

Chroniques génomiques

Dépistage du cancer

Les promesses illusoires de *Pathway Genomics*

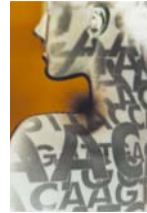
Bertrand Jordan



J'avais évoqué il y a quelques mois le développement des « biopsies liquides » (analyse de l'ADN tumoral présent dans le sang périphérique) et l'apport de cette technique au suivi non invasif du traitement des cancers [1]. J'avais aussi mentionné l'espoir de certains d'en faire une méthode de détection précoce, tout en émettant de sérieuses réserves sur les performances et la faisabilité technique de tels diagnostics. Mais voici qu'une entreprise – et non des moindres, il s'agit de *Pathway Genomics* (San Diego, États-Unis), fondée en 2008 et très présente sur le marché des tests ADN – annonce la commercialisation d'un test de ce type, baptisé *Cancer Intercept* et censé permettre la détection précoce de plusieurs types de cancers (Figure 1).

Cancer Intercept, Detect ou Monitor ?

Reposant sur le séquençage de nouvelle génération, ce test analyse l'ADN trouvé dans le sang périphérique (qui peut donc comporter de l'ADN tumoral [1]) et examine une centaine de sites dans neuf gènes (*BRAF*, *CTNNB1*, *EGFR*, *FOXL2*, *GNAS*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA*, et *TP53*)¹. Présenté comme pertinent pour le cancer colorectal, du sein, des ovaires, du poumon et pour le mélanome, entre autres, il est décrit sur le site de la firme par une vidéo intitulée *Cancer Stethoscope* qui en fait une description très optimiste. Certes, elle se termine par le paragraphe obligatoire relativisant ces affirmations, intitulé « *Limitations and warnings* » – mais celui-ci est montré de manière très fugace et affiché en nuances de gris sur gris le rendant quasiment illisible... Il existe deux versions du test, *Cancer Intercept Detect* et *Cancer Intercept Monitor*, ce der-



nier étant destiné au suivi d'un cancer au cours du traitement. Curieusement, alors

que les deux semblent identiques (mêmes gènes, mêmes sites), les tarifs sont différents et la version *Monitor* est près de deux fois plus chère que la version *Detect*. Celle-ci est proposée au tarif de 699 dollars pour un test unique ; si par contre on prévoit de répéter l'analyse à intervalles réguliers, le prix peut descendre à 299 dollars si le rythme est trimestriel. *Pathway Genomics* indique que le test est destiné à des personnes présentant un risque élevé de cancer et donne comme exemple « un homme de 50 ans fumeur au long cours »². Il peut être commandé par un clinicien, mais aussi par le client lui-même, auquel cas un médecin employé par la firme déterminera si la demande est recevable – on peut imaginer que le tri ne sera pas trop sévère. De fait, l'auteur d'un article critique sur cette annonce [2] indique avoir rempli le bon de commande sur Internet et avoir reçu quelques minutes plus tard un appel de *Pathway Genomics* pour organiser sa prise de sang ! C'est donc une commercialisation quasiment directe, *Direct To Consumer* (DTC). Notons que l'entreprise avait déjà défrayé la chronique il y a quelques années, annonçant en mai 2010 qu'elle allait mettre en vente un test génétique (Figure 2) dans 6 000 magasins de la chaîne de

UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille, Université/EFS/CNRS, Espace éthique méditerranéen, hôpital d'adultes la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05, France ; CoReBio PACA, case 901, parc scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France.
bertrand.jordan@univ-amu.fr
brjordan@orange.fr

¹ *BRAF* : B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase ; *CTNNB1* : catenin (cadherin-associated protein) beta 1 ; *EGFR* : epidermal growth factor receptor ; *FOXL2* : forkhead box L2 ; *GNAS* : GNAS complex locus ; *KRAS* : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog ; *NRAS* : neuroblastoma RAS viral (V-Ras) oncogene homolog ; *PIK3CA* : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha ; *TP53* : tumor protein P53.

² A 50-year-old male with a life history of smoking.

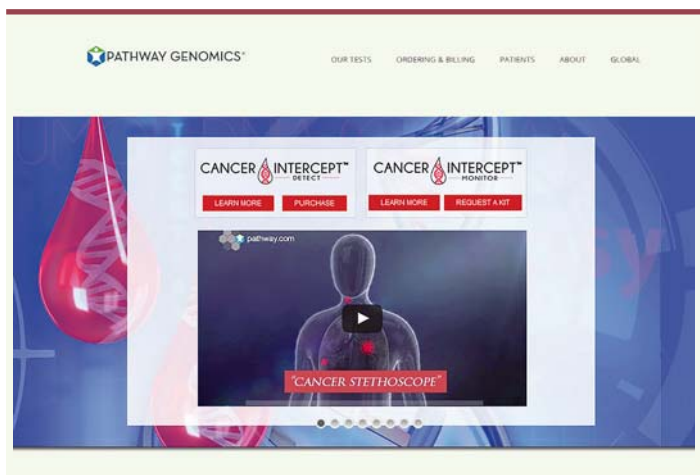


Figure 1. Le test commercialisé par Pathway Genomics et qualifié par l'entreprise de Cancer Stethoscope (<https://www.pathway.com/>).

drugstores³ Walgreens avant d'y renoncer devant la réaction négative de la FDA (Food and Drug Administration). Il s'agissait alors de l'analyse d'un ensemble de snip (SNP pour *single nucleotide polymorphism*) dans l'ADN, censée indiquer le risque génétique pour une vingtaine d'affections et baptisée *Discover your DNA* – en somme une offre assez analogue à ce que proposait *23andMe* à l'époque avant d'être censuré par la FDA [3].

Un test non validé et intrinsèquement discutable

Le problème est que la mise en vente de ce test ne s'appuie sur aucune validation en tant que procédé de détection d'un cancer asymptomatique. L'entreprise renvoie à un *White Paper* présenté sur son site⁴, qui détaille les avantages des biopsies liquides et comporte une trentaine de références – mais celles-ci se réfèrent toutes à l'analyse de l'ADN tumoral circulant chez des patients porteurs d'un cancer déjà diagnostiqué, et souvent au stade métastatique. Dans leurs interviews, les responsables de *Pathway Genomics* restent assez vagues et font allusion à des études en cours sur « des centaines de patients » (ce qui est peu), sans avancer de résultats chiffrés. Certains de leurs concurrents potentiels sont plus précis : l'entreprise belge *VolitionRx*, qui travaille sur un test de détection précoce du cancer colorectal par une technique différente, annonce des résultats intermédiaires sur une étude de 4 800 sujets⁵ montrant une sensibilité de 81 % et une spécificité de 78 % (pour un des composants d'un test non encore commercialisé et qui doit à terme en comporter une demi-douzaine) ; *Oncimmune* (Notttingham, Royaume-Uni), pour un test de dépistage du cancer du poumon, indique, dans le cadre d'une étude portant sur 10 000 fumeurs à haut

risque, une sensibilité de 81 % et une spécificité de 91 % (données intermédiaires) [4]. Rappelons, comme nous l'avons fait récemment à propos des tests prénatals non invasifs [5], que la valeur de la spécificité ne donne pas directement le pourcentage de faux positifs : il faut aussi tenir compte de la fréquence de l'affection dans la population considérée. Par exemple, si cette fréquence est de 1 %, un test dont la spécificité de 99 % est apparemment excellente donnera environ 50 % de faux positifs⁶... On est donc très loin du compte, et il reste bien du chemin à faire pour arriver à une réelle utilité clinique ; il est en fait peu vraisemblable que ces analyses puissent faire plus qu'indiquer une augmentation du risque de cancer, justifiant éventuellement un examen par scanner. Encore faudra-t-il se poser sérieusement la question du rapport bénéfice/coût, et prendre en compte les inconvénients d'un dépistage trop large comme on l'a reconnu pour le cancer de la prostate [6] et, selon certains, pour le dépistage systématique du cancer du sein par mammographie [7].

Déjà une réaction de la FDA

La FDA n'a pas tardé à réagir : moins de deux semaines après l'annonce du test par *Pathway Genomics*, elle envoyait à l'entreprise une lettre⁷ mettant en cause ce test à deux niveaux : d'une part le fait de le commercialiser (quasi) directement au consommateur, d'autre part le fait que celui-ci n'a pas été validé en tant que test de dépistage pour la détection du cancer chez les personnes asymptomatiques. La FDA retourne le fer dans la plaie en soulignant que les références du *White Paper* de l'entreprise ne concernent que la présence d'ADN tumoral circulant chez des patients déjà diagnostiqués. Elle demande la communication des valeurs de sensibilité et de spécificité, et les valeurs prédictives positives et négatives dans l'utilisation prévue du test – données que *Pathway Genomics* sera bien en peine de fournir puisque visiblement elles ne sont pas encore déterminées. La lettre se termine en exigeant une rencontre dans un délai de 15 jours ouvrables, largement expiré à l'heure où paraît cette chronique.

Pourquoi une telle stratégie ?

On peut se demander pourquoi *Pathway Genomics* a pris le risque de provoquer ainsi la FDA – ainsi que l'ensemble du monde biomédical, dont les réactions

³ Aux États-Unis, un *drugstore* vend des médicaments mais aussi bien d'autres articles, c'est un peu l'intermédiaire entre une droguerie et une pharmacie chez nous.

⁴ Il n'est pas facile à trouver, voici le lien pour y arriver : https://d2q8958pmybfsy.cloudfront.net/wp-content/uploads/2014/07/T-1032.001-CancerIntercept_WhitePaper.pdf?280a6d

⁵ <http://www.volitionrx.com/news/press-releases/detail/531/volitionrx-demonstrates-nuqr-blood-test-detects-81-of>

⁶ Sur 1 000 personnes, on aura 10 vrais positifs (1 %) et 990 vrais négatifs. Le nombre de faux positifs attendu si la spécificité est de 99 % est alors de 990 x (1 - 0,99) soit 10 – autant que les vrais positifs !

⁷ On trouvera cette lettre à : <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/resourcesforyou/industry/ucm464092.pdf>



Figure 2. Le test que Pathway Genomics voulait vendre dans les drugstores en 2010.

à cette annonce ont été très critiques [2]. Son PDG (CEO, *chief executive officer* [président directeur général]), Jim Plante, avait déjà eu maille à partir avec l'agence en 2010, et ne pouvait ignorer qu'il allait au-devant d'un affrontement avec elle. Cela d'autant plus qu'actuellement la FDA est en train de tenter d'élargir sa juridiction et cherche à réglementer les *Laboratory Developed Tests* (LDT), analyses réalisées par des sociétés sur des prélèvements qui leur sont envoyés, alors que jusqu'ici sa compétence était limitée aux tests commercialisés en tant que tels, sous forme de kits de réactifs (et éventuellement d'appareils) vendus aux laboratoires d'analyse hospitaliers ou commerciaux. Il ne s'agit donc pas d'une bourde, ou alors elle est énorme. L'exemple de la firme *23andMe*, à laquelle la FDA a enjoint il y a bientôt deux ans de ne plus fournir des indications médicales aux acheteurs de son test [3], et qui s'est jusqu'ici conformée à ces injonctions, aurait normalement dû être dissuasif.

Jim Plante a-t-il lancé cette commercialisation en sachant pertinemment que la FDA allait réagir, et en visant un large écho médiatique ainsi qu'une publicité gratuite pour son entreprise ? La supposition n'est pas absurde : rappelons-nous l'annonce par Raël, fin 2002, de la naissance d'un clone humain. Annonce qui ne reposait sur aucun travail sérieux, mais qui ne semblait pas totalement invraisemblable (j'y crus à moitié moi-même [8]), et qui valut à son auteur d'innombrables articles et une notoriété un peu sulfureuse mais bien réelle. Selon certaines indiscretions, le nombre d'adhérents à la secte aurait doublé dans les mois suivant l'annonce : excellente opération publicitaire qui ne

coûta rien au prophète Raël. Une autre motivation de l'industriel pourrait être, au moment où le débat sur les compétences de la FDA vis-à-vis des tests LDT (*laboratory developed tests*) est très vif, de faire apparaître cette administration comme une empêcheuse de tourner en rond compromettant l'arrivée sur le marché de nouveaux tests qui pourraient sauver des vies.

Quoiqu'il en soit, il est clair que le test de *Pathway Genomics*, en l'état actuel des données, n'a aucune validité pour un dépistage du cancer. Sous sa forme *Monitor*, il peut s'avérer utile, mais il existe déjà plusieurs tests de ce type [1] et il n'est pas évident que celui-ci soit meilleur – l'avenir nous le dira. Il est tout à fait possible que soient mis au point, dans les années qui viennent, des tests de détection précoce bien plus performants : la faisabilité technique n'est pas exclue et l'enjeu économique est évident car le marché serait très large. C'est ce qu'ont compris de nombreuses entreprises comme les deux citées plus haut (mais il y en a bien d'autres) qui travaillent d'arrache-pied à cette mise au point. Mais attention : avant de généraliser l'usage de ces analyses, il faudra bien évaluer leur utilité réelle, leurs avantages et leurs inconvénients, sans se laisser influencer par le marketing des industriels et la pression du public. On risque sinon de renouveler les erreurs du passé et de s'apercevoir, au bout d'une dizaine d'années, que l'on a inquiété des millions de personnes, et procédé à des milliers d'explorations poussées et de biopsies pour aboutir à finalement créer plus de problèmes de santé que l'on n'en a résolu. ♦

SUMMARY

Cancer screening: unsupported promises from Pathway Genomics

The “liquid biopsy” approach shows promise for characterization and monitoring of cancer during treatment; however a blood-based detection test for “high-risk” but asymptomatic individuals, recently introduced by Pathway Genomics, lacks supporting data and has no proven clinical utility. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Biopsies liquides, une révolution en cancérologie ? *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 805-7.
2. Regalado A. Why you shouldn't bother with a \$699 cancer test. *MIT Technology Review*, September 10, 2015.
3. Jordan B. Grandes manœuvres autour des profils génétiques en libre accès. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 227-8.
4. Lung cancer biomarker tried as screening tool. *CAP Today*, September 15, 2015 (<http://www.captodayonline.com>).
5. Jordan B. Du bon usage d'un test non invasif. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 335-8.
6. Hugosson J, Carlsson S. Overdetection in screening for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2014 ; 24 : 256-63.
7. Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included. *BMJ* 2013 ; 346 : f385.
8. Jordan B. L'humanité est au seuil du paradis. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 243-5.

TIRÉS À PART

B. Jordan

