

POINT DE VUE

Tests génétiques : le défi n'est plus le séquençage, mais l'interprétation

Si le séquençage massif rend possible l'analyse du génome de tout un chacun, l'interprétation des résultats nécessite des études complémentaires. Une industrialisation aujourd'hui de tels tests génétiques serait à très haut risque.

Dominique STOPPA-LYONNET

En 2009, la société américaine *Illumina* proposait de séquencer le génome complet d'un individu pour 48 000 dollars. À présent, elle a les moyens techniques de le faire pour 1 000 dollars. Les entreprises proposant ce type de service à des tarifs de plus en plus compétitifs se sont multipliées aux États-Unis. Certaines passent au crible des gènes de prédisposition à diverses maladies (cancer du sein, de la prostate, mélanome, maladies cardiovasculaires, ...). En France, solliciter soi-même, en dehors d'un cadre médical, l'examen de ses caractéristiques génétiques ou de celles d'un tiers est interdit par la loi de bioéthique de 2011 et puni de 3 750 euros d'amende. Néanmoins, de tels tests sont accessibles sur Internet, sans l'intermédiaire d'un médecin : il suffit d'envoyer à ces sociétés un peu de salive par la poste. Des diagnostics génétiques prénatals sont aussi développés : il sera bientôt possible de séquencer le génome du fœtus à partir de son ADN qui, dès la 10^e semaine de grossesse, constitue 10 pour cent de l'ADN présent dans le plasma sanguin de la femme enceinte.

Le séquençage de nouvelle génération – la technique de séquençage massif qui a permis ces avancées – est un outil formidable, qui offre une meilleure connaissance du génome humain et des altérations associées aux maladies génétiques. Toutefois, le

fossé se creuse entre la masse de séquences accumulées et leur interprétation, en particulier celle des séquences individuelles.

Fondé sur des méthodes permettant de séquencer simultanément plusieurs milliers de fragments de génome, le séquençage de nouvelle génération donne accès au génome complet ou à l'exome (ensemble des parties codantes des gènes) d'une personne ou permet l'analyse simultanée, pour une centaine de personnes, d'un panel de gènes impliqués dans une maladie génétique donnée. Ce progrès technique augmente considérablement

PASSER DE TESTS CONDUITS dans un contexte clinique spécifique à des tests dans la population générale est associé à des risques d'erreurs de prédiction majeurs.

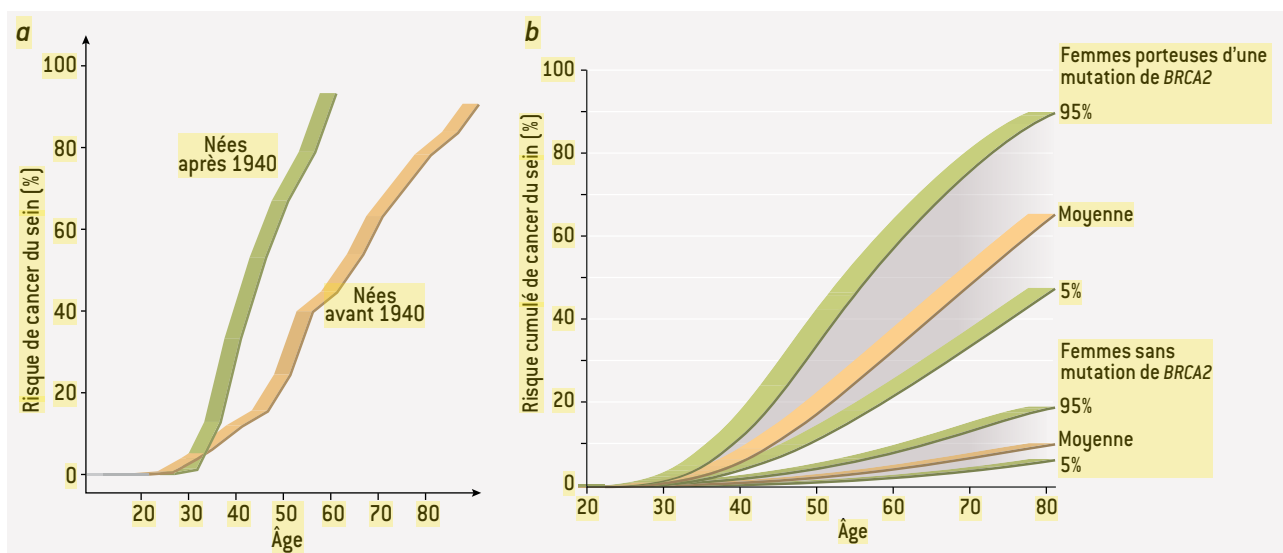
les capacités d'analyse des laboratoires de génétique à visée médicale. Il autorise, pour des maladies fréquentes, l'exploration de nouveaux gènes associés à une maladie donnée, jusque-là peu analysés, car sièges de mutations rares. Il permet d'élargir les critères de prescription des tests génétiques. Enfin, une application majeure du séquençage massif est l'identification dans les tumeurs de mutations qui constituent des cibles thérapeutiques.

Toutefois, la médaille a son revers. Dans quelques années, le séquençage du génome sera plus simple et moins coûteux que l'ana-

lyse de quelques gènes. En offrant la possibilité d'une lecture exhaustive du génome et ce, au plus grand nombre, cette nouvelle technique modifie en profondeur la démarche de la génétique à visée médicale. Aujourd'hui encore, les études génétiques classiques sont fondées sur des histoires personnelles : à partir des caractéristiques observées (le phénotype) de la maladie d'un patient, on recherche son génotype – les mutations d'un gène ou d'un groupe de gènes qui expliquent ce phénotype. L'étude se limite en général aux gènes majeurs impliqués dans les maladies génétiques classiques.

Le séquençage de nouvelle génération invite à une démarche inverse : d'un génotype à un phénotype, d'un génotype à la prédiction d'une maladie. La réponse est plus complexe puisque l'on ne part plus d'une maladie, mais du génome entier d'une personne, sans *a priori*. Passer de tests conduits dans un contexte clinique spécifique à des tests dans la population générale est associé à des risques d'erreurs de prédiction majeurs.

Les généticiens sont déjà confrontés aux difficultés de l'interprétation de la signification biologique et, par là, de l'interprétation clinique de nombreux variants de gènes déjà associés à une maladie donnée. Le séquençage de nouvelle génération allongera considérablement la liste de variants pour lesquels il n'y a pas ou peu d'expertise. Des études complémentaires seront



D'après (a) King et al., Science, 2003 et (b) Milne et Antoniou, Annals of Oncology, 2011

DIVERS FACTEURS peuvent moduler le risque de maladie associé à une mutation génétique. Par exemple, le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* varie en fonction de l'année de naissance, ce qui signifie qu'il est modulé par

le mode de vie ou l'environnement (a). De même, une étude épidémiologique de 2011 a montré que 18 variations ponctuelles du génome, fréquentes dans la population, augmentent le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA2* (b).

nécessaires : analyse des produits de la lecture du génome (le transcriptome), tests fonctionnels...

De plus, des études d'épidémiologie génétique sont indispensables pour développer des tests de prédiction individuelle précis. La majorité des maladies génétiques classiques (mendéliennes) ont une expression modulée par les effets conjugués de l'environnement et de variations génétiques. La variation du risque de cancer du sein associé à une mutation du gène *BRCA2* l'illustre bien. Le risque moyen, de 50 pour cent à l'âge de 70 ans, varie entre 30 et 80 pour cent si l'on prend en compte 18 autres variations du génome (voir la figure ci-dessus). Sans une connaissance, à l'échelle de la population, de l'effet de telles modulations sur le risque associé à une maladie, le risque de se tromper dans le diagnostic de cette maladie sera important, et la prise en charge des personnes à risque, mal adaptée.

Le transfert industriel des tests génétiques n'est pas prêt. Certains industriels en ont déjà pris conscience et demandent conseil aux laboratoires académiques pour interpréter les variations sur tel ou tel gène. De fait, l'interprétation des données ne

pourra se faire sans la création et l'exploitation, par la communauté scientifique et médicale internationale, de banques de données génotype-phénotype de qualité. Plusieurs consortiums se sont ainsi constitués ces dernières années, tel le *Human Variome Project*, fondé en 2010, qui collecte les variations génétiques humaines affectant la santé humaine, ou la *Global Alliance*, une organisation internationale lancée en juin 2013 pour faciliter la circulation des informations en médecine génomique. De telles banques de données devraient peu à peu aider à préciser l'importance de telle ou telle mutation dans la survenue de maladies, leur variabilité d'expression, et à développer des mesures de prévention et de soin adaptées.

On le voit, le chemin est encore long, et il serait navrant que l'industrie des tests génétiques s'empare maintenant du marché des diagnostics génétiques. De surcroît, le fossé entre progrès techniques et capacité d'interprétation rend encore plus préoccupants les problèmes éthiques suscités par la connaissance de notre génome. Voudrions-nous « tout voir », au risque d'identifier des données fortuites, sans lien avec la

maladie étudiée ? Et dans le cas contraire, quelles mutations tester ? Quels résultats communiquer à la personne et comment les présenter ? Comment préserver la dignité des personnes, leur assurer une offre de tests de qualité, une information claire et loyale, la confidentialité et l'autonomie dans leur choix de réaliser ou non une étude génétique ?

La loi de bioéthique de 2011 a donné à l'Agence de la biomédecine pour mission « de mettre à disposition du public une information sur l'utilisation des tests génétiques en accès libre et d'élaborer un référentiel permettant d'en évaluer la qualité ». Cette mission est primordiale. L'information des personnes et l'éducation à la génétique sont en effet la seule réelle protection que l'on puisse apporter aujourd'hui. ■

Dominique STOPPA-LYONNET
dirige le Service de génétique
de l'Institut Curie et est professeur
à l'Université Paris Descartes.



Réagissez au
Point de vue sur
www.pourlascience.fr