

Chroniques génomiques

Chacun sa séquence !

Bertrand Jordan



48 000 dollars pour une séquence intégrale

Il fallait s'y attendre : l'ère de la « séquence personnelle » est maintenant ouverte. Certes, quelques célébrités [1, 2], et aussi quelques individus représentatifs de diverses populations, avaient déjà eu droit à la lecture intégrale de leur ADN. Par ailleurs une entreprise, *Knome*, proposait depuis plus d'un an ce décodage aux laboratoires de recherche, au tarif de 99 500 dollars. Mais c'est aujourd'hui un « grand » du secteur, *Illumina*, qui se lance sur ce marché, avec une offre très étudiée tant du point de vue technique qu'organisationnel, et qui propose pour 48 000 dollars seulement le séquençage de votre ADN¹. Il s'agit bien d'un « vrai » séquençage, et non d'une lecture rapide et approximative, puisqu'il est effectué avec une redondance de trente, ce qui doit permettre un taux d'erreur inférieur à un sur dix mille. Visiblement, l'entreprise a bien réfléchi à son offre, dirigée vers le grand public (du moins celui qui est prêt à déboursier pour cela le prix d'une belle voiture...), et a cherché à éviter les écueils prévisibles sur le plan de l'éthique. Un rendez vous préalable avec un médecin est nécessaire, une période de réflexion de 7 jours est imposée, et les résultats ne sont fournis qu'au médecin qui est ensuite chargé de vous les transmettre et commenter. Comme l'interprétation risque d'être fort délicate, même pour un praticien averti, *Illumina* s'est associée avec quatre firmes spécialisés dans l'exploitation de ces données [3] : *23andMe*, *Navigenics*, *Decode Genetics* et *Knome*. Moyennant un léger supplément (cent dollars plus une mensualité de vingt dollars mensuels, dans le cas de *23andMe*), elles procéderont à l'interprétation de la séquence, indiqueront au client son risque génétique pour plusieurs dizaines d'affections et pourront également lui préciser les différentes composantes de son ascendance.

Un « marché de niche » qui va s'élargir

Pourquoi *Illumina* se lance-t-elle maintenant dans une telle commercialisation, alors même que le marché



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

correspondant semble tout de même assez limité ? Notons d'abord que ce chiffre de 48 000 dollars (qui inclut tous les frais et le bénéfice de la firme) est proprement inouï si l'on songe aux montants affichés il y a seulement deux ans : l'annonce du génome de Jim Watson, en mai 2007 [2], mettait en avant un coût de l'ordre du million de dollars, ce qui était à l'époque une avancée très significative² ! Les responsables d'*Illumina* estiment néanmoins qu'ils peuvent déjà s'adresser à « une fine tranche du marché » comme dit leur PDG³. Et surtout, il leur semble important de se positionner sur ce créneau, et de roder tous les aspects de leur service dans la perspective, sans doute proche, d'une baisse significative des coûts de séquençage aboutissant à un montant de deux à quatre mille dollars, augmentant ainsi considérablement la clientèle potentielle. Ils ont, par exemple, déjà mis au point le prototype d'une application informatique permettant de présenter les résultats sur l'*iPhone* de leurs clients...

Une valeur prédictive encore faible mais qui va s'accroître

Que peut-on attendre des informations ainsi obtenues ? Comme nous avons déjà eu l'occasion de l'expliquer [3, 5], leur valeur prédictive pour les maladies multigéniques et multifactorielles est faible. Le passage des Snip à la séquence ne changera pas grand-chose de

² Rappelons que la première séquence humaine, objet du Programme Génome, a coûté environ trois milliards de dollars...

³ *Costs have come down enough to make this accessible to a thin slice of the market*, selon Jay Flatley, CEO d'*Illumina*

¹ Voir le site spécifique créé à cette occasion : <http://www.everygenome.com>

ce point de vue, du moins dans l'immédiat et tant que le « mystère de l'héritabilité disparue » ne sera pas résolu [5, 6]. En revanche, le séquençage, si sa précision est suffisante⁴, peut révéler des mutations rares (donc non répertoriées parmi les Snip et non détectées par les puces habituellement utilisées), dont certaines sont liées à des maladies génétiques. Il peut ainsi dépister la présence, à l'état hétérozygote, des mutations ponctuelles impliquées dans la mucoviscidose, la drépanocytose ou dans d'autres affections monogéniques récessives. En d'autres termes, il est susceptible de révéler au client qu'il est « porteur sain » d'une maladie génétique, nouvelle qui n'est pas anodine tant de point de vue personnel que familial...

On demande interprètes compétents...

La qualité de l'interprétation des résultats revêt donc une grande importance, et cela d'autant plus qu'elle se place, malgré les difficultés actuelles [5, 6], dans le contexte de progrès rapides de nos connaissances sur les corrélations entre génotype et phénotype. Une séquence personnelle obtenue en 2009 « parlera » sans nul doute beaucoup plus en 2010 que l'année précédente, il faudra donc des compétences bien actualisées pour comprendre ce qu'elle révèle, sans en minimiser ni exagérer la portée, et pour transmettre cette information à la personne en cause. Il ne me semble pas que le praticien moyen soit en mesure d'assurer ce rôle : l'entreprise *Illumina*, qui en est consciente, affirme consacrer des ressources notables à la formation de ces intermédiaires indispensables, mais on peut être inquiet des malentendus prévisibles, dans la perspective somme toute proche de l'accession de dizaines de milliers de personnes à leur séquence personnelle...

La perspective de porter sa séquence d'ADN personnelle sur sa carte Vitale n'appartient donc plus à la science-fiction, et l'utilisation de ces données dans un but médical devient une perspective réaliste.

⁴ Ce qui semble devoir être le cas avec une redondance de lecture de trente, encore que la distinction des deux chromosomes homologues (la « séquence diploïde », voir [1]) ne soit apparemment pas prévue...

Bien entendu, l'ADN à lui seul ne saurait prédire l'état de santé d'une personne ; mais dans le contexte d'une histoire familiale, et en tenant compte du mode de vie de l'individu, il apporte un complément d'information qui peut être essentiel. C'est le sens notamment de la grande étude lancée par le *Coriell Institute*, qui vise à suivre dix mille personnes en collationnant l'ensemble de ces renseignements⁵ : c'est ainsi que l'on pourra explorer la corrélation entre génotype et phénotype, et apprendre à en tirer le meilleur parti du point de vue médical. Mais en attendant, et malgré la fascination d'une technologie dont les progrès donnent le tournis [7], faisons attention à ne pas confondre ADN et destin...

Everyman's sequence...

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Les révélations du « génome diploïde » de Venter. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 875-6.
2. Jordan B. Après Venter, Watson. *Med Sci (Paris)* 2008, 24 : 529-30.
3. Jordan B. « Génome personnel » : gadget ou révolution ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 91-4.
4. Jordan B. Une révolution longuement attendue. *Med Sci (Paris)* 2008 24 : 869-73.
5. Jordan B. Le déclin de l'empire des GWAS. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 537-9.
6. Maher B. Personal genomes: the case of the missing heritability. *Nature* 2008 ; 456 : 18-21.
7. Jordan B. La génération suivante, déjà... *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 649-50.

⁵ *Coriell Personalized Medicine Collaborative*, <http://cpmc.coriell.org/>

TIRÉS À PART

B. Jordan



ISBN : 978-2-8425-4116-3 174 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Alcool et familles** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |