

Chroniques génomiques



« Génome personnel » : gadget ou révolution ?

Bertrand Jordan



Des annonces qui se succèdent...

La génomique nous gratifie en ce moment d'un feu d'artifice de nouveautés : séquençage intégral de célébrités [1], débuts de la « médecine personnalisée », découverte de variations jusque là sous-estimées dans notre ADN [2], cartographie génétique ultra-précise et à très grande échelle [3], et enfin apparition d'entreprises promettant de nous révéler (moyennant finances bien sûr) notre « génome personnel » [4]. Il n'est pas toujours aisé de sérier les différents éléments de cette nouvelle donne, car ils sont fortement liés les uns aux autres. Les séquences intégrales des ADN de James Watson et de Craig Venter mettent en évidence la baisse du coût du séquençage d'ADN, et font penser que l'objectif largement médiatisé de « la séquence à mille dollars » n'est peut-être plus très lointain. Pourtant, malgré la prolifération des machines de nouvelle génération¹, la lecture d'un ADN humain coûte, aujourd'hui encore, au moins cent mille euros : elle n'est donc pas à la portée du premier venu. La médecine personnalisée, très à la mode dans la presse et dans les *business plans* sinon encore dans les faits, vise, elle, à lier l'emploi d'un médicament à un diagnostic génétique indiquant si ce remède est adapté au malade en cause [5, 6]. Elle commence à entrer dans la pratique, notamment pour le choix des patients à traiter par des molécules ciblées comme l'herceptine pour le cancer du sein. Mais il s'agit là d'optimiser le traitement de maladies avérées. Au contraire, les entreprises qui font l'objet de cette chronique s'adressent, elles, à des personnes qui ne sont pas (encore ?) des patients. Elles s'appuient sur les progrès majeurs réalisés au cours des dernières années dans les études d'association « génome entier »,

¹ Une centaine d'appareils vendus pour chacun des premiers arrivés sur le marché, Roche/454 et Illumina/Solexa.



Marseille-Nice Génopole,
case 901,
Parc Scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
brjordan@club-internet.fr

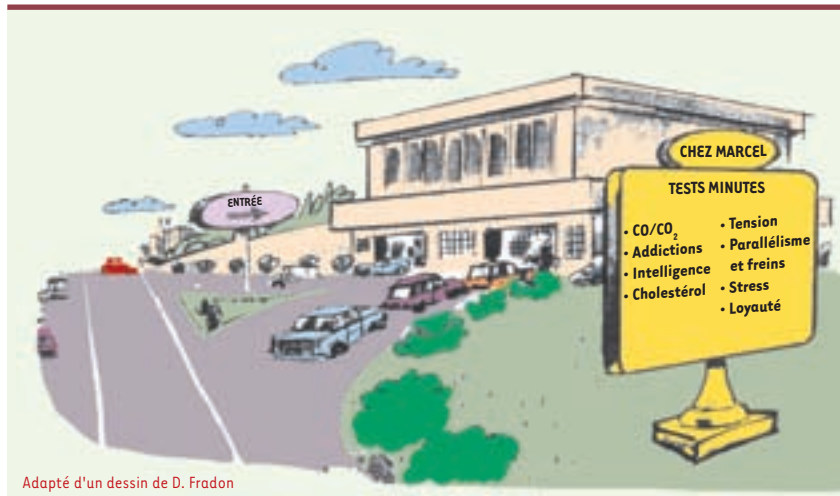
aboutissant à l'identification de variants géniques qui confèrent une vulnérabilité particulière pour le diabète, la maladie de Crohn ou l'arthrite rhumatoïde, et proposent un service « en direct » à tout un chacun.

La nouvelle ère du génotypage et des études d'association

Il y a seulement quelques années, la détermination des allèles d'un Snip² dans l'ADN d'une personne mettait en oeuvre des techniques plutôt lentes et coûtait environ un dollar. Les prix ont baissé de manière vertigineuse, avec la mise au point de méthodes performantes reposant sur la spectrométrie de masse et sur les puces à ADN. Aujourd'hui, du moins dans le cas d'une étude à grande échelle, la lecture d'un Snip revient à moins d'un centime, et les dernières puces d'*Affymetrix* ou d'*Illumina* autorisent la détermination simultanée d'un million de ces marqueurs – par ailleurs efficacement répertoriés et positionnés grâce aux travaux du consortium *HapMap* [7]. Il est donc techniquement (et financièrement !) possible d'examiner des dizaines ou des centaines de milliers de Snips chez des centaines ou des milliers de personnes – à un tarif qui n'est bien sûr pas négligeable (l'unité de compte étant le million de dollars) mais qui n'est pas totalement prohibitif. On assiste donc à une floraison de *whole genome association studies*, visant à identifier les gènes dont certains allèles confèreraient à leur porteur une vulnérabilité particulière pour telle ou telle maladie organique ou même

² Snip ou SNP, *Single nucleotide polymorphism*, marqueur génétique constitué par la variation d'une seule base en un point donné de l'ADN et qui est très largement employé aujourd'hui.

une propension à certains comportements. Et certaines de ces études (pas toutes...) aboutissent à des conclusions solides et identifient des allèles de susceptibilité qui sont confirmés par des études ultérieures plus précises, examinant un jeu plus restreint et plus ciblé de Snip chez un nombre plus important d'individus. On peut citer à cet égard le diabète [8] ou la dégénérescence maculaire [9, 10]³, alors que d'autres affections comme l'autisme, la schizophrénie ou l'hypertension résistent, soit parce que le nombre de gènes en cause est trop important pour que chacun d'entre eux ait un effet notable, soit parce que l'on rassemble sous le même nom plusieurs maladies d'étiologie différente. Notons cependant que, même dans les cas où l'association est confirmée, le risque relatif⁴ conféré par l'allèle « pathogène » est en général faible : il ne s'élève souvent qu'à 1,2 ou 1,5 et n'atteint qu'exceptionnellement la valeur de 2. Nous y reviendrons par la suite...



La prolifération des tests génétiques

Il existe actuellement plus de mille quatre cents tests génétiques. Chacun d'entre eux est ciblé sur une pathologie particulière et est destiné à détecter une anomalie de l'ADN qui provoque (ou rend plus probable) cette affection⁵. Leur emploi implique normalement l'intervention d'un médecin : c'est la règle notamment en France. Néanmoins, et en particulier aux États-Unis, beaucoup de ces analyses sont directement accessibles à toute personne, pour autant que celle-ci soit disposée à en payer le prix. Le coût habituel est de l'ordre de cinq cent dollars, la facture pouvant s'élever à trois mille pour les analyses plus sophistiquées comme celles que propose *Myriad Genetics* pour les mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 [11].

De nouveaux acteurs : 23andMe, Navigenics... et DeCode Genetics

L'objectif des entreprises qui se lancent actuellement sur le marché du « génome personnel » n'est pas d'offrir un test génétique

³ Je ne prétends pas à l'exhaustivité et me contente de donner une ou deux références récentes.

⁴ Un risque relatif de 2 signifie que la personne présente, pour l'affection considérée, un risque double de la moyenne.

⁵ Cela ne correspond naturellement pas à autant de maladies distinctes : de nombreux tests différant par la technologie employée visent par exemple les mutations impliquées dans la mucoviscidose.

à proprement parler. Elles proposent, en fait, une analyse globale de l'ADN de leur client, supposée révéler l'ensemble des susceptibilités dont il est porteur, et elles s'adressent directement à lui, sans faire intervenir médecins ou institutions médicales. Une fois en possession de cette information, la personne est censée en tenir compte pour adapter son mode de vie, ou pour obtenir un suivi médical particulier tenant compte, par exemple, de sa propension génétique à l'obésité. Deux de ces entreprises ont plus particulièrement fait parler d'elles, *23andMe* et *Navigenics*. Dans les deux cas, il s'agit de *start-ups* qui commencent tout juste à

commercialiser leurs services, et qui ont levé des capitaux relativement importants⁶. J'ai déjà présenté *23andMe* dans une récente chronique [4], et parlerai aujourd'hui principalement de *Navigenics*, qui a un profil assez similaire mais des inves-

tisseurs et des partenaires différents - et dont les fondateurs s'expriment un peu plus que ceux de *23andMe*. L'entreprise *23andMe*, rappelons-le, a établi un partenariat avec *Illumina* (un des deux grands du génotypage par puces à ADN, qui talonne *Affymetrix* sur ce marché), et est financée par d'anciennes *start-ups* maintenant bien établies comme *Genetech* et *Google*. *Navigenics*, elle, a choisi pour partenaire *Affymetrix*, et a comme investisseurs des « capital-risques » californiens (*Kleiner Perkins*, *Caufield & Byers* et *Sequoia Capital*).

Un business model bien particulier

Le *business model* de *Navigenics* consiste à vendre, pour environ 2500 dollars, un test global qui est en fait une analyse des polymorphismes sur l'ensemble du génome, effectuée par *Affymetrix* à l'aide de sa puce « SNP 6.0 » qui examine près d'un million de Snip. Les résultats sont transmis à *Navigenics* qui les interprète en fonction des données d'association « génome entier » existantes et fournit *in fine* au client une estimation de son risque pour une vingtaine d'affections comme le diabète, l'obésité, le cancer de la prostate ou le glaucome. A l'individu de tirer alors les conséquences de ces informations, de surveiller son régime, de faire pratiquer des analyses régulières de son taux de PSA ou des examens fré-

⁶ Plus d'une dizaine de millions de dollars pour chacune d'elles.



quents de son champ visuel... Il sera aidé dans cette tâche par un conseil en génétique fourni par l'entreprise. Il pourra, en fonction des avancées de la recherche et pour tenir compte d'associations nouvellement découvertes, demander une réinterprétation de ses données génétiques moyennant un paiement d'environ 250 dollars. *Navigenics* insiste beaucoup sur le soin apporté à l'information et même la formation des clients, dit avoir établi des partenariats avec des laboratoires réputés comme la *Mayo Clinic* (Rochester) ou *Scripps Health* (San Diego), et a constitué un comité scientifique dans lequel siègent des experts comme Jeffrey Trent ou David Botstein. Le mode opératoire de *23andMe* est sans doute similaire, la seule différence notable étant le partenaire (*Illumina* au lieu d'*Affymetrix*). Néanmoins cette firme, dont le tarif (999 dollars) est plus raisonnable, insiste moins sur les garde-fous éthiques et plus sur les aspects « récréatifs » de la génomique personnelle, y compris les recherches d'ascendance que l'analyse d'un grand nombre de Snip rend possible.

DeCode Genetics s'y met aussi...

Cette entreprise, fondée en 1996, est connue pour ses études d'association à grande échelle appliquées à la population islandaise et dont la mise en place avait suscité de nombreux débats [12]. Elle lance elle aussi un service, appelé *DeCodeMe*, qui vise à peu près les mêmes objectifs que les deux *start-ups* déjà citées. Évidemment, *DeCode Genetics* a une grande expérience dans le domaine, a elle-même découvert un certain nombre d'associations⁷, possède une compétence reconnue dans le maniement de données génétiques à grande échelle et pour tout dire semble bien plus sérieuse que ses concurrentes. Elle offre son service au même tarif que *23andMe*, et compte effectuer elle-même l'ensemble des travaux en employant la plate-forme technique la plus efficace – peut-être *Illumina*, mais ce n'est pas certain : *DeCode* se proclame *platform agnostic* et insiste sur ses compétences en interne.

Le pourquoi d'une stratégie surprenante

Pourquoi ces entreprises s'adressent-elles directement aux consommateurs, au lieu de passer par l'institution médicale qui semble plus à même de comprendre les objectifs (et les limites...) des tests génétiques, de les utiliser à bon escient, et d'en faire comprendre la signification aux patients ? Curieusement, la raison principale avancée par *Navigenics* est la confidentialité... Selon la firme, et en l'état actuel de la législation aux États-Unis⁸, les personnes craignent que toute information de cette nature portée dans leur dossier médical puisse être utilisée contre elles par assureurs et employeurs. Un *marketing* direct, avec communication des résultats *via* un site Internet sécurisé, leur semblerait plus rassurant en leur permettant de maîtriser totalement la diffusion de cette information⁹.

⁷ Il suffit de faire une recherche sur PubMed en donnant simplement comme clé « *Decode genetics* » et de voir le nombre d'articles obtenus : plus de cent cinquante... Les plus anciens concernent surtout les controverses soulevées au début, mais, depuis 2001, il s'agit essentiellement de résultats scientifiques.

⁸ Rappelons que la loi interdisant aux employeurs et assureurs toute discrimination génétique, votée à la Chambre des représentants, est toujours en panne au Sénat...

⁹ Bien évidemment, ces prestations ne seront pas remboursées par les assurances maladie et resteront à la charge des demandeurs.

Ce raisonnement laisse rêveur et, même en tenant compte d'une ambiance bien différente de celle que nous connaissons en France, on peut penser que la vente directe du test au consommateur est aussi, et plus simplement, une manière pour *Navigenics* (tout comme pour *23andMe* et *DeCodeMe*) d'élargir un marché encore embryonnaire. L'impact médiatique du récent séquençage de Venter et de Watson induit – on le voit dans la presse – l'idée que les entreprises vont séquencer le génome de leurs clients¹⁰. Cette illusion très porteuse est entretenue par les sites Internet passablement ambigus de ces firmes¹¹, alors que dans la réalité elles prévoient d'examiner tout au plus quelques dix-millièmes de leur ADN (un million de Snip sur trois milliards de bases)...

Une utilité réelle discutable

Ce qu'ont tendance à occulter *Navigenics* ou *23andMe*, c'est la faible intensité des risques supplémentaires liés aux différents allèles de gènes intervenant dans des maladies complexes. La puissance des analyses examinant des dizaines de milliers de Snip chez des centaines ou des milliers de personnes met en évidence de manière convaincante des allèles de vulnérabilité – mais le risque relatif lié à un tel allèle dépasse rarement 1,5 et est souvent de l'ordre de 1,2. Savoir que mon risque de diabète est 20, 30 ou 40 % plus élevé que la moyenne – c'est-à-dire que mon risque *absolu* est de 1,2 à 1,4 % au lieu de 1 % habituel – est-ce vraiment là une indication essentielle, susceptible de me faire adopter un régime plus sain ? Les personnes qui paient 2 500 dollars pour un ensemble d'informations de ce type vont-elles réellement en tirer les conséquences ? Une fois dissipée l'illusion que l'ADN allait révéler leur destin, que feront-elles de ces résultats ? Pas grand-chose, probablement... Espérons au moins que cette large diffusion de données génétiques dont l'interprétation est complexe ne débouchera pas sur des angoisses injustifiées ou une stigmatisation sans fondement pour les porteurs de « mauvais allèles ».

Que faire ?

Même si les paramètres du système de santé Nord-américain ne sont heureusement pas les nôtres¹², on ne peut évacuer ce nouvel avatar de la génomique d'un

¹⁰ Notons qu'aux États-Unis la grande presse emploie souvent le terme de « *genome map* » pour parler de séquence... ce qui renforce la confusion.

¹¹ <http://navigenics.com/>, <https://www.23andme.com/>, <http://www.decode.com/>

¹² Son coût par personne est le double du chiffre français alors que les chiffres d'espérance de vie ou de mortalité infantile sont plus mauvais que les nôtres.

