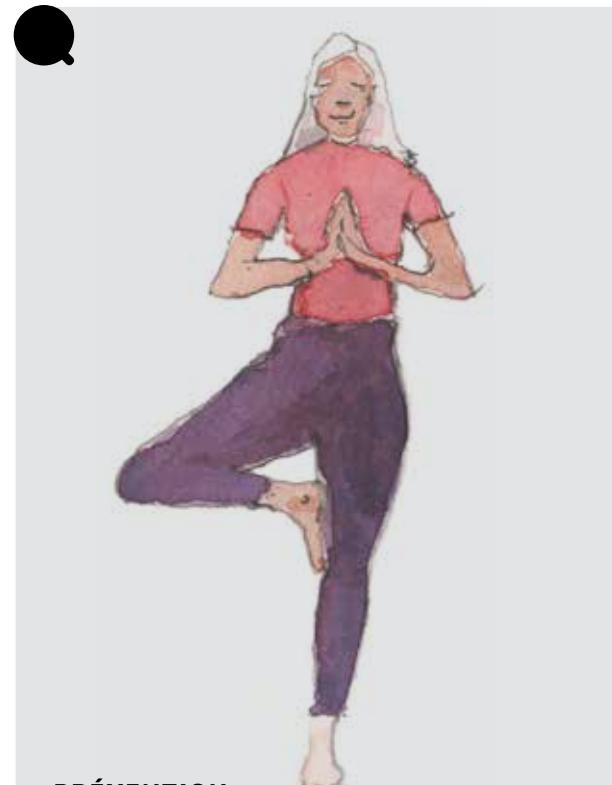
☛ www.chuliege.be/ensemble, tél. 04.323.65.43, courriel ensemble@uliege.be

de risque de manière intelligible aux patients ainsi qu'aux praticiens, car l'idée est que ces scores puissent être utilisés par les médecins en première ligne. » La mise en place d'un groupe de travail autour de l'acceptabilité de ces outils devrait permettre de répondre en partie à ces questions. « L'acceptabilité mesure le degré de confiance de la population face à ce genre d'outil, détaille Benoît Pétré. Ce qui suppose que les personnes comprennent bien ce que cela représente. Cela passera par des travaux plus qualitatifs. »

SURRESPONSABILISATION DU PATIENT

Au-delà d'un dépistage personnalisé, les scores de risque polygénique devraient favoriser des changements de mode de vie : arrêter de fumer, par exemple, pour un patient présentant un risque majeur d'infarctus du myocarde. Ce qui peut alors faire craindre une surresponsabilisation des individus par rapport aux questions de santé, dans une logique de prévention uniquement individuelle. Ce serait alors revenir à ce mirage selon lequel les nouvelles technologies appliquées à la santé permettront des gains de santé considérables, ce que l'histoire n'a cessé de démentir. « On sait que la génétique et le système de santé n'ont en fait qu'un faible poids dans la santé des individus », résume Benoît Pétré. Il en va autrement des déterminants plus structurels, notamment socio-économiques : rappelons ainsi qu'en Belgique, les écarts d'espérance de vie entre les groupes les plus favorisés et les plus défavorisés atteignent 8,9 ans chez les hommes et 6,0 ans chez les femmes*. Des différences similaires sont observées pour l'espérance de vie en bonne santé.

« Quelle politique publique veut-on pour encadrer l'usage de ces outils ?, s'interroge Benoît Pétré. Une question à poser tant aux cliniciens, aux patients ou aux bénéficiaires qu'aux mandataires politiques et aux scientifiques. Pour moi, c'est un très bel exemple de projet nécessitant un décloisonnement et une discussion avec des juristes, des philosophes, des sociologues. Autrement dit, la question de l'efficacité de l'outil ne sera pas la seule. Il faudra aussi s'interroger sur la santé publique et la façon dont ces outils nous amène à "faire société". » Car la séduction de l'innovation ne doit pas faire oublier la nécessité de lutter contre les inégalités sociales de santé, au cœur de la promotion de la santé.



PRÉVENTION

De nombreuses maladies peuvent bénéficier d'une prévention ou d'un diagnostic précoce afin d'établir une prise en charge efficace. Parmi celles pour lesquelles les scores de risque polygénique pourraient être utilisés, on retrouve :

- le cancer du sein, du côlon, de la prostate, du poumon
- l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle
- l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- les allergies
- l'obésité
- le diabète de type 2, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (comme la maladie de Crohn, la rectocolite ulcéro-hémorragique)
- la cirrhose
- l'insuffisance rénale chronique
- les accidents vasculaires cérébraux (AVC)
- la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson
- la sclérose en plaques (SEP)
- la dépression
- l'addiction
- le choc septique

* www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/esperance-de-vie-et-qualite-de-vie