Chroniques génomiques

Myriad Genetics

L'arme du secret

Bertrand Jordan

Encore *Myriad* et ses brevets sur les gènes ? Certes, cette entreprise défraye la chronique depuis de nombreuses années avec l'exclusivité qu'elle revendique sur les tests *BRCA1* et *BRCA2*, et de récentes péripéties judiciaires aux États-Unis [1] ont remis la question du brevetage des gènes au premier plan de l'actualité biomédicale. Mais la présente chronique porte sur un sujet différent, bien qu'apparenté : celui de la « privatisation » par cette firme des corrélations entre génotype et phénotype, et s'appuie notamment sur une étude toute récente parue dans *European journal of human genetics* [2].

Bases de données génétiques : la bouteille à l'encre

Il est banal de dire que la quantité d'informations de séquence croît de manière exponentielle, avec l'irruption en clinique du séquençage de jeux de gènes, d'exomes ou même de génomes entiers. Du coup, l'interprétation de ces données devient un enjeu clinique. Un certain nombre de mutations clairement pathogènes sont connues et bien répertoriées mais, pour la plupart des variations de séquence repérées, se pose la question du phénotype, *if any*, qui y est associé. Des bases de données répertoriant ces variations et le phénotype associé existent depuis longtemps, mais elles sont très incomplètes. L'information sur les conséquences physiologiques d'une mutation donnée est souvent perdue, comme lorsqu'un laboratoire de service fait une recherche à la demande d'un clinicien : le laboratoire ignore le phénotype, et le clinicien ne s'intéresse, généralement, qu'aux altérations dont l'effet est connu.

Même si les informations ont été obtenues, leur inscription dans un registre demande un travail important et non reconnu. Quand à publier de tels résultats, il y a longtemps qu'il ne faut plus y penser. De plus, les données effectivement répertoriées sont truffées d'erreurs, dans une proportion qu'une récente étude évalue à 27 % [3] ! Cette situation est évidemment très dommageable : elle

CoReBio PACA, case 901,
parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9,
France
bertrand.jordan@univ-amu.fr

a pour résultat que le clinicien (et le malade) ignorent la signification d'une mutation découverte dans l'ADN, alors qu'en fait l'information existe mais n'a pas été convenablement répertoriée ou n'est pas accessible. On reste alors dans l'incertitude ou, pire, on ignore un signal d'alerte qui aurait pu motiver des mesures de prévention, voire même un début de traitement.

Le diagnostic est posé depuis plusieurs années, et la solution, une base de données publique aussi complète que possible et comportant des indications cliniques précises, est aussi évidente que difficile à mettre en œuvre. Il n'est besoin pour s'en persuader que de consulter le site de MutaDATABASE (www.mutadatabase.org), base de données publique lancée en 2010 pour répondre à ce besoin [4] : le nombre de gènes pour lesquels des variants ont été enregistrés n'est que de 279, et tout le site fait penser à une organisation en sommeil, le dernier item de nouvelles datant de plus d'un an. Un projet similaire mené sous l'égide du *National center for biotechnology information* (NCBI) et appelé ClinVar (<http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/intro/>) semble plus vaillant – mais ce n'est encore qu'un projet, seule une préfiguration de la base étant actuellement en ligne.

Dans ces conditions, et selon les informations que l'on peut glaner ici et là, une multitude de répertoires spécialisés (et privés) fleurit au niveau des hôpitaux et des entreprises de diagnostic génétique. En somme, la situation actuelle se caractérise par une grande dispersion entraînant une importante perte d'information et une duplication des efforts. À cet égard, elle n'est pas sans rappeler l'état des travaux sur la carte géné-

tique humaine à la fin des années 1980, lorsque chaque laboratoire besognait dans son coin sur son petit bout de carte, avant que les efforts du groupe de Helen Donis-Keller [5], et surtout de celui de Jean Weissenbach au Généthron [6], ne montrent l'incomparable efficacité d'une approche centralisée.

Cette situation est extrêmement dommageable : il ne s'agit de rien moins que l'établissement des corrélations entre génotype et phénotype pour l'ensemble de notre génome.

Le jeu de Myriad Genetics

L'entreprise s'est, comme on le sait, réservé l'exclusivité (au moins aux États-Unis) de l'analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la recherche de mutations pouvant entraîner une forte prédisposition au cancer du sein. Elle revendique la réalisation de près d'un million de tests (à plus de 3 000 dollars US l'unité) depuis la fin des années 1990, et annonce un chiffre d'affaires, pour ce seul test, de près d'un demi-milliard de dollars par an. Bien entendu, elle se bat pour conserver son exclusivité et pour l'étendre aux régions dans lesquelles celle-ci est contestée, comme l'Europe [7] où elle fait actuellement un gros effort d'implantation [8]¹.

Dans ce combat, elle ne s'appuie pas seulement sur ses brevets actuellement très contestés, mais aussi sur sa base de données « propriétaire » – c'est-à-dire privée et confidentielle. L'entreprise affirme avoir investi des dizaines de millions de dollars et quinze ans de travail pour répertorier 18 000 mutations et leurs corrélats cliniques, et être ainsi parvenue à réduire la proportion de variants non interprétables (*variants of unknown significance*, VUS) à moins de 3 % des analyses pratiquées sur ces gènes – alors que le chiffre était de 13 % il y a 10 ans et que, toujours d'après *Myriad Genetics*, les tests effectués par des laboratoires ou hôpitaux européens présentent un taux de VUS qui s'élève à 25 ou 30 %.

La base de données de *Myriad* constitue donc un atout commercial notable pour la firme – et, bien entendu, elle s'en réserve l'accès ! En fait, elle a alimenté les répertoires publics jusqu'en 2004, mais a décidé depuis de considérer qu'il s'agit d'un secret commercial. Cette base lui confère ainsi une forme d'exclusivité, indépendamment du devenir de ses brevets, et lui permet d'être dans une situation privilégiée, puisqu'elle continue néanmoins à profiter des informations publiques. Cela rappelle un peu la course entre *Celera* et le programme Génome public pour la première séquence de l'ADN humain, dans laquelle *Celera* a largement profité des données (notamment cartographiques) du programme public tout en gardant ses propres informations confidentielles. Du point de vue des malades, cela signifie que nombre de mutations détectées ne seront pas interprétées si l'on n'est pas client de *Myriad*.

Un appel à l'action

L'article cité au début de cette chronique [2] ne se contente pas de décrire la situation – il donne aussi des pistes d'action, à l'occasion

Figure 1. Le test BRACAnalysis de Myriad Genetics.

notamment du début d'implantation de *Myriad* en Europe. On pourrait commencer par exiger le respect des règles de publication, lesquelles sont censées imposer la communication de l'ensemble des données : or, un article publié en 2007 par *Myriad* dans *American journal of human genetics* ne donne d'information complète que sur 118 variants parmi les 1 433 étudiés [9]. Et surtout, la nature des systèmes de santé européens leur offre un levier efficace : le remboursement des tests *Myriad* pourrait (devrait) être subordonné à la fourniture d'informations complètes sur les altérations repérées et à leur inscription, avec les données cliniques correspondantes, dans une base de données librement accessible, sous l'égide par exemple du consortium ENIGMA [10] (www.enigmaconsortium.org) qui a été créé dans ce but². Ce qui n'a pas été fait aux États-Unis, où les remboursements sont assurés par une multitude d'entreprises d'assurance médicale dont l'intérêt général n'est pas le premier souci, devrait être possible en Europe, où ils sont gérés au niveau national avec – on l'espère – une prise en compte attentive des impératifs de santé publique.

Différentes modalités sont envisageables : subordonner l'enregistrement du test à la publication des résultats, ou intervenir au niveau du remboursement. Mais le principe est le même : utiliser l'existence d'un système globalisé pour imposer la divulgation des informations en employant l'arme financière, la plus efficace dans une telle situation.

Géopolitique de la santé

Ce n'est donc pas par hasard que ces auteurs nord-américains publient leur article dans une revue européenne : constatant les effets pernicieux d'une dérive liée au jeu du marché dans la première économie mondiale (la leur), ils s'adressent à la « vieille Europe » – si critiquée ces jours-ci. Ils espèrent que cette dernière

¹ Myriad a déjà ouvert des bureaux en Allemagne, Suisse, France, Italie et Espagne, et attend à terme un chiffre d'affaires annuel de cent millions de dollars US en Europe.

² Le consortium ENIGMA (*evidence-based network for the interpretation of germline mutant alleles*) est focalisé sur l'interprétation clinique des variations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Figure 2. Les nouveaux locaux de Myriad Genetics à Salt Lake City (Utah, États-Unis). Provenance : <http://www.kochmech.com/project.cfm?cid=1&pid=11>.

pourra imposer à une firme de leur nation une politique plus respectueuse de l'intérêt général – comptant sans doute qu'en cas de succès cette approche pourra être étendue aux États-Unis. Décidément, la santé n'est pas un bien comme un autre, et même si le marché a évidemment un rôle important à jouer, le pouvoir politique peut et doit intervenir pour fixer les règles du jeu et faire en sorte que l'intérêt général ne soit pas oublié dans cette affaire. ♦

Myriad's proprietary mutation database

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Cassier M, Stoppa-Lyonnet D. Un juge fédéral et le gouvernement des États-Unis interviennent contre la brevetabilité des gènes. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 11-5.
2. Cook-Deegan R, Conley JM, Evans JP, Vorhaus D. The next controversy in genetic testing: clinical data as trade secrets? *Eur J Hum Genet* 2012 ; 14 novembre (online). doi: 10.1038/ejhg.2012.217.
3. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med* 2011 ; 12 : 65ra4.
4. Bale S, Devisscher M, Crieckinge WV, et al. MutaDATABASE: a centralized and standardized DNA variation database. *Nat Biotechnol* 2011 ; 29 : 117-8.
5. Donis-Keller H, Green P, Helms C, et al. A genetic linkage map of the human genome. *Cell* 1987 ; 51 : 319-37.
6. Weissenbach J. A second generation linkage map of the human genome based on highly informative microsatellite loci. *Gene* 1993 ; 135 : 275-8.
7. Cassier M, Stoppa-Lyonnet D. L'opposition contre les brevets de Myriad Genetics et leur révocation totale ou partielle en Europe : premiers enseignements. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 658-62.
8. Myriad Genetics' Q4 revenues rise 24 percent. Ramp up of european operations continues. *GenomeWeb Daily News*, August 15, 2012.
9. Easton DF, Deffenbaugh AM, Pruss D, et al. A systematic genetic assessment of 1,433 sequence variants of unknown clinical significance in the *BRCA1* and *BRCA2* breast cancer-predisposition genes. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 873-83.
10. Spurdle AB, Healey S, Devereau A, et al. ENIGMA-evidence-based network for the interpretation of germline mutant alleles: an international initiative to evaluate risk and clinical significance associated with sequence variation in *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Hum Mutat* 2012 ; 33 : 2-7.

TIRÉS À PART

B. Jordan

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite C** : 65 € + 3 € de port = **68 € 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 : | | | | |

Hépatite C

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux

ISBN : 2-84254-096-4 512 pages