

# Chroniques génomiques

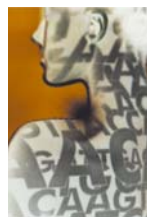
## Scores polygénomiques : vers l'embryon à la carte ?

Bertrand Jordan

### Une annonce surprenante

En octobre 2019, lors du 75<sup>e</sup> congrès de la Société américaine de médecine reproductive, une *start-up* appelée *Genomic Prediction* et basée dans le New Jersey a annoncé la commercialisation d'un test génétique baptisé *Life View* et destiné à permettre le choix du « meilleur » embryon dans le cadre d'une fécondation *in vitro* et d'un diagnostic préimplantatoire (*Figure 1*). L'entreprise affirme pouvoir évaluer le risque (génétique) pour onze affections allant du diabète de type 1 à l'hypertension en passant par le cancer du sein ou de la prostate, selon le sexe. Ce serait alors aux parents de choisir, parmi la demi-douzaine d'embryons viables obtenus après une fécondation *in vitro*, celui qu'ils souhaitent implanter. Notons (*Figure 1*) que le test est aussi censé évaluer l'intelligence et la taille à l'âge adulte – mais ne rapporte qu'une estimation du risque (génétique) de déficience mentale ou de nanisme. Comme indiqué dans un récent article de la *MIT Technology Review* [1], la direction de la firme espère que même des couples fertiles auront recours à la fécondation *in vitro* afin de pouvoir sélectionner le meilleur enfant. Ce « choix de l'enfant parfait » qui figure depuis des lustres parmi les principaux problèmes potentiels de la génétique médicale et de la « procréatique » semble donc aujourd'hui se concrétiser. Sur le plan pratique, le test est pratiqué à partir de quelques cellules prélevées sur l'embryon, et repose sur un profil génétique large effectué *via* un *microarray* (puce à ADN) suivi du calcul de scores polygénomiques [2] (→) pour chacune des affections à évaluer. Le coût annoncé est de 1 000 dollars plus 400 dollars par embryon testé. Il s'agit donc d'une extension du diagnostic préimplantatoire (DPI), déjà pratiqué en France pour éviter la naissance d'enfants atteints d'une maladie « d'une particulière gravité » selon les termes de la loi<sup>1</sup>. Les affirmations de *Genomic Prediction* sont-elles

(→) Voir la Chronique  
génomique de B. Jordan,  
*m/s* n° 12, décembre 2018,  
page 1116



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille,  
Université /EFS/CNRS ;  
CoReBio PACA, case 901,  
Parc scientifique de Luminy,  
13288 Marseille Cedex 09,  
France.  
[brjordan@orange.fr](mailto:brjordan@orange.fr)

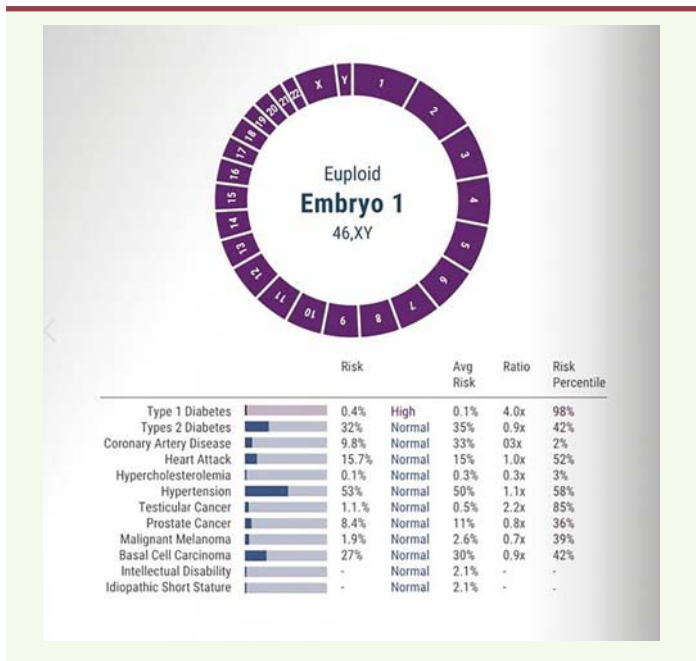
fondées ? En d'autres termes, les scores polygénomiques que pratique cette firme sont-ils réellement prédictifs ? Les données récentes vont plutôt dans ce sens, nous allons les résumer.

### Scores polygénomiques : valides, même en présence de mutations « monogénomiques »

Rappelons d'abord ce qu'est un score polygénomique (parfois appelé GPS, *genome-wide polygenic score*), déjà évoqué dans ces chroniques [2] : il est calculé en faisant la somme des « allèles de risque » détectés dans le profil génétique de la personne, chacun des termes étant affecté d'un coefficient qui reflète la force de son association avec la maladie et donc l'intensité du risque qui lui est associé. L'établissement de la formule du GPS pour une affection donnée repose sur l'analyse des profils génétiques au sein d'une grande population comportant individus affectés et témoins ; il comprend le choix des locus (des SNP, *single nucleotide polymorphism*) qui en feront partie et l'ajustement des coefficients qui leur seront affectés. En pratique, le calcul des GPS est fondé sur l'analyse de grandes banques de données comme la *UK Biobank* [3] qui répertorient les profils génétiques et les données phénotypiques de centaines de milliers de personnes. Une fois la formule du score polygénomique établie, on peut l'appliquer au profil de SNP obtenu pour une personne donnée afin d'estimer son risque génétique pour l'affection en cause – pour autant qu'elle appartienne à une population similaire à celle qui a servi à établir la formule.

<sup>1</sup> Notons que le choix du sexe par DPI est interdit chez nous mais admis dans de nombreux pays notamment aux États-Unis.





**Figure 1. Exemple de résultats fournis par Genomic Prediction.** Pour chaque affection, on trouve, de gauche à droite, le risque absolu estimé par l'entreprise (sous forme de graphique, de pourcentage et d'évaluation qualitative), suivi du risque moyen et du risque relatif et enfin de sa position sur la courbe de Gauss des risques. Par exemple l'embryon analysé ici présente un risque relatif évalué à 4 pour le diabète de type I, supérieur à celui de 98 % des personnes, risque qui reste faible dans l'absolu (0,4 %) en raison de la rareté de l'affection (risque moyen 0,1 %) (figure reproduite à partir du site Internet de l'entreprise <https://genomicprediction.com/epgt/>).

L'importance de ces scores polygéniques est qu'ils permettent une évaluation du risque pour des affections complexes dont la composante génétique implique de nombreux gènes – ce qui est le cas de la plupart des maladies fréquentes [4]. Dès 2018, il était démontré que ces scores pouvaient détecter un risque élevé (trois fois la moyenne) pour une fraction significative (quelques pour cent) de la population, et donc jouer un rôle aussi important du point de vue clinique que des mutations monogéniques très rares [2, 5]. Plus récemment, les mêmes auteurs ont étudié l'influence du « fond » polygénique sur l'effet de mutations monogéniques, et montré que cette influence est importante [6]. Pour le cancer du sein par exemple, une personne ne portant pas la mutation BRCA1 (*breast cancer 1*) ou 2 peut, en fonction du score polygénique, avoir un risque aussi élevé qu'une porteuse de mutation dont le score est faible (Figure 2). Ces résultats soulignent l'importance clinique des GPS et donnent aussi un fondement concret à la notion jusqu'ici bien vague de « pénétrance ».

Notons l'importance pratique de la correction apportée par la prise en considération du score polygénique : l'intérêt de la mastectomie préventive, fréquemment pratiquée aux États-Unis pour les porteuses de mutations BRCA1 ou 2 [11] (→) devient assez douteux pour celles dont le score polygénique est proche de zéro...

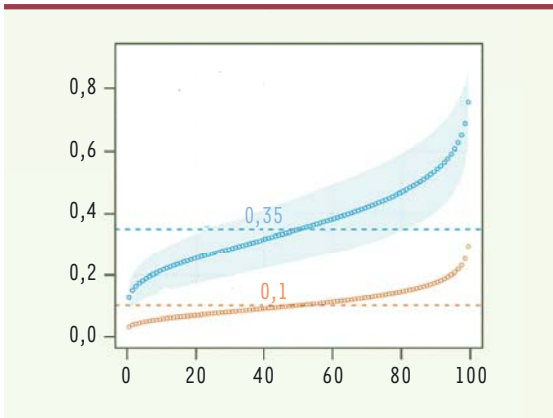
(→) Voir la Synthèse de O. Cohen-Haguener, m/s n° 4, avril 2019, page 332

## Quelques bémols...

La validité des évaluations de risque génétique via les scores polygéniques a fait l'objet de critiques [7] : certaines des premières études s'appuyaient sur un effectif insuffisant, leur traitement statistique manquait de rigueur, notamment en ne testant pas la formule obtenue sur un échantillon totalement indépendant de celui utilisé pour l'établir. Un article publié dans *Cell* [8] a paru démontrer des performances de prédiction très insuffisantes – mais il s'intéressait à deux caractères extrêmement polygéniques, la taille à l'âge adulte (plus de 1 000 gènes repérés !) et le quotient intellectuel (QI). De plus, la démonstration faisait un large appel aux simulations, toujours moins convaincantes que des données réelles. Une publication émanant de *Genomic Prediction* et de ses collaborateurs académiques [9] est, comme on pouvait s'y attendre, nettement plus positive, mais semble néanmoins solide. Elle s'intéresse à l'évaluation du risque de maladie pour 16 affections parmi lesquelles le diabète, le cancer du sein et de la prostate, et montre des valeurs prédictives assez convaincantes. Au total, on peut donc conclure [4] que les scores polygéniques présentent déjà, dans de nombreux cas, une validité prédictive notable et une réelle utilité clinique, et que l'étude de plus en plus fine (séquençage de l'exome, séquençage intégral) de populations de plus en plus nombreuses et diversifiées ne pourra qu'améliorer leur fiabilité et augmenter leur intérêt médical.

## Un maniement délicat

On peut donc s'attendre à ce que les propositions de *Genomic Prediction* suscitent l'intérêt de nombreux couples, surtout dans les pays comme les États-Unis où une forme de diagnostic préimplantatoire plus large que celui pratiqué en France est déjà courante : pour un tiers des fécondations *in vitro*, la recherche d'aneuploïdies est pratiquée sur les embryons avant implantation, et la détermination du sexe est fréquente [1]. En ce qui concerne la validité de ces analyses, il faudra veiller à la cohérence des populations, alors qu'actuellement la grande majorité des banques de données concernent majoritairement des individus d'origine européenne : un GPS établi grâce à ces données ne sera pas nécessairement valide pour les embryons d'un couple asiatique ou africain. Ne pas oublier non plus qu'il s'agit d'évaluations de risque et non de prédictions (comme l'indique d'ailleurs l'entreprise sur son site), et que l'intervalle de confiance peut être assez large (cf. la Figure 2), alors que la précision des nombres (cf. la Figure 1) peut faire



**Figure 2.** Abscisse : score polygénique ; ordonnée : probabilité de cancer du sein avant 75 ans. En bleu : porteuses de mutations BRCA1 ou 2, en bistre : non porteuses. La valeur moyenne du risque est indiquée par les lignes pointillées. L'intervalle de confiance (à 95 %) est indiqué par la zone de couleur, assez large pour les porteuses (faible effectif), très étroite pour les témoins. La valeur relativement faible du risque pour les porteuses s'explique par les biais d'enrôlement et par la coupure des données à 75 ans, de nombreux cancers survenant après cet âge (extrait partiel et modifié de la figure 2 de [6]).

illusion. Le coût de la procédure, enfin, n'est pas négligeable : à celui de la fécondation *in vitro*, il faudra ajouter quelques milliers de dollars.

Au-delà de ces considérations plutôt techniques, cette « recherche de l'enfant parfait » pose évidemment de nombreuses questions éthiques et sociétales. Comment réagiront les parents si l'enfant ne correspond pas à la prévision, ce qui est très possible puisque cette dernière est de nature statistique ? Est-il vraiment admissible de vouloir prédéfinir ainsi un futur enfant ? Ne se lance-t-on pas alors sur la pente glissante d'une prédéfinition de plus en plus précise, rendue possible par l'accumulation des informations et la construction de nouveaux scores polygéniques ? Et ce choix du « meilleur » embryon ne conduit-t-il pas logiquement à l'« amélioration » de ce dernier, (→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, m/s n° 3, mars 2019, page 266

Ces questions, encore théoriques il y a quelques années, commencent maintenant à se poser de manière très concrète, et les réponses ne devraient certainement pas être confiées à la seule loi du marché. ◇

## SUMMARY

### Polygenic scores: towards designer babies?

A new company is offering extensive genetic analysis of embryos during an *in vitro* fertilisation procedure, allowing the derivation of polygenic scores for several diseases and embryo choice based on these results. Polygenic scores, if properly implemented, can indeed have substantial predictive value, and the possibility of embryo choice based on these data has become real, raising a number of practical and ethical problems. ◇

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCES

1. Regalado A. The world's first Gattaca baby tests are finally here. *MIT Tech review*, Nov 8, 2019. <https://www.technologyreview.com/s/614690/polygenic-score-ivf-embryo-dna-tests-genomic-prediction-gattaca/>
2. Jordan B. Balayage du génome et repérage des personnes à risque : des GWAS aux GPS. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 1116-9
3. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018 ; 562 : 203-9.
4. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018 ; 19 : 581-90.
5. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018 ; 50 : 1219-24.
6. Fahed AC, Wang M, Homburger JR, et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants conferring risk for coronary artery disease, breast cancer, or colorectal cancer. *medRxiv* preprint first posted online Nov. 29, 2019 ; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/19013086>
7. Wray NR, Yang J, Hayes BJ, et al. Pitfalls of predicting complex traits from SNPs. *Nat Rev Genet* 2013 ; 14 : 507-15.
8. Karavani E, Zuk O, Zeevi D, et al. Screening human embryos for polygenic traits has limited utility. *Cell* 2019 ; 179 : 1424-35.
9. Lello L, Raben TG, Yong SY, et al. Genomic prediction of 16 complex disease risks including heart attack, diabetes, breast and prostate cancer. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 15286.
10. Jordan B. Bébés CRISPR : anatomie d'une transgression. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 266-70.
11. Cohen-Haguenuer O. Prédiposition héréditaire au cancer du sein (2). Risques et prise en charge. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 332-45.

## TIRÉS À PART

B. Jordan



Tarifs d'abonnement m/s - 2020

**Abonnez-vous  
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement  
page 294 dans ce numéro de m/s**

