

© Hurcal/stock.adobe.com

les charges que l'on inclut dans l'addition) et a pris plus de dix ans. Avec des techniques totalement différentes, des firmes privées proposent depuis 2015 le séquençage d'un génome entier pour moins de 1 000 dollars en deux jours⁶⁸. La capacité de stockage et d'analyse informatique nécessaires pour tirer parti de l'activité de séquençage a aussi connu une progression fulgu-

l'état actuel des connaissances ? Quels bénéfices la génomique apporte-t-elle à notre santé ? Un progrès dans la rapidité du diagnostic et la possibilité de ne pas donner certains médicaments à certains patients qui risquent d'y répondre défavorablement, mais la guérison de maladies génétiques, certes sans précédent, concerne un petit nombre de patients, pour un coût faramineux. Quant aux patients atteints de cancer, l'une des maladies les plus préoccupantes de notre époque, la faible proportion d'entre eux qui reçoit un traitement prescrit ou réalisé grâce à la génétique peut espérer gagner quelques mois de survie. Cette course à la médecine personnalisée, qui remplit bien des tiroirs-caisses, nous éloigne de mesures préventives (éducation à un mode de vie qui favoriserait la santé, diminution des polluants, etc.) qui bénéficieraient à toute la population et feraient chuter les déficits des assurances maladie. Mais quel gouvernement édictera des lois qui rendraient à chacun la maîtrise de sa santé au prix du sacrifice de fleurons de l'économie mondiale ?

Des firmes privées proposent depuis 2015 le séquençage d'un génome entier pour moins de 1 000 dollars en deux jours.

rante. Mais le risque de voir nos données de santé et autres informations personnelles utilisées en routine pour des programmes de recherche dans le monde entier, sans même que nous le sachions, est réel. La tentation est grande d'« améliorer » l'espèce humaine. Pouvons-nous à ce point faire confiance à la technique, dans

SLC39A8 diminue le risque pour une personne de développer de l'hypertension ou la maladie de Parkinson, mais augmente son risque de développer la schizophrénie, la maladie de Crohn et l'obésité. Ses influences sur bien d'autres maladies – et ses interactions avec d'autres gènes et l'environnement – demeurent inconnues. [...] Il a été rapporté que l'inactivation du gène CCR5 [ce qu'a fait He Jiankui] [...] augmente substantiellement le risque de complications et de décès par d'autres infections virales, dont les virus West Nile et influenza⁶⁴. » D'autres chercheurs ont montré que différents types cellulaires peuvent réagir différemment à l'édition génomique, ce qui rend incertaines les extrapolations aux cellules germinales de résultats obtenus sur d'autres types de cellules. Dans certaines expériences, pour corriger une mutation dans un gène, jusqu'à la moitié des embryons avaient perdu le chromosome entier sur lequel est situé ce gène ! Il s'agit, bien sûr, d'effets « hors cible », dont on commence à peine à mesurer l'étendue⁶⁵.

En avant toute !

En mars 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dénigrait le « vague moratoire » proposé quelques jours plus tôt, mais affirmait la

Dans certaines expériences, pour corriger une mutation dans un gène, jusqu'à la moitié des embryons avaient perdu le chromosome entier sur lequel est situé ce gène !

« nécessité urgente » de créer un registre de toutes les expériences d'édition génomique humaine et adhérer au consensus sur le fait qu'il serait « irresponsable à ce jour pour quiconque de procéder à des applications cliniques de l'édition du génome des lignées germinales humaines⁶⁶. »

En septembre 2020, dix-huit experts en sciences, médecine, génétique, éthique, psychologie, réglementations et lois de dix pays (dont la France) publiaient un rapport intitulé Édition du génome humain héritable (HHGE pour *Heritable Human Genome Editing*). Tout en reconnaissant que l'activité n'est pas à l'ordre du jour, les experts appellent à la création d'un comité scientifique qui serait chargé, entre autres tâches, d'évaluer les applications proposées de la HHGE ou d'examiner les implications cliniques si un embryon édité implanté venait à naître. Les utilisations potentielles de la HHGE ont été classées en six catégories, de celle qui paraît la plus justifiée (éviter la naissance d'enfants atteints de maladies génétiques) à la plus taboue (amélioration des enfants – plus grands, plus intelligents, ou même résistants à certaines radiations lors de vols spatiaux prolongés). Pour Fyodor Urnov, spécialiste de CRISPR à l'université de Californie à Berkeley (États-Unis), le rapport « montre que la liste de problèmes qui pour-

raient être réglés par cette édition est, en fait, très courte. C'est un secret de polichinelle dans la communauté de l'édition génomique que l'édition à des fins de reproduction humaine est une solution en quête de problème⁶⁷. » La peine infligée à He Jiankui en a refroidi plus d'un. Mais la technologie existe et un cadre éthique (à défaut, encore, d'être légal) semble se mettre en place. Qui nous dit qu'il n'y a pas en Chine ou ailleurs des généticiens plus discrets poussant la croissance d'embryons « édités » au-delà de 14 jours ?

Revenir sur terre

Oui, vingt ans se sont écoulés depuis la publication de la première ébauche de séquence génétique humaine ! Quel chemin parcouru ! Bien des mots du jargon de la génétique sont entrés dans le langage courant, mais en recherche fondamentale, nous sommes plongés dans des abîmes de complexité. Le Projet génome humain a coûté des centaines de millions de dollars (les estimations varient selon





© Kevin Deneurchâtel



© oasisamuel/stock.adobe.com

Des obstacles toujours d'actualité

Énumérer toutes ces thérapies serait trop long, de plus en plus long. En 2014, l'Alliance for Regenerative Medicine comptait 69 sociétés; elles étaient 255 en 2018⁵⁸. La liste des maladies ciblées par les essais en cours en 2020 inclut des affections touchant de nombreux patients, comme la bêta-thalassémie, l'hémophilie, le glaucome, ou la maladie de Parkinson. Si l'activité est en plein essor, les obstacles sont loin d'être réglés. Parmi eux, citons le fait que seul un petit nombre de patients est dans certains cas éligible à recevoir la thérapie : par exemple Exondys 51, qui ne traitait que 13 % des patients atteints de la maladie de Duchenne (une dystrophie musculaire), a été approuvé malgré la « *controverse sur son efficacité; deux membres du comité d'examen de la FDA [autorité de santé étasunienne] démissionnèrent en signe de protestation contre cette décision*⁵⁹ ». Il y a aussi la difficulté de mener des études cliniques sur un nombre forcément restreint de patients, la réponse immunitaire qui peut se développer chez certains

patients, le manque de recul pour évaluer les effets à long terme puisque la plupart de ces thérapies géniques sont sur le marché depuis quelques années seulement (pour les plus anciennes), et le coût (Zolgensma, approuvé en 2019 pour traiter une forme mortelle d'atrophie musculaire se manifestant chez les bébés, est le médicament le plus cher du monde : 2 125 millions de dollars⁶⁰!).

Non aux bébés OGM !

En novembre 2018, He Jiankui, un généticien chinois, annonçait avoir introduit une modification génétique dans des embryons humains, tentant de les rendre moins sensibles à une infection par le VIH. Trois bébés sont nés. Tollé mondial ! En janvier 2019, He Jiankui était licencié. Le 30 décembre 2019, il était condamné à trois ans de prison et 430 000 dollars d'amende⁶¹. En mars 2019, dix-huit scientifiques (dont la Française Emmanuelle Charpentier, prix Nobel de chimie 2020 pour ses travaux sur CRISPR) de sept pays appelaient « à un moratoire global sur les usages cliniques de la correction de la lignée

*germinale humaine – c'est-à-dire modifier l'ADN héritable (dans les spermatozoïdes, les ovocytes ou les embryons) pour produire des enfants génétiquement modifiés*⁶² ». Ils appelaient à faire la distinction entre « *correction génétique* », pour supprimer une mutation responsable d'une maladie, et « *amélioration génétique* », par exemple « *pour améliorer la mémoire ou les muscles, ou même conférer des fonctions biologiques nouvelles comme la possibilité de voir en lumière infrarouge ou de métaboliser certaines toxines* ».

Depuis 2015, plusieurs chercheurs dans le monde travaillent sur l'édition génomique (voir encadré « *Qu'est-ce qu'une séquence génétique ?* », p. 47) d'embryons humains, se défendant de vouloir les faire grandir et les détruisant avant qu'ils n'atteignent le 14^e jour, limite retenue car elle correspond à la formation de l'ébauche du tube neural. La France a ratifié la convention d'Oviedo, qui interdit de pratiquer des modifications génétiques transmissibles à la descendance, mais la Chine, les États-Unis et plusieurs pays européens ne sont pas signataires⁶³. Les auteurs du moratoire rappellent que l'édition de lignées germinales n'est pas encore

Zolgensma, approuvé en 2019 pour traiter une forme mortelle d'atrophie musculaire se manifestant chez les bébés, est le médicament le plus cher du monde : 2 125 millions de dollars !

assez sûre pour justifier des applications cliniques. « *Modifier des risques de maladies en remplaçant des variants génétiques est chargé de défis, car des variants qui diminuent le risque d'une maladie augmentent souvent le risque d'une autre. Par exemple, un variant courant du gène*



médical rendu par GLYBERA est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale⁴⁹. Or, le traitement coûtait un million de dollars et décrochait le trophée de « médicament le plus cher de l'année 2015 ». En 2018, seuls 31 patients l'avaient reçu. Le fabricant a cessé de le produire⁵⁰.

En 2016, l'Europe approuvait une deuxième thérapie génique, Strimvelis, contre un déficit immunitaire qui affecte environ 14 personnes par an. Facturé plus de 600 000 dollars, son fabricant l'a revendu en 2018 après avoir traité en tout et pour tout cinq patients⁵¹. La principale étude ayant mené à son approbation portait sur douze enfants de six mois à six ans. Les effets secondaires possibles incluent le cancer et des maladies auto-immunes⁵².

En 2017, les États-Unis approuvaient leurs deux premières thérapies géniques, Kimriah et Yescarta, respectivement contre des formes de leucémie et de lymphome. La mise sur le marché européen suivra un an plus tard. En France, pour la HAS, elles ont un « intérêt clinique important », mais, en matière d'efficacité par rapport à la prise en

charge historique, l'amélioration du service médical rendu est « mineure » pour Kimriah et « modérée » pour Yescarta⁵³.

2017, de l'espoir

La thérapie génique engrangeait en 2017 trois succès, trois « premières » : le 2 mars, la presse annonçait une victoire contre la drépanocytose, due à une mutation sur le gène de la bêta-globine qui entraîne une malformation des globules rouges et une obstruction de certains vaisseaux sanguins. S'ensuivent crises douloureuses, dégénérescence d'organes et décès à un jeune âge. Cette maladie génétique touche plus de cinq millions de personnes dans le monde. Une équipe médicale française rendait compte de la « rémission prolongée » d'un patient de 13 ans après la greffe de ses propres cellules souches, au préalable prélevées et modifiées par un lentivirus apportant une version thérapeutique de la bêta-globine. Cette « preuve de concept » a ouvert la voie à d'autres études toujours en cours⁵⁴. Le 13 novembre, Brian Madeux était le premier patient à bénéficier de l'édition génomique *in vivo*. Il souffrait

d'un trouble du métabolisme des sucres en raison du défaut de l'enzyme iduronate 2-sulfatase. La maladie de Hunter ou mucopolysaccharidose II est une maladie monogénique traitée en administrant régulièrement l'enzyme manquante. Au total, huit patients ont reçu la thérapie génique. Début 2019, des analyses sanguines détectaient un plus haut niveau d'enzyme, mais aucun des patients ne montrait un taux normal⁵⁵.

Le 19 décembre, Luxturna était approuvé aux États-Unis⁵⁶. C'était la première thérapie génique commercialisée pour une maladie monogénique héréditaire, une forme de cécité sans traitement possible jusque-là. Une trentaine d'enfants et d'adultes ont connu une amélioration très significative de leur vision. Un virus adéno-associé transportant des copies normales du gène RPE65 (responsable de la production de l'enzyme all-trans-rétinyl-isomérase) est injecté à l'arrière de l'œil. L'amélioration de la vision des patients a été maintenue pendant au moins trois ans. Le bénéfice clinique a été jugé important, la sécurité acceptable et les effets indésirables gérables⁵⁷.

Au vu des premiers résultats, Vinay Prasad, hématologue-oncologue à l'université de l'Oregon (États-Unis), pensait en 2016 qu'« *au mieux, nous pouvons espérer des réponses de courte durée sur une minuscule fraction des patients, avec l'inévitable toxicité des thérapies ciblées et l'inflation des coûts que cette approche garantit*⁴¹ ».

Deux ans plus tard, une trentaine de médicaments anticancer avaient été reliés à une signature génétique spécifique. Ils n'avaient pas réglé le problème de la résistance que les cellules tumorales développent vis-à-vis des médicaments conventionnels et qui provoque des rechutes. Ni d'autres, posés par cette nouvelle forme de thérapie : « *Quelles tumeurs doivent être séquencées et quand ? À quelle fréquence la tumeur d'un patient doit-elle être séquencée ? Doit-on séquencer 50 gènes, 400, le génome entier ? Comment les médecins doivent-ils interpréter les variants génétiques et les données contradictoires*⁴² ? »

La première étude visant à quantifier les bénéfices des thérapies guidées par des tests génétiques portait sur les 31 médicaments approuvés aux États-Unis, utilisés de 2006 à 2018. Moins de 16 % des patients étaient éligibles à ces thérapies et moins de 7 % en avaient tiré un bénéfice⁴³. La situation n'est pas très différente maintenant, bien que beaucoup d'essais cliniques aient été menés ou soient en cours. Le pourcentage de patients éligibles stagne entre 15 % et 20 % selon les études⁴⁴. Le point positif est que l'oncologie de précision semble augmenter la survie. Par exemple, celle-ci était de 51,7 semaines pour des patients l'ayant reçue, contre 25,8 semaines pour le groupe témoin lors d'une étude publiée en 2018⁴⁵.

Des choix aberrants

Mais début 2020, Prasad ne partageait pas l'optimisme de ses collègues cancérologues. Pour lui, « *les données indiquent clairement que la majorité des solutions les plus abordables*

seront trouvées en dehors des cabinets de médecine de pointe ». Pour réduire le fardeau du cancer et améliorer l'espérance de vie, il suggère de « *traiter l'hypertension, supprimer les produits du tabac, démanteler les politiques qui promeuvent l'obésité et l'utilisation de carcinogènes environnementaux [...]* Nous donnons la priorité à des thérapies qui coûtent 100 000 dollars par an ou plus, alors que nous allégeons les restrictions sur la pollution environnementale. Ces politiques ont un point en commun : elles augmentent les profits des entreprises⁴⁶. » Que l'oncologie soit de précision ou pas, mieux vaut prévenir que guérir...

Les risques de corriger l'ADN

Disposer de la séquence génétique humaine pour étudier notre génome et... le modifier ! Le but premier était de guérir les maladies monogéniques. Facile en théorie, il suffirait d'apporter une copie correcte du gène défectueux mais, dans la pratique, comment introduire le gène ? Comment l'introduire dans les bonnes cellules ? Comment en introduire suffisamment de copies pour que la fonction soit rétablie ? Comment s'assurer que ces copies demeurent dans les cellules sur le long terme ? Malgré certains succès, ces questions ne sont pas toutes réglées, tant s'en faut.

La méthode de thérapie génique la plus connue du grand public est celle qui consiste à introduire le gène corrigé dans un virus rendu inoffensif qui se chargera de l'introduire dans nos cellules. D'autres techniques existent, notamment dans les essais cliniques sur le cancer, qui sont les plus nombreux. La plus récente, qui est connue sous le désormais célèbre acronyme CRISPR, consiste à introduire dans nos cellules les outils moléculaires capables de corriger une séquence d'ADN en un point donné. Les débuts ont été difficiles. En 1999, Jesse Gelsinger, âgé de dix-huit ans,

atteint d'une maladie métabolique jusque-là traitée par un régime alimentaire et des médicaments, décède lors d'un essai de thérapie génique : le vecteur viral avait provoqué une réponse inflammatoire et une défaillance de plusieurs organes. Au début des années 2000, cinq enfants immunodéprimés (« bébés-bulles ») ont été traités avec succès par thérapie génique, mais durent subir une chimiothérapie après quelques années en raison d'une leucémie. L'un d'eux est décédé⁴⁷.

Des coûts exorbitants, des résultats décevants

Les deux premières thérapies géniques approuvées traitant deux formes de cancer l'ont été en Chine en 2003 et 2005⁴⁸. En Europe, il faudra attendre fin 2012. Le traitement visait une maladie métabolique (le déficit familial en lipoprotéine lipase, qui se manifeste par des crises de

« Nous donnons la priorité à des thérapies qui coûtent 100 000 dollars par an ou plus, alors que nous allégeons les restrictions sur la pollution environnementale. Ces politiques ont un point en commun : elles augmentent les profits des entreprises. »

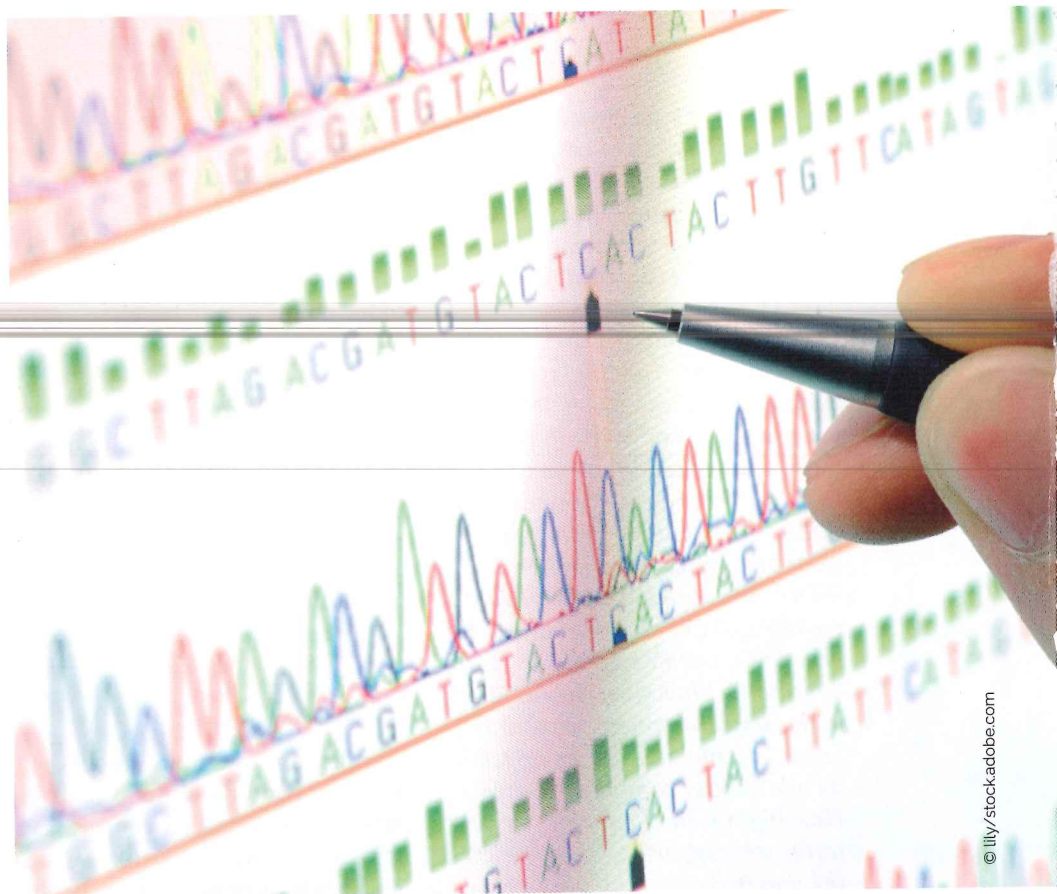
Vinay Prasad

pancréatite). Il nécessitait plus de 40 injections intramusculaires et devait être associé à un régime strict pauvre en graisses. En novembre 2015, la Haute Autorité de santé (HAS) jugeait que l'« *intérêt clinique [était] insuffisant en raison de l'effet modeste hétérogène et non durable, sur la triglycéridémie et la prévention de la survenue de pancréatites et des incertitudes sur la tolérance à court et moyen terme* » et que « *le service*

Pourtant, le taux de succès des médicaments n'a pas réellement changé durant les vingt dernières années. Seuls 10 % des candidats médicaments qui commencent leur parcours d'essais cliniques atteignent le stade où ils sont finalement commercialisés. C'« est probablement le chiffre le plus important dans l'industrie pharmaceutique », s'exclamaient en 2019 un chercheur ayant travaillé pour plusieurs firmes. « Les raisons de ces échecs demeurent inchangées : 75 % à 80 % sont dus à des problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. [...] [Ce] second chiffre [...] [montre] à quel point nous ne savons pas ce que nous faisons³⁶. »

Sus au cancer !

Avant l'an 2000, beaucoup d'études portaient sur les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les réarrangements chromosomiques et autres influences génétiques sur le cancer, mais là encore, le tableau devient plus complexe à mesure que les connaissances progressent. L'un des dogmes



© illy/stock.adobe.com

peut ainsi voir apparaître des changements précancéreux³⁷. Sur des cancers déclarés, on peut constater une variation du nombre de chromosomes, des milliers de mutations ou encore une variation dans le temps des gènes exprimés. Les mutations se produisent aussi bien dans les parties codantes que dans les parties non codantes de l'ADN. Chaque patient a une combinaison unique d'altérations génétiques. Au fur et à mesure que le cancer évolue, ces altérations génétiques ne sont pas les mêmes³⁸. Le programme Atlas du génome du cancer (*The Cancer Genome Atlas*), qui s'est déroulé de 2006 à 2015, a mis en évidence près de dix millions de mutations en lien avec le cancer. « Bien que quelques "pilotes" se distinguent comme contributeurs probables au développement du cancer, la plupart des mutations forment un déroutant méli-mélo de bizarreries génétiques avec peu de choses en commun d'un cancer à l'autre. Les essais de médicaments qui ciblaient les pilotes révélèrent bientôt un autre problème : les cancers deviennent souvent rapidement résistants, typiquement en activant

différents gènes pour court-circuiter n'importe quel processus cellulaire qui est bloqué par le traitement³⁹. »

Oncologie de précision

La résistance aux traitements, qui se développe au fil du temps, est un phénomène bien connu en cancérologie. L'une des hypothèses pour l'expliquer serait la diversité des altérations génétiques au sein d'une même tumeur. Une étude de 2012 a montré chez un patient qu'un tiers seulement des mutations était retrouvé dans l'ensemble des échantillons prélevés sur différentes parties des tumeurs. Ce qui pourrait mener à un pronostic et un traitement contradictoires selon l'endroit de la biopsie⁴⁰. Par ailleurs, il a été constaté que certains patients répondaient exceptionnellement bien à un traitement donné, car un variant génétique les rendait sensibles au mécanisme d'action du médicament. Ces « répondeurs exceptionnels » sont rares, mais l'oncologie de précision, fondée sur cette observation, utilise des tests génétiques pour administrer aux patients les médicaments qui fonctionneraient le mieux pour eux.

Chaque patient a une combinaison unique d'altérations génétiques. Au fur et à mesure que le cancer évolue, ces altérations génétiques ne sont pas les mêmes.

de la génétique était que toutes les cellules de notre corps contenaient le même génome, mais il s'avère que dans différents tissus (surtout ceux dans lesquels les cellules se renouvellent rapidement, comme la peau ou le sang), des mutations peuvent se produire et donner lieu à des populations cellulaires dont les génomes diffèrent. Le phénomène s'accroît avec l'âge et dans les tissus exposés aux polluants environnementaux, comme la peau ou les poumons. On

ditaires avant de procéder à une fécondation *in vitro*. La possibilité de séquencer le génome entier d'un nouveau-né a également déjà montré son utilité pour diagnostiquer une affection rare et améliorer ou accélérer la prise en charge.

Faut-il pour autant tester tous les nouveau-nés ? Aux États-Unis, il existe, depuis les années 1980, des programmes imposant le prélèvement d'un échantillon sanguin sur le talon de tous les nouveau-nés pour détecter une soixantaine de maladies, mais il existe environ « 14 000 maladies génétiques connues chez l'homme, allant des maladies se manifestant dès l'enfance, comme la phénylcétonurie et les maladies cardiaques congénitales, jusqu'aux maladies se manifestant à l'âge adulte, comme la chorée de Huntington ou des formes héréditaires de cancer³² ». Des sociétés privées offrent des services de séquençage pour les nouveau-nés. Le marché était de 4 milliards de dollars en 2018 et devrait dépasser les 11 milliards en 2027. Pourtant, ces tests génétiques peuvent donner de faux positifs. Séquencer l'ADN des enfants soulève aussi des

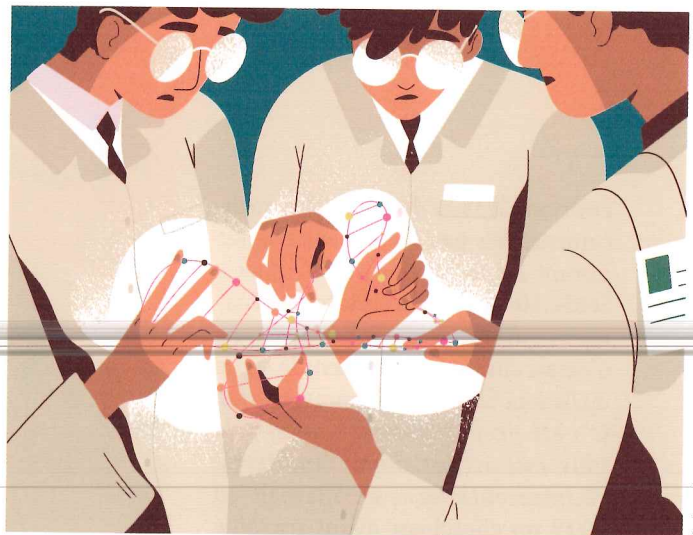
problèmes de consentement et la possibilité de discrimination génétique. En raison des incertitudes quant à la fiabilité des diagnostics posés par séquençage génétique et des questions éthiques qu'ils soulèvent, beaucoup pensent que leur utilisation en routine est, au mieux, prématurée³³.

Un taux d'efficacité inchangé

L'un des grands espoirs suscités par le Projet génome humain était de parvenir à une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires des maladies de sorte qu'il serait possible de développer des médicaments ciblant les processus biologiques en cause. On a compris que le modèle simpliste « un gène = une protéine = un médicament » ne rendait pas compte de la réalité, mais on comptait sur les nouvelles connaissances sur

les réseaux de gènes et les voies métaboliques pour améliorer l'efficacité des médicaments.

En 2015, une étude a conclu que les médicaments dont les mécanismes sont basés sur des études génétiques réussissent deux fois plus que les autres³⁴. Sur les 20 000 protéines révélées par le Projet génome humain comme cibles potentielles de médicaments, 2 149 sont ciblées par des médicaments approuvés. Ceux qui réussissent le mieux ne ciblent pas directement des gènes impliqués dans des maladies, mais plutôt des protéines en interaction avec eux. Ces « médicaments de réseau ont un grand potentiel », estiment un chercheur étasunien et ses coauteurs en 2021³⁵.



© Good Studio / stock.adobe.com

MÉDECINE DE PRÉCISION

Plusieurs expressions ont vu le jour ces dernières années pour rendre compte de la possibilité d'adapter les traitements aux particularités génétiques du patient : médecine de précision, médecine personnalisée, médecine 4P (prédictive, préventive, participative, personnalisée). Pourtant, aux États-Unis, seule la moitié des 4 milliards de prescriptions annuelles aurait l'efficacité attendue. Les effets secondaires seraient responsables de 7 % des hospitalisations et constitueraient la quatrième cause de mortalité, les facteurs génétiques contribuant pour 20 % du nombre total des effets secondaires délétères¹.

La pharmacogénomique est « l'étude des relations entre variations génétiques et comment notre corps répond aux médicaments », selon PharmGKB², une plateforme dédiée à cette science. Produite au sein de l'université Stanford (États-Unis), elle fournit des centaines de fiches sur les médicaments, les voies métaboliques sur lesquelles ils agissent et les guides cliniques utiles pour la

prescription. À la rubrique des actualités, on peut lire que « Bristol-Myers Squibb et Sanofi, fabricants du Plavix (clopidogrel), ont dû payer 834 millions de dollars à l'État d'Hawaï pour ne pas avoir averti des risques potentiels du médicament pour les patients ayant des combinaisons de variants de CYP2C19 qui entraînent un statut de métaboliseur faible ». Les firmes auraient « violé les lois de protection des consommateurs en ne dévoilant pas que le Plavix serait inefficace pour jusqu'à 30 % des patients à Hawaï³ ». La famille d'enzymes CYP intervient dans la métabolisation de la plupart des médicaments. Selon les variantes des gènes codant pour ces enzymes, nous sommes de « faibles métaboliseurs » (sujets à surdosages ou sensibles à la toxicité des médicaments) ou des « métaboliseurs ultrarapides » (sujets au manque d'efficacité). L'effet des candidats médicaments est fréquemment testé selon les variants des gènes CYP durant les essais cliniques.

1. Primorac Dragan *et al.*, « Pharmacogenomics at the center of precision medicine: challenges and perspectives in an era of Big Data », *Pharmacogenomics*, 17 janvier 2020, [https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0134].

2. [https://www.pharmgkb.org/].

3. [https://pharmgkb.blogspot.com/2021/02/plavix-manufacturers-to-pay-834-million.html].

marché en 2008 faute d'avoir pris en compte des mutations présentes dans les populations subsahariennes¹⁹.

Un rattrapage indispensable

Une étude publiée en 2019 a montré qu'un génome qui représenterait l'ADN de la population africaine aurait 10 % d'ADN de plus que la séquence de référence. Des analyses portant sur 426 peuples africains de 50 groupes ethnolinguistiques ont révélé plus de 3 millions de variants jusque-là inconnus²⁰. La recherche dans ce domaine s'intensifie : un projet pour séquencer le génome de trois millions d'Africains est l'un des derniers lancés pour répertorier les particularités génétiques des différents groupes ethniques humains. Dans la même veine, ont déjà été menés ou sont en cours le Projet 1 000 génomes, qui a trouvé 84,4 millions de variants chez 2 504 individus de 26 populations²¹, le Projet

liards²⁴. » Comme on l'a vu, la multiplication des séquences génomiques entières permet d'utiliser les statistiques pour déterminer le rôle de polymorphismes ayant peu d'effet sur un trait, mais cela requiert que le trait en question (fonction physiologique ou maladie) soit parfaitement caractérisé. Pour cela, un échantillon biologique ne suffit pas, il faut disposer d'un maximum de données sur l'état de santé, le mode de vie, l'environnement physique et social des individus. Cette stratégie d'intégration des données est à l'œuvre notamment en Amérique du Nord, en Chine et dans plusieurs pays européens, dont la France²⁵.

Consentement et confidentialité ?

En France, le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), « qui couvre la totalité des quelque 67 millions de personnes vivant en France, constitue certainement la plus importante base de données de santé au monde²⁶ ». On imagine la convoitise des équipes de recherche ! « Les textes adoptés en 2016 ont eu pour but de faciliter l'accès aux données de santé du SNIIRAM et de lever l'interdiction de les utiliser pour les entreprises privées²⁷ », et ce malgré le risque de brèche de confidentialité que pose l'accès à autant d'informations, car il pourrait être possible d'identifier les personnes malgré l'anonymisation des données.

Le Système national des données de santé (SNDS), qui inclut le SNIIRAM, s'accompagne « de la Plateforme des données de santé (PDS), plus communément appelée Health Data Hub (HDH). Cette plateforme est une infrastructure officiellement créée par un arrêté ministériel du 30 novembre 2019, destinée à faciliter l'accès et l'utilisation des données afin de favoriser la recherche²⁸. » Ces données sont déposées et gérées dans un cloud appartenant à Microsoft et qui « tombe sous le coup de la

loi américaine de 2018 dite "CLOUD act", qui ouvre la possibilité d'un transfert des données personnelles vers les États-Unis²⁹ ». Ce qui pose également le problème du respect du consentement éclairé de tout volontaire participant à une recherche scientifique. Comment les chercheurs pourront-ils informer les volontaires si eux-mêmes ne sont pas consultés sur les projets de recherche dans lesquels les informations seront utilisées³⁰ ?

Consentement large

Le nombre croissant d'études dans lesquelles des informations personnelles peuvent être utilisées a conduit l'Office de la protection de la recherche sur l'homme des États-Unis à créer un nouveau mécanisme appelé « consentement large » (*broad consent*). Il porte sur la possibilité de réutiliser des données fournies initialement par les personnes volontaires pour d'autres sujets de recherche. Il prévoit que les volontaires puissent s'y opposer. Des enquêtes auraient montré qu'une majorité des personnes est désireuse de consentir si la confidentialité est protégée et si elles ont leur mot à dire sur l'utilisation de leurs données, mais qu'elles sont réticentes s'il s'agit de recherches sensibles (avortement, vaccins liés à des armes biologiques, etc.). Elles sont moins nombreuses à vouloir contribuer aux recherches de l'industrie pharmaceutique ou à des recherches à l'étranger qu'aux recherches académiques de leur pays³¹.

Faciliter le diagnostic

Afin de tirer parti de la recherche en génomique, le domaine le plus évident à investir était celui du diagnostic. Pour les porteurs sains de maladies héréditaires, le diagnostic génétique peut intervenir avant l'apparition des premiers symptômes et prévenir ou aider à limiter ces derniers. C'est aussi la possibilité d'identifier des embryons qui ne sont pas porteurs de maladies héré-

« On estime que d'ici à 2025, le nombre de génomes humains séquencés sera de l'ordre de 100 millions, et pourrait même atteindre 2 milliards. »

Marie Zins

All of Us, qui tente d'enrôler au moins un million de personnes aux États-Unis²², le Projet GenomeAsia 100K qui a déjà étudié 1 739 individus de 219 populations et qui s'ajoute à des génomes entiers de référence pour la Chine, la Corée, le Japon et certains pays du nord de l'Europe²³.

Croisement avec les données médicales

« On estime que d'ici à 2025, le nombre de génomes humains séquencés sera de l'ordre de 100 millions, et pourrait même atteindre 2 mil-



issues de la génomique a évidemment des conséquences. Les maladies monogéniques sont celles dont l'influence génétique est la plus directe. Des milliers de maladies sont connues pour avoir des bases génétiques mais, dans la plupart des cas, plusieurs gènes ainsi que d'autres facteurs (mode de vie, environnement) sont impliqués.

Les maladies monogéniques

Une première complication est apparue avec les maladies monogéniques quand on a découvert que différentes mutations pouvaient être responsables d'une même maladie. Dans le cas de la mucoviscidose, par exemple, près de 2 000 altérations du gène CFTR ont été rapportées, 400 d'entre elles ayant un lien de causalité avec la maladie. La mutation « delta-F508 » est présente chez 70 % des malades, mais il est clair que si l'on veut faire un diagnostic prénatal ou préimplantatoire, on ne peut pas se limiter à rechercher cette seule mutation, d'autant qu'on a également découvert des « gènes modificateurs » qui peuvent influencer l'expression de la maladie¹¹.

Le calcul du risque

C'est encore plus complexe pour les maladies dont la manifestation dépend de plusieurs gènes. Connaître le risque d'être atteint peut motiver des actions préventives, parfois aussi simples qu'un régime alimentaire adapté, parfois invasives comme l'ablation des deux seins pour les femmes porteuses d'une forte prédisposition génétique à développer un cancer du sein. Pour une maladie donnée, les généticiens s'emploient à essayer de déterminer le risque qu'un individu donné soit atteint, notamment à l'aide du « score de risque polygénique », ou PRS pour « *polygenic risk score* ». Partant du principe que de petites influences dues à des variantes sur plusieurs gènes s'additionnent pour créer un risque important d'être atteint de la maladie, le PRS s'obtient grâce à un algorithme que nourrissent des données telles

que le nombre de personnes malades et non malades présentant tel ou tel variant génétique identifié comme étant en lien avec la maladie¹².

Or, cette identification dépend de la quantité de données cliniques accumulées sur la maladie. Par exemple, pour le gène BRCA1, impliqué dans le cancer du sein, les variants génétiques peuvent être bénins (ils ne suscitent pas d'inquiétude), délétères (ils confèrent un risque élevé de cancer) ou de signification incertaine. Les variants qui ne sont que rarement présents dans un groupe de malades étudiés sont les plus difficiles à classifier : ils sont des milliers pour BRCA1¹³.

Les limites des statistiques

On reproche aux PRS « d'évacuer la biologie en faveur des statistiques¹⁴ ». Un généticien d'un hôpital de Boston (États-Unis) a pris en compte 6,6 millions de points sur le génome humain pour établir le PRS d'une maladie coronarienne. Or, il s'avère que son efficacité n'est guère supérieure à celle d'un PRS calculé avec seulement les 74 polymorphismes les plus fortement liés à la maladie. Une autre critique est que les PRS ne relèvent que le risque génétique – qui serait de 30 % à 50 % pour beaucoup de maladies courantes –, le reste relevant de facteurs environnementaux¹⁵.

Malgré leurs défauts, les PRS ont quitté la sphère de la recherche pour intégrer celle de la clinique, parfois au sein de sociétés privées de conseil génétique. Cette activité se développe au fur et à mesure que la complexité des données génétiques échappe aux patients et parfois même aux médecins. Une enquête récente menée auprès de conseillers génétiques étasuniens a révélé qu'environ le tiers de ceux qui avaient prescrit un PRS pour le cancer du sein ont modifié leurs recommandations médicales à la suite du résultat. Bien que les PRS du cancer du sein soient disponibles depuis plusieurs années, la plupart des conseillers génétiques

Une première complication est apparue avec les maladies monogéniques quand on a découvert que différentes mutations pouvaient être responsables d'une même maladie.

spécialisés ne sont pas convaincus qu'ils soient prêts à être incorporés aux pratiques de santé¹⁶.

Des données non transférables

La complexité augmente encore d'un cran si l'on prend en compte le nombre de différences entre les génomes d'individus issus de différentes ethnies. Le Projet génome humain estimait à un peu plus d'un million le nombre de sites polymorphes. Depuis, ce chiffre est monté à plusieurs millions.

Jusqu'en 2018, la plupart des études d'association entre polymorphisme et trait physiologique ou pathologique portant sur des génomes entiers (*genome-wide association studies*) ont été conduites sur des individus européens pour 78 %, asiatiques pour 10 %, africains pour 2 %, hispaniques pour 1 % et d'autres ethnies pour moins de 1 %¹⁷. En raison des particularités génétiques propres à une ethnie, les PRS ne sont pas toujours transférables d'une population à une autre. Ces particularités peuvent expliquer que des médicaments soient moins efficaces ou provoquent davantage d'effets secondaires selon l'origine ethnique des patients. Par exemple, la warfarine, l'anticoagulant oral le plus prescrit au monde, requiert un dosage précis. Il existe un algorithme qui calcule la dose adéquate en tenant compte de polymorphismes situés sur certains gènes, mais chacun de ces polymorphismes n'a pas la même influence chez les Européens ou les Africains. L'algorithme calculé pour les Européens ne se traduit donc pas en une meilleure sécurité du traitement pour d'autres groupes ethniques¹⁸. Autre exemple, l'association chlorproguanil-dapsone, présente sur le marché depuis 2003 pour traiter le paludisme, a dû être retirée du

QU'EST-CE QU'UNE SÉQUENCE GÉNÉTIQUE ?

Le « programme » (par analogie avec un programme informatique) qui permet de constituer un organisme vivant est enregistré sous la forme chimique d'une molécule appelée **ADN** (acide désoxyribonucléique) ou **ARN** (acide ribonucléique, chez certains virus). L'ADN est une chaîne formée par l'assemblage de molécules élémentaires, les « bases », au nombre de quatre : **adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T)**. Au moment de la reproduction des cellules, l'ADN se scinde en sections, les « chromosomes ». Ils sont 46 (23 paires) chez l'être humain. Chacun contient des milliers de sous-ensembles, les « gènes ». Du point de vue fonctionnel, un gène est un segment d'ADN dont l'exécution du code permet la réalisation d'une tâche au sein de la cellule. Du point de vue structurel, un gène est une suite de bases ordonnées de façon précise. L'ordre dans lequel se présentent les bases s'appelle la « séquence ». L'action par laquelle on établit cette séquence s'appelle le « séquençage ».

• Le polymorphisme et la mutation

Ce sont des variantes de la séquence génétique trouvées en comparant l'ADN de différents individus. On parle plutôt de mutation pour une variante qui entraîne une maladie et de polymorphismes pour

les variantes qui n'ont pas d'effet pathologique.

• L'édition génomique

Il s'agit d'un ensemble de techniques récentes permettant de modifier le génome. En quelque sorte, d'introduire une mutation. Le terme « édition », qui est désormais utilisé en français, provient du terme

anglais « editing » qui peut comporter la correction, la condensation, l'organisation et autres modifications pour produire un texte, film ou autre œuvre cohérente.

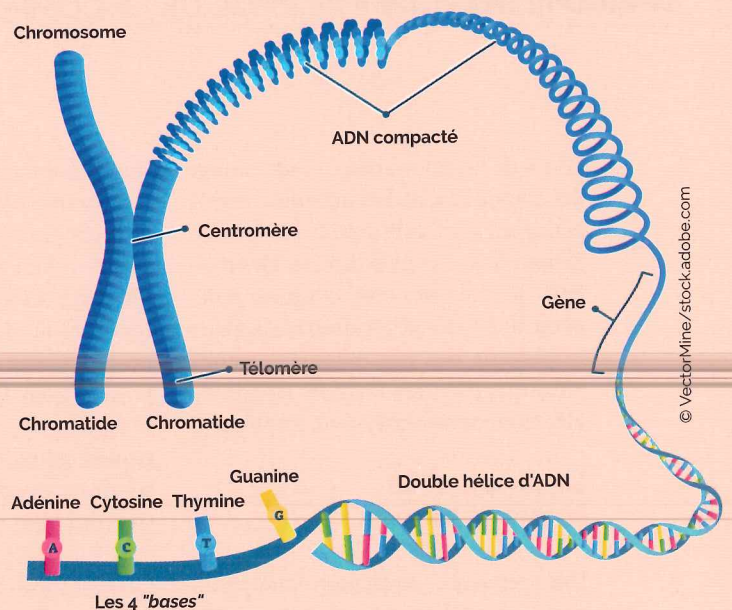
• L'expression des gènes

Un gène peut être actif ou inactif au sein d'une cellule à un moment donné de la vie de celle-ci. L'expression

d'un gène fait l'objet d'une régulation (l'expression sera augmentée ou diminuée).

• L'épigénétique

C'est l'étude de certaines altérations de la structure chimique de l'ADN. Ces altérations affectent l'expression des gènes et peuvent être héréditaires.



Trop simple pour être vrai

Très vite, on s'est aperçu que la simplicité perçue lors des premières incursions dans la génétique (un gène codant pour une protéine, une mutation pour une maladie) n'était pas la règle, mais l'exception ! Une même séquence génétique peut donner naissance à plusieurs protéines, certains gènes ne codent pas pour des protéines, il y a des « pseudogènes », des séquences répétées... Sans entrer dans les détails, la complexité découverte au fil des ans a été telle qu'« une définition réellement complète du terme gène prendrait plusieurs pages⁵ ».

Ainsi, selon les critères, le nombre de gènes présents dans notre ADN... n'est toujours pas déterminé ! Estimé auparavant à 100 000, le Projet génome humain l'avait réduit au tiers, mais était encore loin du compte. Les deux principales bases de données (RefSeq aux États-Unis et Gencode en Europe) présentent des milliers de différences, « mettant

en évidence le défi actuel de créer un catalogue exhaustif des gènes humains⁶ ». Pour RefSeq, il y aurait 20 203 gènes codants et 17 871 non codants. Pour Gencode, il y aurait 19 901 gènes codants et 15 779 non codants. D'après Steven Salzberg, un bio-informaticien de l'université Johns-Hopkins (États-Unis), le décompte serait plutôt de 21 306 gènes codants et 21 856 gènes non codants⁷. Quant à savoir à quoi servent précisément les gènes codants, la fonction de 6 000 d'entre eux est encore inconnue⁸.

Révéler le réseau

La méthodologie scientifique consiste souvent à étudier les éléments un par un. Or, il existe des interactions très complexes entre les gènes et les éléments qui régulent leur expression. C'est sur les gènes qui codent pour des protéines que la plupart des recherches ont porté jusqu'à présent, bien que « 98 % de notre génome

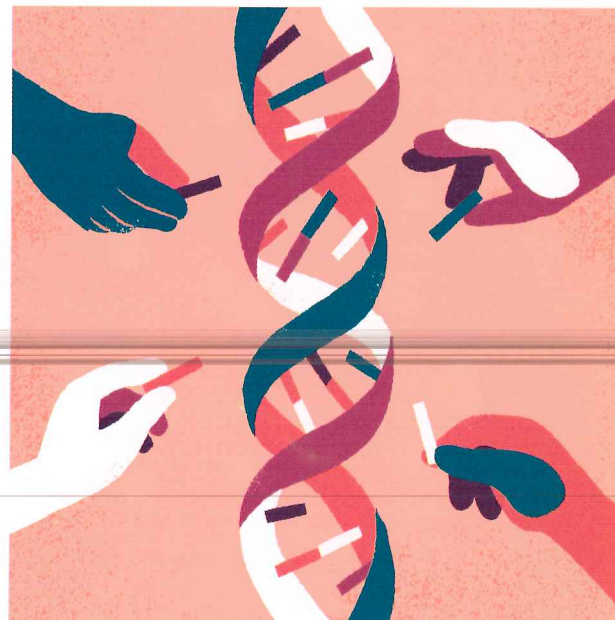
consiste en ADN non codant qui contient des régulateurs épigénétiques responsables de plus de 90 % de la susceptibilité aux maladies courantes⁹ ». Les chercheurs s'intéressent donc de plus en plus aux réseaux :

« 98 % de notre génome consiste en ADN non codant qui contient des régulateurs épigénétiques responsables de plus de 90 % de la susceptibilité aux maladies courantes. »

Butaklak Karen

« Plus de 300 000 voies de régulation des interactions au sein de réseaux ont été cartographiées – des protéines se liant à des régions non codantes ou à d'autres protéines¹⁰. »

Sur le plan des applications cliniques, la complexité croissante des données



© Hurcal/stockadobe.com

En 2001, la première séquence de référence de l'ADN humain (notre génome) était publiée. Cet exploit scientifique devait permettre, on l'espérait, de mieux diagnostiquer et guérir non seulement les maladies héréditaires, mais aussi des maladies plus répandues comme le cancer. Vingt ans plus tard, le progrès technique est époustoufflant, mais l'exploitation des découvertes se révèle plus compliquée que prévu en raison d'une complexité auparavant insoupçonnée.

Des débuts enthousiasmants

Dans les années 1990, j'ai travaillé dans une société de biotechnologie. Ma première tâche a été de rechercher dans la littérature scientifique des amorces de PCR, c'est-à-dire de courtes séquences d'ADN permettant, par la technique de la polymérisation en chaîne (PCR pour *polymerase chain reaction*), de détecter des mutations impliquées dans des maladies héréditaires. Au chapitre « diagnostic prénatal », mon catalogue mentionnait une centaine de variantes génétiques détectées dans une trentaine

de maladies. Or, le génome humain est une molécule linéaire d'ADN qui mesurerait un peu plus d'un mètre si on la déroulait hors du noyau de nos cellules. Sur ce brin sont alignées quelque trois milliards de « bases » (voir encadré « Qu'est-ce qu'une séquence génétique ? »). La tâche de les lire une par une (on dit « séquencer ») paraissait pharaonique. Mais vers le milieu des années 1990, le Projet génome humain prenait forme. Disposer d'une séquence génétique de référence pour l'espèce humaine permettrait, par comparaison avec des séquences trouvées chez des malades, d'identifier toutes les variantes associées à des maladies. Diagnostic, recherche de médicaments, thérapie génique... tout serait accéléré ! Collaboration internationale, amélioration des techniques, moyens financiers, les défis étaient énormes. En théorie, cela semblait si simple !

ADN codant et ADN inconnu

En 2001, l'exploit était réalisé. Le 26 juin 2000, anticipant quelque peu, le président des États-Unis, Bill Clinton, déclarait : « *Nous sommes ici pour célébrer l'achèvement de la première étude du génome humain entier. [...] La science génomique [...] va révolutionner le diagnostic, la prévention et le traitement de la plupart, sinon de toutes, les maladies humaines*¹. »

L'article historique de 62 pages était publié dans la célèbre revue *Nature* le 15 février 2001². Il était le fruit de la collaboration de vingt équipes de généticiens de plusieurs pays, dont la France. On pouvait y lire que le génome humain comporte entre 30 000 et 40 000 gènes codant pour des protéines, mais que cette part d'ADN représentait moins de

5 % du total. On connaissait mal le rôle de ce qui recevait parfois le nom d'ADN « poubelle » (*junk DNA*), soit plus de 95 % de notre ADN ! Près de mille gènes de maladies humaines étaient connus (mon petit catalogue était obsolète depuis longtemps !). L'industrie pharmaceutique espérait faire monter à plusieurs milliers le nombre de nos molécules pouvant être ciblées par des médicaments, alors que l'ensemble des médicaments présents sur le marché à l'époque n'en ciblait que 483.

En utilisant la puissance informatique pour exploiter différentes bases de données, le potentiel pour les découvertes rapides et leurs applications médicales semblait infini. D'autant que dès 1996, les leaders du Projet génome humain avaient établi les « Bermuda Principles » selon lesquels les séquences d'ADN seraient publiées en ligne dans les vingt-quatre heures de leur obtention et leur accès serait libre « *pour le bien commun de la science et de la société*³ ».

En 2021, le tableau a changé. L'exploitation des données générées par les multiples programmes de séquençage du génome humain se heurte aux problèmes d'annotation des séquences, de leur formatage et de leurs modes d'accès, qui peuvent être différents selon les « *gouvernements, agences de financement, instituts de recherche et consortiums de recherche privés [...] menant à une situation de "Tour de Babel"*⁴ ».

L'industrie pharmaceutique espérait faire monter à plusieurs milliers le nombre de nos molécules pouvant être ciblées par des médicaments.

de maladies. On savait déterminer à quel endroit du génome se trouvait une variante en lien avec une maladie. Restait à découvrir quel gène occupait cet endroit et de quelle protéine il renfermait le code. On tenterait alors de trouver un médicament ou traitement capable de pallier la défaillance de cette protéine.

Moi, *Nexus* édition française, je ne suis pas australien mais français. J'ai ma propre identité et mon propre contenu, ce que me refuse Wikipédia avec un art consommé de l'amalgame. J'ai vu le jour en 1999 et me suis progressivement affranchi de l'édition australienne en constituant ma propre équipe rédactionnelle. J'ai toute liberté quant aux choix de mes sujets depuis 2009. Il est arrivé que par manque de discernement, et non par idéologie, le *Nexus* australien ait publié dans les années 80, des auteurs critiquables. Il n'est pas honnête de m'en attribuer la paternité.

J'ai déposé le 10 février 2017 une plainte contre X et la Wikimedia Foundation avec constitution de partie civile. Le juge d'instruction, en première instance, a identifié l'auteur des propos diffamants. Malheureusement, pour une question liée à la prescription (plainte déposée hors délai), il a ordonné un non-lieu. En appel, la chambre de l'instruction a confirmé le non-lieu. Mais contre toute attente, la Cour de cassation a décidé, le 10 avril 2018, que la prescription n'était pas acquise à cause d'une publication ultérieure faite par l'auteur des propos. L'affaire est donc renvoyée à la chambre de l'instruction.

Notre action a fait jurisprudence !

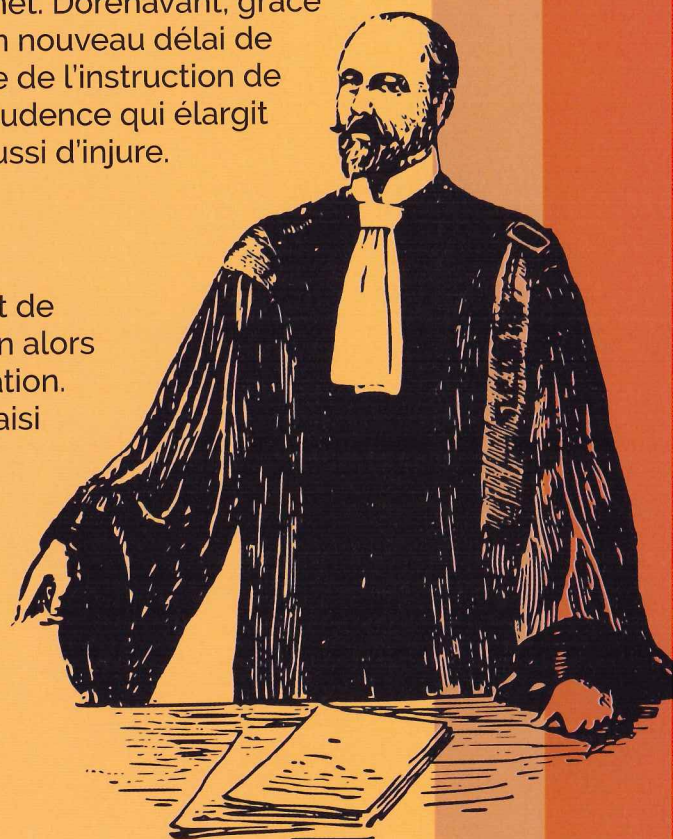
Avant notre affaire, la prescription était de trois mois à partir de la première publication des propos diffamants ou injurieux sur Internet. Dorénavant, grâce à notre action, chaque nouvelle publication fait courir un nouveau délai de prescription de trois mois. Le 16 janvier 2019, la chambre de l'instruction de la cour d'appel de Paris a entériné cette nouvelle jurisprudence qui élargit les possibilités de recours en cas de diffamation mais aussi d'injure.

Poursuivre Wikipédia, impossible ?

Il sera malheureusement difficile en l'état actuel du droit de la presse de poursuivre la société Wikimedia Foundation alors même qu'elle a fourni le support qui a permis la diffamation. Notre affaire est renvoyée devant le juge d'instruction saisi initialement qui va instruire notre plainte et, on l'espère, déterminer les responsabilités. Notre objectif reste d'obtenir la suppression des propos diffamants sur le site Wikipedia.

Affaire à suivre...

Envie de réagir ? Écrivez-nous sur Facebook ou à contact@nexus.fr



Une fois que l'on sait, que faire ?

Au vu des éléments accumulés, il semble difficile de rester persuadé de l'effet positif du port du masque, surtout pour les enfants. Mais une fois que l'on sait, que faire ? Protester ? Résister ? S'adapter ? Face à une population majoritairement résignée à défaut d'être pleinement consentante, le collectif Enfance et libertés, créé à l'occasion des mesures politiques, joue pour l'heure la carte de la sensibilisation des parents. Sur son site Internet, il publie un bilan de l'impact du protocole sanitaire sur la santé des enfants⁹ solidement documenté. On y trouve un ensemble de références d'études et d'avis d'experts de l'enfance qui laissent peu de doute quant aux effets délétères de ces mesures sur la santé physique et psychologique des plus jeunes, ainsi que sur les apprentissages fondamentaux.

Recours juridique

Dans la perspective d'un recours juridique à venir, porté par l'avocat Carlo Brusa, fondateur de l'association Réaction 19, divers groupes de parents en France réalisent des mesures du taux de saturation d'oxygène sanguin des enfants à l'entrée et à la sortie des classes à l'aide d'un oxymètre. L'une de ces opérations, menée dans une école de Savoie¹⁰, a

été effectuée en coopération avec la mairie et encadrée par du personnel médical en présence d'un huissier. Elle a été réalisée sur 53 élèves du CP au CM2. Résultat : 15 % des enfants présentaient en fin de journée scolaire une saturation d'oxygène sanguin inquiétante (93 % au lieu de 95 % à 99 % normalement) et 11 % exprimaient une impression de suffocation ou une difficulté à respirer. Cette mini-étude a été publiée sur le site du collectif Enfance et libertés dans le but d'inciter à la multiplication de ces mesures juridiquement recevables dans le cadre d'une procédure à venir.

En attendant une décision de justice salvatrice ou un hypothétique retournement massif de la population, la sensibilisation des parents a au moins le mérite de permettre aux enfants

concernés de ne pas intégrer la maltraitance subie comme norme. En ce sens, ces tentatives pour l'heure infructueuses de déjouer la violence d'État apparaissent comme autant d'interventions d'un « témoin secourable », pour reprendre les mots d'Alice Miller. Cette psychologue, qui montra le lien de cause à effet entre maltraitances subies dans l'enfance et violence ultérieure exprimée à l'âge adulte, avait également trouvé l'antidote : qu'un adulte atteste le préjudice subi et apporte un soutien, même temporaire. Autrement dit, même si les parents ne sont pas en mesure de résister à des actes portant atteinte à l'intégrité et la dignité de leurs enfants, leur mobilisation pourrait avoir une action préventive sur leur équilibre psychologique d'adulte.



Notes

1. Edelstein Paul, Ramakrishnan Lalita, « Report on Face Masks for the General Public - An Update », Royal Society DELVE Initiative, 7 juillet 2020, [https://rs-delve.github.io/addenda/2020/07/07/masks-update.html] ; Derek K Chu *et al.*, « Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis », *The Lancet*, 1^{er} juin 2020, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext].
2. Howard Jeremy *et al.*, « An evidence review of face masks against COVID-19 », *PNAS*, 26 janvier 2021, [https://www.pnas.org/content/118/4/e2014564118].
3. Orr Neil W M, « Is a mask necessary in the operating theatre? », *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, novembre 1981, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493952/?page=1].
4. Bundgaard Henning *et al.*, « Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers - A Randomized Controlled Trial », *Annals of Internal Medicine*, mars 2021, [https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-6817?_ga=2.153604670.725290503.1606310271-1985193759.1606310271].
5. [https://www.youtube.com/watch?v=MT-kGGXKqU].
6. Pavan Vincent, Darles Emmanuelle, Comparaison des taux d'hospitalisation de diverses pathologies par rapport au Covid19 chez les moins de 15 ans, ReinfoCovid, 3 mai 2021, [https://reinfoCovid.fr/science/comparaison-des-taux-dhospitalisation-de-diverses-pathologies-par-rapport-au-covid19-chez-les-moins-de-15-ans/].
7. Kisielinski Kai *et al.*, « Is a Mask That Covers the Mouth and Nose Free from Undesirable Side Effects in Everyday Use and Free of Potential Hazards? », *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20 avril 2021, [https://doi.org/10.3390/ijerph18084344].
8. Schwarz Silke *et al.*, « Corona children studies "Co-Ki": First results of a Germany-wide registry on mouth and nose covering (mask) in children », Research Square, avril 2021, [https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v2].
9. « Bilan de l'impact du protocole sanitaire sur la santé des enfants », 13 février 2021, Enfance & Libertés, [https://enfance-libertes.fr/bilan/].
10. « Masques à l'école : résultats de mesures oxymétriques constatées par huissier », 30 avril 2021, Enfance & Libertés, [https://enfance-libertes.fr/masques-enfant-resultats-mesures-oxymetriques-constates-par-huissier/].

WIKIPÉDIA



VEUT ME

TUER

**Quand vous tapez mon nom dans Wikipédia,
voici ce que vous pouvez lire :**

« Mélange de sujets scientifiques détournés, pseudo-scientifiques et conspirationnistes; Propagande anti-gouvernementale et paramilitariste; Création d'un sentiment de rejet face aux programmes d'aide gouvernementaux; Négationnisme et antisémitisme; Promotion de la pseudo-science »

**Parmi les pépites remarquables de cette page,
on peut relever :**

« En 1997, le Stephen Roth Institute (en) a classé le site web international de Nexus comme l'un des "principaux sites qui hébergent ou promeuvent activement l'antisémitisme". »

« Selon l'Association française pour l'information scientifique (AFIS), Nexus est un "magazine de désinformation et d'apologie sectaire" et "cette revue est en effet spécialisée dans tout ce qui est guerre contre la science, de la physique à la biologie en passant par les pratiques médicales. Elle souscrit à toutes les thèses les plus folles pourvu qu'elles soient contestataires et sectaires, voit des complots partout, mais se targue d'esprit libre". »

