

## Génétique

SÉQUENCER LE GÉNOME  
POUR MIEUX COMPRENDRE LA PR

Bien que la polyarthrite rhumatoïde (PR) ne soit pas une maladie génétique à proprement parler, des facteurs génétiques du génome sont impliqués dans la maladie, favorisant son déclenchement par des facteurs d'exposition à l'environnement de l'exposome. C'est ce qu'on appelle une maladie multifactorielle, résultant de l'équation suivante : **PR = génome + exposome**. Connaître la composante génétique de la PR, c'est comprendre l'origine de la maladie, là où tout commence ; c'est lire le premier chapitre du livre de la PR... C'est pourquoi l'analyse génomique de la polyarthrite est une étape indispensable. L'AFP<sup>ric</sup>, qui soutient depuis sa création les travaux de GenHotel (le laboratoire de recherche européen pour la PR), a décidé de militer, avec les patients et leur famille, en faveur du séquençage du génome de la PR.



Pour comprendre ce sujet passionnant, nous avons rencontré **le rhumatogénéticien fondateur de GenHotel, le Professeur François Cornélis**, qui poursuit l'aventure génomique en collaboration entre GenHotel-Auvergne, GenHotel-Evry et le Centre National de Recherche en Génomique Humaine de Gépole, dans le cadre de l'étude génétique des maladies multifactorielles.

#### Quelles sont les maladies qui bénéficient déjà du séquençage du génome en France ?

“ Le programme *France Médecine Génomique 2025* vient de démarrer en 2019, avec les premiers génomes pour les formes "monogéniques" des maladies rares et des cancers. Le diabète est la seule maladie multifactorielle retenue pour 2020. C'est pour que d'autres maladies multifactorielles, au premier rang desquelles la polyarthrite rhumatoïde, soient ajoutées au plus tôt que nous militons !

#### Aujourd'hui, dans quels cas effectue-t-on le séquençage du génome d'une personne à visée médicale ?

Prenons l'exemple du cancer du côlon. Lorsqu'une personne est atteinte de cette maladie avant 50 ans, alors qu'il y a déjà eu de nombreux cas dans sa famille, il est très probable qu'il existe une fragilité génétique à l'origine de ces cancers. On lui propose le test génétique du cancer du côlon. S'il est négatif (aucune fragilité retrouvée), sachant que le test usuel est incomplet, on lui propose un séquençage du génome entier pour

### Le séquençage du génome à visée médicale

La France et le Royaume-Uni sont les premiers pays à séquencer le génome à visée directement médicale (les USA séquencent un million de génomes pour la recherche). Deux plateformes du plan *France Médecine Génomique 2025*, l'une en Ile-de-France et l'autre en Auvergne Rhône-Alpes, permettent le séquençage à très haut débit et l'interprétation du génome humain à partir d'une simple prise de sang.

« Concrètement, la nature et l'ordre d'enchaînement des gènes qui composent l'ADN de chaque personne sont analysés entièrement pour déterminer les risques de développer certaines maladies, pour adapter les traitements en fonction du patient et pour anticiper ses réactions face aux médicaments administrés. Ainsi, en connaissant aujourd'hui le génome de chacun, il sera possible demain de soigner de manière adaptée au capital humain de chaque individu. La médecine personnalisée est donc au cœur de l'innovation en matière de diagnostic, de pronostic et de traitement. »

<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>

tenter d'identifier une fragilité génétique indétectable au test usuel. L'identification d'une telle fragilité permettrait de mettre en place une prévention génétiquement personnalisée pour la personne et les membres de sa famille, faute de quoi 80 % des personnes de la famille qui ont cette fragilité génétique vont développer un cancer du côlon au cours de leur vie, contre 5 % de la population générale.

Ce sont ainsi des situations personnelles et familiales très évocatrices d'une fragilité génétique à risque majeur qui permettent de séquencer le génome lorsque le test usuel s'avère négatif.

## Pourquoi séquencer le génome dans la polyarthrite rhumatoïde ?

Nous savons que 134 facteurs génétiques sont impliqués dans la PR, 134 morceaux de chromosomes porteurs de "variants du texte ACGT", variants "associés" à la polyarthrite (plus fréquents chez les personnes atteintes). Pour chaque facteur, un gène contribue au déclenchement de la PR selon un mécanisme précis. Un gène n'est identifié que pour 2 facteurs (*HLA-DRB1* et *PTPN22*). Les 134 mécanismes élémentaires restent à découvrir. Séquencer le génome d'une personne atteinte permettra d'identifier sa combinaison de facteurs génétiques de la PR, présente dans son génome. Chaque personne atteinte porte une combinaison favorisant la PR, contre 3 % de la population générale. L'analyse recherchera donc des combinaisons répétées plus fréquemment chez les personnes atteintes que chez des personnes sans PR. La découverte de ces combinaisons "pro-PR" donnera un indice majeur : les gènes d'une combinaison (qui restent à identifier) sont impliqués, avec des facteurs d'environnement, dans le grand mécanisme de la PR, fait de l'addition des mécanismes élémentaires. Cet indice facilitera l'identification des gènes impliqués (132 restent à découvrir) et des 134 mécanismes élémentaires. Le grand mécanisme, mettant en jeu environ 40 mécanismes élémentaires pour une personne atteinte, sera dévoilé. Sans attendre cet objectif scientifique, un test génétique sera mis au point (kit d'identification des combinaisons "pro-PR") pour aider au diagnostic précoce de la PR, à l'optimisation du traitement et au diagnostic de risque pour les apparentés. ▶



## Les différentes étapes, du séquençage du génome aux retombées cliniques

- Analyse de 100 génomes PR pour trouver des combinaisons répétées de facteurs génétiques de la PR.
- Comparaison de fréquence de ces combinaisons entre PR et population générale (grâce à la base de données publique de 15 000 génomes) : identification des combinaisons "pro-PR".
- Analyse de 100 génomes PR supplémentaires pour valider ces combinaisons "pro-PR" et proposer un **test pilote** des "combinaisons génétiques pro-PR".
- Évaluation de la **performance diagnostique** et optimisation du test pilote (sur de nouveaux ADN de PR).
- Évaluation du test optimisé pour ses **performances prédictives** chez des personnes qui souffraient depuis peu de douleurs articulaires évocatrices de PR, ayant évolué vers la disparition ou vers la PR.
- Une fois le test validé pour les personnes malades, évaluation de la performance à distinguer les cas de "pré-PR" (personnes qui développent par la suite une PR), des cas des personnes qui restent indemnes de PR, chez des personnes qui avaient initialement des signes biologiques de la maladie isolés (anticorps anti-CCP, facteur rhumatoïde), puis chez des personnes apparentées PR sans aucun signe.
- Suivi médical de personnes "pré-PR" potentielles (à très haut risque de développer un jour une PR, sans pouvoir prédire quand) pour tenter d'échapper à la PR en évitant les facteurs d'environnement déclencheurs pour leur propre combinaison génétique, tout en surveillant l'apparition de premiers signes de PR ultra-précoces (examen biologique sophistiqué, imagerie du poignet à haute résolution), avant les premières douleurs, afin de débiter précocement un traitement si nécessaire.
- Une fois la détection de signes ultra-précoces de PR validée, proposition d'essai thérapeutique ultra-précoce, visant à bloquer la PR avant qu'elle ne devienne chronique pour guérir ces personnes de la PR.

**Chaque étape devra être validée par la Société Française de Rhumatologie, qui décidera des indications des tests et des recommandations en fonction des résultats des évaluations successives.**

L'étude du génome de 200 personnes atteintes de PR pour découvrir les combinaisons "pro-PR" est un travail immense. Utiliser le test génétique sera infiniment plus simple : après recueil du consentement, comme pour tout test génétique, il suffira de rechercher directement les combinaisons "pro-PR".

À noter : La fréquence des variants génétiques varie d'une population à l'autre, si bien que chaque pays aura besoin de valider son propre test pour sa population principale. Pour un étranger venu en France, le test devra tenir compte de sa population d'origine. Le test mis au point sur des génomes de patients avec 4 grands-parents français, ne sera applicable que pour des personnes avec 4 grands-parents français.

### RISQUE DE MALADIE AUTO-IMMUNE DANS LES FAMILLES DE POLYARTHRIQUES

GenHotel a publié en décembre au Congrès de la SFR les résultats d'une étude sur le risque de maladie auto-immune pour les femmes qui ont une personne atteinte de PR dans leur famille\* :

- 19 % des femmes très proches (sœurs, filles ou mère) d'une personne atteinte de PR (elle-même femme ou homme) développeront une maladie auto-immune au cours de leur vie : une PR (environ la moitié), ou une autre maladie auto-immune, à commencer par la maladie de Hashimoto (hypothyroïdie).
- Pour les femmes plus éloignées (petites-filles, nièces, tantes), ce chiffre est de 8 %.

\* chiffres obtenus sur 25 651 années d'observations de la "Campagne des 100 000"

### En quoi ce test génétique sera-t-il utile pour une personne atteinte de PR ?

Premièrement, il permettra d'améliorer le diagnostic précoce et d'éviter les erreurs de diagnostic, et donc de traitement. Face à un patient qui souffre de douleurs articulaires évocatrices de PR débutante, le test génétique pourra orienter le rhumatologue dans son diagnostic, de façon précoce. Il sera également une aide au diagnostic différentiel entre les différents rhumatismes inflammatoires chroniques.

Le second objectif est beaucoup plus ambitieux, c'est d'identifier le mécanisme de la PR pour un patient donné, afin d'optimiser son traitement, même quand la PR évolue depuis des années. Nous savons qu'il existe différentes formes de PR : beaucoup de patients développent des ACPA mais d'autres non. Certains ont le facteur rhumatoïde et d'autres non. En identifiant les différentes combinaisons génétiques, on précisera les différents mécanismes : une combinaison donnée correspondra à un mécanisme particulier. Nous pourrions alors choisir le traitement en fonction de la combinaison portée par la personne atteinte.

On voit bien, au travers de ces deux objectifs, tout l'intérêt pour les malades grâce à un gain de temps et donc de chances : un diagnostic précoce évite l'errance diagnostique, et l'identification du mécanisme permet de choisir le traitement le plus adapté (le plus efficace et le mieux toléré), sans

perdre de temps avec les échecs thérapeutiques. Pour les patients dont le traitement a perdu en efficacité après quelques années (échappement thérapeutique), ce test permettra un choix personnalisé du prochain traitement.

### Les apparentés de polyarthritiques seront-ils concernés par ce test génétique ?

Une personne sans aucun symptôme, apparentée à un polyarthritique, pourra bénéficier d'une consultation génétique pour connaître son risque de développer une PR. Le test précisera si la personne est à risque, en distinguant par exemple risque majeur (> 50 %), très élevé (26 à 50 %), élevé (2 à 25 %) ou faible (< 2 %, similaire à celui de la population générale : 0,6 % pour les femmes, 0,2 % pour les hommes). Mais une personne à risque élevé ne va pas forcément déclarer la maladie ! Cette personne bénéficiera d'une prévention génétiquement personnalisée (arrêt impératif du tabac s'il est déclencheur de PR pour la combinaison présente) et d'un suivi d'autant plus poussé que son risque est élevé. L'objectif est d'intervenir avant les douleurs, dès les premiers signes objectifs, biologiques et/ou d'imagerie.

### Le séquençage du génome dans la PR pourra-t-il apporter un bénéfice pour d'autres maladies ?

Tout à fait ! Sur les 134 facteurs génétiques en cause dans la survenue de la PR, 23 sont communs avec la maladie de Crohn, 2 avec le cancer du sein, 2 autres avec le cancer du côlon, etc. Ces maladies ne sont pas plus fréquentes chez les polyarthritiques ou leurs apparentés, car seule une petite minorité des facteurs génétiques est commune. Le mécanisme élémentaire en jeu pour chaque facteur étant *a priori* commun, la découverte du mécanisme élémentaire pour la PR, voire d'une molécule thérapeutique le contrecarrant, pourra contribuer à la compréhension de ces autres maladies, stimulant la recherche de telles molécules thérapeutiques, utilisables dans le traitement de plusieurs maladies. ■ 

## EN BREF

- La France est pionnière dans le séquençage du génome à visée médicale.
- Le séquençage du génome dans la PR permettra la mise au point d'un test génétique spécifique à la PR et facilitera la compréhension des mécanismes de la maladie.
- Ce test pourrait, à terme, faciliter le diagnostic précoce de la maladie et aider au choix du traitement : "Le bon traitement, à la bonne dose, pour le bon malade".
- Ce test pourrait également permettre d'identifier les personnes à risque de développer une PR, afin de leur proposer des mesures personnalisées de prévention et de suivi.

# Accélérons la recherche dans la polyarthrite rhumatoïde !

Maladie invisible, non mortelle, assimilée à tort à une maladie de personnes âgées, la polyarthrite rhumatoïde reste mal connue du grand public. Et pourtant vous le savez bien, cette maladie engendre douleurs et fatigue, des difficultés dans les gestes quotidiens, une incompréhension de l'entourage, des répercussions sociales et professionnelles, parfois des déformations et un handicap... Seuls vous, patients atteints de polyarthrite et vos proches, pouvez comprendre le poids de la maladie et vous mobiliser pour faire progresser la recherche.

La possibilité de séquencer le génome dans la PR est une formidable occasion de mieux comprendre la maladie. Mais cette décision est politique. C'est pourquoi l'AFP<sup>ric</sup> a lancé une pétition nationale, adressée à M. Édouard Philippe, Premier ministre, et à Mme Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, en faveur du séquençage du génome pour la polyarthrite rhumatoïde.

**Vous avez été nombreux à signer et à relayer cette pétition puisqu'à ce jour, nous avons recueilli près de 6 000 signatures ! C'est formidable mais ce n'est pas encore suffisant... C'est tous ensemble, avec vos proches, que nous pourrions atteindre l'objectif d'au moins 10 000 signatures, pour pouvoir peser dans les décisions publiques de santé !**

**Pour relever ce défi, chacun peut inciter sa famille et ses proches à signer la pétition, en cliquant ici, via notre site internet [www.polyarthrite.org](http://www.polyarthrite.org) ou à l'aide du coupon ci-dessous.**

## Merci à tous !



**Accélérons la recherche dans la polyarthrite rhumatoïde !**

**Signez notre pétition !**

**Cliquez ici**



### Accélérons la recherche dans la polyarthrite rhumatoïde : signez notre pétition !

L'AFP<sup>ric</sup> et les malades qu'elle représente demandent au Premier ministre, Monsieur Édouard Philippe, et à la ministre des Solidarités et de la Santé, Madame Agnès Buzyn, que la polyarthrite rhumatoïde soit l'une des prochaines maladies retenues pour bénéficier du séquençage du génome, qui permettra un diagnostic plus rapide et l'accès à une médecine de précision pour tous les polyarthritiques.

	NOM & Prénom	Code postal	Adresse postale ou mail	Signature	Je souhaite rester informé de la suite et des actualités de la PR
1					<input type="checkbox"/>
2					<input type="checkbox"/>
3					<input type="checkbox"/>
4					<input type="checkbox"/>
5					<input type="checkbox"/>

Merci de renvoyer la pétition à [afp3@nerim.net](mailto:afp3@nerim.net) ou par voie postale : AFP<sup>ric</sup>, 9 rue de Nemours, 75011 Paris