

RECHERCHE GÉNÉTIQUE ET PERSPECTIVES MÉDICALES

[Franck Bourdeaut](#)

Éditions Esprit | « [Esprit](#) »

2014/7 Juillet | pages 30 à 43

ISSN 0014-0759

ISBN 9791090270503

Article disponible en ligne à l'adresse :

<https://www.cairn.info/revue-esprit-2014-7-page-30.htm>

Distribution électronique Cairn.info pour Éditions Esprit.

© Éditions Esprit. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

Recherche génétique et perspectives médicales

Franck Bourdeaut*

« **T**OUT homme bien portant est un malade qui s'ignore ! » La phrase de Jules Romains n'aura sans doute jamais sonné aussi juste qu'à l'heure de la médecine prédictive. L'enjeu n'est plus de catégoriser des symptômes, d'en expliquer la cause, puis de tenter de les éradiquer, comme veut le faire la médecine *curative*. La finalité n'est pas plus de permettre de coexister le moins mal possible avec une maladie dont on cherche à soulager les méfaits, ce qui définirait la médecine *palliative*. Il ne s'agit pas non plus d'un travail de pédagogie concernant les comportements *à risque* de maladies ou de modifications de l'environnement pour protéger de ses effets sanitaires néfastes, comme le ferait la médecine *préventive*. Il s'agit de délivrer une information quantitative concernant la probabilité d'être affecté, dans des délais variables, par une condition morbide, quels que soient les moyens dont on dispose pour en modifier la survenue.

Le terme de « médecine », qui pourrait n'être réservé qu'à la pratique d'une science du corps humain mise au profit de l'amélioration de sa santé, mérite alors d'être interrogé, s'il ne s'agit effectivement que d'estimer des risques. Et cependant, cette science de la prédiction en pleine expansion rattrape la pratique médicale, à la fois en s'immisçant dans ses missions préventive et curative, mais surtout en changeant les attentes des patients et les exigences des financeurs. Si une telle science de la prédiction de masse peut se

* Pédiatre, chercheur au Laboratoire de génétique et biologie des cancers (Institut Curie, Paris). Un glossaire est proposé en fin d'article (p. 41).

développer, c'est bien parce que le terrain, scientifique mais aussi dans la psychologie collective, a été préparé par une pratique de la génétique comme discipline médicale. La médecine prédictive, au sens le plus restreint, ne va pas de soi, parce qu'elle brave les principes de la génétique médicale. Mais elle en représente en réalité une émanation naturelle, dont les prolongements passent déjà à la mise en œuvre pratique.

De la génétique mendélienne à la génétique non mendélienne

Les lois de Mendel

Les travaux du moine Mendel en 1865 consacrés à la transmission intergénérationnelle de caractères visibles (le *phénotype*) ont permis d'établir les bases de la génétique dite « mendélienne ». Un bref détour par cette genèse de la génétique permet d'introduire quelques notions fondamentales pour la compréhension des enjeux actuels.

En réalisant l'hybridation successive de deux variétés de pois caractérisées chacune par sa couleur (jaune ou verte), Mendel constate en effet qu'une couleur absente sur une génération peut resurgir à la suivante : il en déduit que les caractéristiques constitutives d'un être vivant sont pour partie « révélées », mais pour partie aussi « enfouies ». Cette observation permet à Mendel d'introduire les notions désormais classiques de « traits *récessifs* » et de « traits *dominants* ». Pour expliciter davantage comment ces traits se transmettent, Mendel s'en remet à la statistique et étudie ainsi la descendance de ces croisements sur un grand nombre de pois : la proportion des pois jaunes est de un quart et celle des pois verts de trois quarts. Mendel en déduit que le *support biologique*, qui détermine en l'occurrence la couleur et sera dénommé *gène* à partir de 1906, se transmet nécessairement par paires. Les lois de la transmission mendélienne sont ainsi établies.

Ces démonstrations fondatrices, rendues possibles par l'analyse statistique d'un grand nombre de générations de pois dont la génétique était à l'origine très pure, ont efficacement permis d'appréhender les modalités de transmission des caractères visibles et invisibles, dans les règnes végétal et animal. Ils sont fondés sur l'observation de la distribution de caractères génétiques variants (les

allèles), dont certains sont plus fréquents que les autres, sans qu'aucun pour autant donne naissance à un pois anormal.

Polymorphismes et mutations

La variété des caractéristiques visibles étudiée par Mendel traduit l'existence naturelle d'une diversité génétique liée à la multiplicité des allèles (les *polymorphismes*). Cette diversité génétique se traduit chez l'homme par des *traits phénotypiques* visibles (la couleur des yeux, la taille, le groupe sanguin) dont les variations n'ont rien de pathologique. Certains allèles variants cependant sont associés à la modification sensible d'une fonction biologique, éventuellement responsable de manifestations *pathologiques* (*mutation pathogène*). Si celles-ci restent compatibles avec une descendance, elle pourra être héréditaire et se perpétuer de génération en génération, selon les principes décrits par Mendel.

Conditions d'expression d'une mutation pathogène

Être *porteur* d'un allèle minoritaire pour un gène donné ne signifie pas, nous l'avons vu avec Mendel, que l'on exprime le *phénotype* associé à cet allèle. Ce qui est vrai pour un *polymorphisme* non pathogène (la couleur du pois ou des yeux chez l'homme...) l'est tout autant pour une *mutation pathogène*. Un allèle pathogène peut en effet s'exprimer de façon visible chez les uns et rester silencieux, tout ou partie de la vie, chez les autres. L'expression d'une mutation peut dépendre en effet du reste du patrimoine génétique, de facteurs environnementaux ou de phénomènes biologiques aléatoires, dont les effets sont antagonistes ou synergiques avec la mutation. Le rapport du nombre d'individus exprimant les effets d'une mutation sur le nombre d'individus porteurs définit la *pénétrance*. Par ailleurs, l'expression d'une mutation peut être variable : sous l'influence des facteurs génétiques et/ou environnementaux précédemment cités, deux apparentés porteurs d'un même allèle anormal peuvent en souffrir avec un degré de sévérité très différent.

Les notions de pénétrance et d'expression sont capitales en génétique mendélienne, car la capacité de prédiction du *phénotype* en fonction du *génotype* dépend intimement de la probabilité que l'allèle variant ait une traduction tangible et de la précision avec laquelle on peut prévoir l'étendue des anomalies ainsi que leur sévérité.

Génétique non mendélienne, polymorphismes et génétique des populations

La génétique mendélienne repose donc sur le principe qu'un gène dont l'un des allèles a subi une mutation pathogène est responsable à lui seul du phénotype pathologique (maladie *monogénique*). Ce modèle, bien que prédominant en médecine humaine, ne rend néanmoins pas compte de tous les déterminismes génétiques. Comme nous l'avons mentionné en effet, la pénétrance variable d'une mutation est susceptible de révéler l'existence d'interactions entre le gène muté et l'environnement génétique dans lequel il s'inscrit. De nombreux variants, non pathogènes, plus ou moins largement répandus dans la population, influencent donc le phénotype. L'étude de l'influence des combinaisons de ces variants sur une manifestation *pathologique* nous fait entrer dans un nouveau paradigme de la génétique, *multigénique*. Pour en comprendre les fondements, il faut préciser que la transmission des allèles se fait par blocs homogènes (bloc *haplotypique*) ; en menant des études de génétique de population, on peut observer que des individus, non apparentés, présentent les mêmes variants sur de grandes régions de leur génome ; ces associations ne se font donc pas au hasard. Ces blocs, qui concernent plusieurs gènes, peuvent ainsi, *pris dans leur ensemble*, définir un phénotype, pour lequel chaque gène joue un rôle faible. De tels déterminismes *multigéniques* ne rendent pas compte des maladies génétiques rares ; mais ils peuvent permettre de décrire l'influence du génome sur des maladies fréquentes, éventuellement en interaction avec l'environnement. Nous voici aux portes de la *médecine prédictive*.

Synthèse : les modèles génétiques concernés par la médecine prédictive

À l'issue de ce tour d'horizon, émerge une typologie qui permet de clarifier les problématiques prédictives propres à chaque situation (figure 1).

Tout d'abord, les maladies monogéniques à pénétrance complète : ces modèles sont les plus simples à prédire, car la probabilité de développer la maladie étudiée pour un individu porteur de la mutation pathogène avoisine les 100 %. Reste à savoir si l'on peut prédire l'âge auquel cette maladie se traduit et sa sévérité... Les mutations du gène HD, responsables des formes familiales de la chorée de Huntington, en donnent un bon exemple. Leur pénétrance

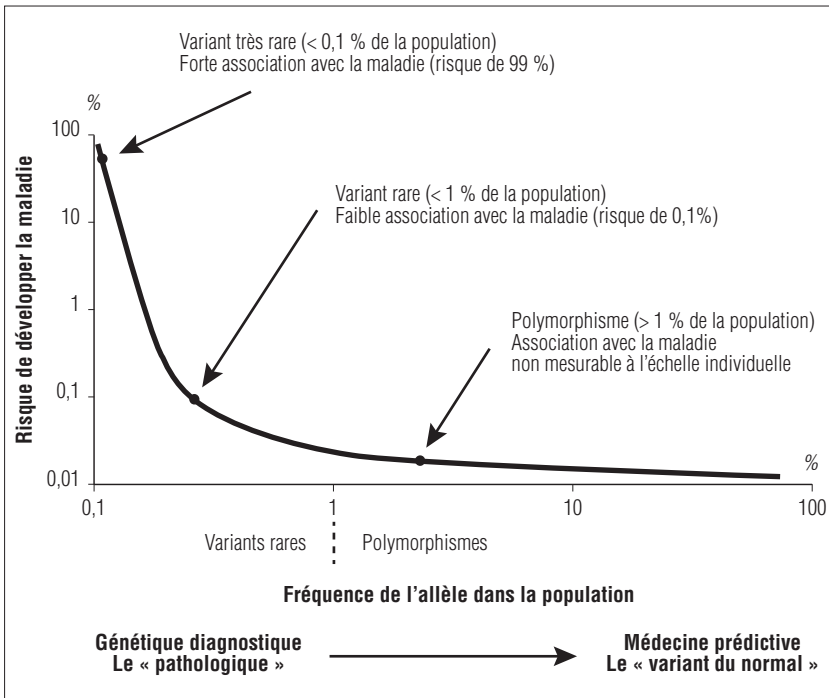


Figure 1 – Corrélation entre la fréquence d'un allèle dans la population générale et le risque pathologique associé¹

est en effet complète vers cinquante ans, et l'évolution vers la démence constante. L'identification d'une mutation pour un individu scelle donc son sort de façon statistiquement implacable. À l'inverse, le syndrome de Li Fraumeni (prédisposition au cancer) illustre que la notion de pénétrance complexifie la démarche prédictive : l'âge de survenue du premier cancer (de la naissance à la vieillesse) et l'organe atteint (moelle osseuse, cerveau, sein, etc.) sont absolument imprévisibles. Se savoir porteur d'une telle mutation laisse donc une très grande incertitude sur son avenir et sur celui de ses enfants.

Ensuite, les maladies monogéniques à pénétrance ou expression incomplète : la portée de la présence d'une mutation n'est évidemment

1. La génétique mendélienne classique cherche à identifier des allèles rares ou très rares présentant un fort risque d'être associés à une maladie (point du haut, gauche). Les études GWAS (*Genome Wide Association Studies*, études d'association pangénomiques) tendent à trouver des combinaisons d'allèles fréquents, responsables d'un sur-risque faible (point du bas à droite) mais significatif (le risque passe de 0,01 % à 0,03 %, soit trois fois supérieur). Continuum entre les deux situations.

pas la même selon qu'il s'agit d'un risque de développer la maladie à 80 % ou 10 %... On pressent aisément le poids d'une telle imprécision, dans le contexte d'un diagnostic prénatal par exemple. La neurofibromatose, maladie relativement fréquente puisqu'elle affecte une naissance pour 4 000, s'exprime chez tous les individus porteurs de mutation ; mais cette expression s'étend de simples anomalies de pigmentation (variante discrète de la normale) à des troubles des apprentissages associés à des déformations multiples au préjudice esthétique voire fonctionnel majeur (pathologie multi-organique grave). Devant une telle variabilité, la génétique peut certes assurer que tout porteur présentera des symptômes de la maladie, mais elle sera bien en peine d'en préciser la gravité et l'étendue.

Enfin, les situations de *susceptibilité* liée à un allèle ou à un bloc haplotypique : on ne parle plus ici d'identifier une mutation pathogène, mais de décrire un ensemble d'allèles polymorphes dont la combinaison peut augmenter le risque d'une maladie, souvent fréquente et en lien avec l'environnement ou les conduites de l'individu. On a ainsi pu estimer qu'une variation dans la structure du gène *AMY1*, minoritaire mais fréquente, est associée à un sur-risque d'obésité équivalent à 1,19 fois (entre 1,13 et 1,26) celui de la population non porteuse de cette variation² ; il aura fallu pas moins de 6 200 individus pour que l'étude soit statistiquement significative ! La susceptibilité d'un individu à développer une obésité en fonction de son environnement semble donc faire intervenir ce déterminisme génétique, mais de façon faible et, à l'évidence, non isolément.

Réalité actuelle de la médecine prédictive

Il est convenu de dissocier la génétique médicale diagnostique de la médecine prédictive au sens le plus restreint. Au vu de ce que nous venons de développer, une telle dissociation reste en partie artificielle, si l'on prend en considération le continuum entre « polymorphismes associés à un sur-risque » et « mutations à pénétrance faible », les uns relevant de la médecine prédictive et les autres de la génétique diagnostique (figure 1). La dichotomie est également discutable au regard du principe commun à toute démarche de génétique (estimation d'un risque de développer une maladie en fonction

2. Mario Falchi *et al.*, "Low Copy Number of the Salivary Amylase Gene Predisposes to Obesity", *Nature Genetics*, mai 2014, 46, p. 492-497.

du patrimoine génétique) et de ses conséquences pour l'individu (difficultés à apprécier, à l'échelle personnelle, la notion de probabilité établie sur une population, projection d'un destin personnel sur le contenu de ses gènes).

***Génétique des maladies monogéniques :
d'une pratique diagnostique
à la recherche d'une prédiction***

Les consultations de génétique ont pour objectif essentiel d'élucider les causes d'une pathologie individuelle ou familiale en identifiant une altération génétique pathogène. Elles s'inscrivent dans un face-à-face singulier, une démarche personnelle, une explication adaptée. Elles répondent aussi à une réglementation stricte concernant l'information délivrée et la recherche du consentement aux examens pratiqués (loi de bioéthique en vigueur depuis 1994). Les phénotypes auxquels elles s'intéressent sont définis comme « pathologiques », et relevant donc bien de la médecine. Les résultats issus des éventuels tests pratiqués font l'objet du secret médical et ne peuvent être communiqués sans l'accord du sujet concerné. En somme, l'objet est exclusivement médical et les pratiques sont encadrées³.

Malgré ces contraintes nécessaires, la génétique diagnostique n'échappe pas à quelques interrogations essentielles. En effet, une fois le diagnostic de maladie génétique posé pour un individu malade, la question du risque pour les apparentés est nécessairement soulevée. La recherche de la « mutation familiale » confronte alors tantôt à la fatalité désespérante d'un avenir sombre devenu certain (exemple de la chorée de Huntington), tantôt aux affres des probabilités (prédisposition incertaine au cancer, exemple du Li Fraumeni). Pour l'individu malade, l'issue qui consisterait à refuser de réaliser un test diagnostique pour lui-même n'en hypothèque pas moins l'avenir de sa descendance et engage sa responsabilité pour autrui. L'introduction de la démarche prédictive trouve une finalité médicale plus évidente quand elle permet de prévenir, ou de diagnostiquer à un stade précoce, la maladie dont l'origine est génétique (surveillance plus précoce du cancer du sein, par exemple, pour le syndrome de Li Fraumeni). Mais elle devient plus douteuse lorsque aucune conséquence démontrée en vue d'améliorer la santé ne découle d'un tel savoir.

3. Articles R. 145-15 du Code de la santé publique.

Par ailleurs, la génétique diagnostique assure un rôle majeur dans l'orientation du choix de parents concernant la poursuite ou non d'une grossesse. Si elle joue légitimement son rôle diagnostique lorsque le fœtus présente des anomalies visibles, sa portée est d'une tout autre nature lorsqu'il s'agit d'explorer les gènes d'un fœtus de développement jusqu'alors parfaitement normal, mais potentiellement porteur d'une anomalie familiale de révélation tardive ou incertaine. On soulignera la difficulté que peut représenter alors une information seulement probabiliste, ou concernant une maladie dont l'âge de début est retardé de plusieurs années voire décennies... Dans ce cadre, l'appréciation même de la sévérité de l'anomalie génétique, et, partant, de l'*anormalité* de l'individu, est un sujet en première instance personnel ; mais sa portée peut concerner toute la société dans l'établissement implicite des normes de sélection des individus. À ce titre, les CPDPN (centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal) représentent une instance régulatrice en France, proposée comme un rempart aux dérives eugénistes. Mais l'hétérogénéité des avis rendus par ces autorités souligne la fragilité des définitions du normal et du pathologique, de l'acceptable et de l'inacceptable.

Séquençage pangénomique et implications en pratique diagnostique

Si l'installation de la génétique comme discipline médicale n'est pas nouvelle, l'essentiel de la problématique actuelle provient assez spécifiquement des avancées technologiques réalisées au cours de la dernière décennie. Le saut le plus remarquable consiste à mettre à notre disposition des outils permettant de lire l'intégralité de notre génome en un seul temps expérimental (*séquençages pangénomiques* ou *exomes*). Les premiers succès en la matière ont été obtenus au prix de plusieurs milliards de dollars au début des années 2000, après plus de dix ans de mise au point. En 2014, les mêmes informations sont obtenues en quelques jours, pour moins de mille dollars. Le coût diminuant sans cesse, l'accessibilité de ces techniques s'universalise et quitte le domaine confiné du laboratoire de recherche pour gagner peu à peu la génétique diagnostique. Un individu présentant une maladie à l'évidence d'origine génétique, mais dont la cause est jusqu'alors inconnue, peut ainsi faire l'objet d'une étude pangénomique qui permettra de découvrir la mutation

en cause. On soulignera néanmoins à quel point en l'espèce le diagnostic médical, la recherche scientifique et le déploiement technologique s'interpénètrent.

Reste aussi toute la question de la signification à donner à l'ensemble des variants génétiques ainsi mis en évidence, de l'information scientifique les concernant accessible au médecin et de la transmission de cette information aux patients, information qui, dans le cas de l'exploration génétique, va bien au-delà du motif de consultation. Que dire à la famille d'un enfant dont le génome, exploré pour un retard mental inexpliqué, révèle la présence d'un gène de susceptibilité au cancer, potentiellement partagé par ses parents, frères ou sœurs ? Venus consulter pour expliquer un symptôme chez leur enfant, souhaitaient-ils se savoir à l'avance surexposés à un risque de cancer ? *A fortiori* si l'on ne peut proposer aucune prévention, ou si la réelle probabilité de cette éventualité est mal définie ? Les consentements et documents d'information proposés actuellement avant la réalisation de tels tests tentent d'anticiper ces cas de figure embarrassants ; mais on pressent combien ces approches pangénomiques, fascinantes par leur efficacité et l'accélération de la connaissance qu'elles permettent, ouvrent de réelles boîtes de Pandore et encombrent d'un savoir éventuellement mal venu.

Études GWAS et calculs de risques des maladies fréquentes

Dans le même temps, bénéficiant de la puissance de frappe de ces techniques pangénomiques, près de deux mille articles scientifiques se sont intéressés à l'identification des polymorphismes et des haplotypes associés aux maladies fréquentes (études GWAS). Comme décrit auparavant, le sur-risque conféré par un allèle étudié isolément est le plus souvent faible, mais peut être statistiquement avéré. Ces études génétiques ne peuvent avoir d'implication diagnostique ; en revanche, elles visent à améliorer la connaissance concernant les interactions entre l'environnement et le fond génétique et prétendent ainsi identifier les individus les plus à risque pour des maladies multifactorielles. La conséquence préventive consisterait alors à inciter à une adaptation des comportements au patrimoine génétique. Au-delà des maladies elles-mêmes, les études GWAS cherchent à prédire la nocivité ou l'efficacité des traitements, en identifiant dans le génome les causes de l'hétérogénéité des réponses. En permettant une adaptation des traitements

au génome (la *pharmacogénomique*), cette médecine prédictive rejoindrait la médecine curative et s'en légitimerait d'autant.

On le pressent néanmoins, de tels résultats sont très éloignés des préoccupations d'une consultation de génétique, colloque singulier précédemment décrit. Celle-ci est en effet aussi utilisée par des sociétés privées qui tentent de vendre leur prévision de l'avenir, en calculant pour chaque client ses risques de développer les maladies les plus communes à partir d'une étude systématique des divers allèles à risque (société deCODEgenetics, 23andMe). Une confusion peut aisément être entretenue entre une information à valeur diagnostique et l'estimation d'un risque relatif calculé sur un grand nombre de sujets. De plus, de telles recherches peuvent sortir du domaine de la pathologie et s'intéresser à des conduites (le tabagisme⁴ ou le sommeil⁵), voire à des comportements sociaux⁶.

Limites et limitation de la médecine prédictive

La tentation est alors grande d'imaginer les conséquences sociales d'une telle pratique débridée. Dans le prolongement des exigences contractuelles en partie légitimes vis-à-vis de la déclaration de l'état de santé, on pourrait redouter que les systèmes d'assurance n'adaptent leurs cotisations au risque réel, génétiquement déterminé par les études GWAS, au titre d'une justice rendue aux populations « à plus faible risque ». La minimisation des coûts pour la société et des épreuves pour les familles pourrait aussi gagner le diagnostic prénatal et conduire à redéfinir constamment les seuils de risque acceptables, à l'instar des pratiques concernant les maladies monogéniques aujourd'hui. Dans certains pays, la recherche de compatibilité génétique des couples eux-mêmes fait déjà l'objet de mesures préventives pour des maladies monogéniques, laissant la porte ouverte à un prolongement de ces pratiques pour des sur-risques d'origine multigénique. Enfin, l'explication des comportements sociaux par le génome pourrait

4. Thorgeir E. Thorgeirsson *et al.*, "Sequence Variants at CHRNA6 and CYP2A6 Affect Smoking Behavior", *Nature Genetics*, 2010, vol. 42, p. 448-453.

5. Daniel J. Gottlieb *et al.*, "Genome-Wide Association of Sleep and Circadian Phenotypes", *BMC Medical Genetics*, septembre 2007, 19 : 8, suppl. 1 : S9.

6. Nadine Provençal *et al.*, "Association of Childhood Chronic Physical Aggression with a DNA Methylation Signature in Adult Human T Cells", *PLoS One*, 2014, 9 : e89839 ; Jorim J. Tielbeek *et al.*, "Unraveling the Genetic Etiology of Adult Antisocial Behavior: A Genome-Wide Association Study", *PLoS One*, 2012, 7 : e45086.

conduire à des pratiques discriminatoires, dans le domaine de la justice ou de l'emploi, et à des démissions éducatives contre-productives.

En réalité, en ce qui concerne les maladies multifactorielles tout du moins, force est de constater que la faiblesse des risques relatifs observés dans les études GWAS et la complexité des modèles offrent une résistante scientifique, avant même que d'être légale, à de tels débordements. Qui plus est, la législation française interdit tout test génétique en dehors d'une prescription médicale et en exclut le recours pour les assurances. Quant aux diagnostics prénataux, comme nous l'avons mentionné, ils sont réalisés dans le cadre des CPDPN, qui préviennent de dérives. Mais le changement des normes acceptables et la mise à disposition internationale de ces techniques laissent envisager des évolutions, sous l'influence des changements de mœurs et des pratiques des pays environnants.



Les généticiens n'ont pas attendu les défis soulevés par les technologies actuelles pour s'interroger sur le bien-fondé d'une prédiction – qui prend alors valeur d'oracle ou de couperet – quand aucun soin n'en découle. On peut néanmoins s'interroger sur les motivations profondes qui poussent à « savoir » si l'on ne peut rien faire de ce savoir. Chacune des motivations des scientifiques, des médecins et des patients mérite d'être pondérée et encadrée dans une visée éthique pour tous. Mais indiscutablement, la pratique même de la génétique diagnostique nous a acclimatés à la perspective, voire au besoin, d'un savoir prédictif. On ne s'étonnera alors pas que la médecine prédictive puisse trouver un terreau social, psychologique ou pragmatique, où se développer. Comment user alors de ces estimations probabilistes dans une authentique perspective de soin et d'amélioration de la santé, puisque telle doit être la justification de la médecine ?

La surabondance d'informations peu significatives à l'échelle d'un individu caractérise les résultats des analyses pangénomiques, et ce constat suffit à interroger toute prétention de soin authentiquement personnalisé pour ces approches. La seule dimension sanitaire possible s'exprimerait en termes de santé publique. Ce constat place bien l'enjeu d'une telle pratique prédictive sur son champ réel, d'ordre politique et moral : il s'agirait non seulement de prescriptions sur les conduites en fonction de susceptibilités

génétiques mais aussi de répartition des efforts collectifs de contribution au système de santé en fonction de son génome. C'est sur ces terrains que se justifie la médecine prédictive. Ne perdons pas de vue qu'elle participerait, par la même occasion, à redéfinir des frontières multiples entre le normal et le pathologique, fondées sur le génome indépendamment même de sa traduction dans le corps.

Franck Bourdeaut

Glossaire

Allèle : chaque exemplaire d'un gène est dénommé allèle ; pour un gène donné, chaque individu a deux allèles, soit identiques, soit différents. Un allèle est « normal » s'il est présent chez la majorité ou dans une grande proportion de la population.

Allèle dominant : allèle qui a une traduction constante sur le phénotype.

Allèle récessif : allèle qui n'a pas de traduction visible dans le phénotype en présence d'un allèle différent.

Gène : unité constitutive du génome ; l'homme compte environ 25 000 gènes, tous en deux exemplaires ; chacun assure une fonction biologique.

Génome : ensemble du patrimoine génétique d'un individu.

GWAS : étude portant sur des grandes populations cherchant à établir un lien statistique entre un haplotype (ou un polymorphisme isolé) avec un phénotype, le plus souvent pathologique ; couramment, le sur-risque étant faible, la population nécessaire pour réaliser ces études est importante (plusieurs centaines, voire milliers).

Haplotype : ensemble d'allèles qui sont transmis les uns avec les autres, en blocs.

Mutation : allèle rare (souvent < 1 %) portant une variation pathogène ; le phénotype associé à une mutation est donc considéré comme pathologique, par définition.

Pénétrance : proportion des individus porteurs d'une mutation et présentant le phénotype pathologique associé ; l'estimation de la pénétrance peut varier avec l'âge (faible pendant l'enfance, complète à 60 ans).

Phénotype : caractéristiques visibles d'un individu ; le phénotype est déterminé par le génome.

Polymorphisme : allèle variant de la normale, sans traduction pathologique.

Le grand marché du séquençage

Le marché du séquençage du génome humain a atteint près de 3 milliards de dollars en 2011 et devrait en atteindre 6,6 en 2016, soit une croissance de 17,5 % par an¹. La demande de séquençages toujours plus rapides et toujours moins chers est croissante, et il pourrait s'agir de l'un des marchés les plus porteurs des prochaines décennies. En 2003, lorsqu'a abouti, au bout de treize années de travail, le premier séquençage, dans le cadre du Human Genome Project, il avait fallu investir plus de trois milliards de dollars pour y parvenir. En 2010, cette opération ne coûtait plus que dix mille dollars et aujourd'hui entre trois et quatre mille dollars. Le prix d'un séquençage a été divisé par cent mille en quinze ans, grâce à la rupture opérée par l'apparition de techniques de séquençage nouvelle génération. Suite au bond exercé dans les années 2000 par les firmes Illumina et Life Technologies, les coûts de l'opération ont été drastiquement réduits, et les nouvelles technologies ont permis dans le même temps de tirer plus d'informations d'une quantité plus faible d'ADN, le tout en un temps record.

Pour rester compétitives, les grandes firmes du marché – Life Technologies, l'européen DNA Vision ou encore le chinois BGI qui a absorbé l'américain Complete Genomics l'an dernier, se positionnant ainsi sur le marché de la génomique clinique – ont entrepris des investissements colossaux. Elles ne cessent d'améliorer leurs plates-formes technologiques et leurs systèmes d'analyse pour parvenir à fournir un séquençage plus utilisable et interprétable au coût de mille dollars seulement, prix fixé comme objectif ultime à court terme. La firme Illumina, basée à San Francisco, a lancé sur le marché en janvier dernier des séquenceurs à dix millions de dollars l'unité, nommés HiSeq X Ten², qui seraient potentiellement capables de séquencer jusqu'à cinq génomes humains par jour pour une somme théorique juste inférieure à mille dollars, ce qui permettrait dès lors d'entrer dans l'« âge supersonique de la génomique³ » selon Jay Flatley, directeur général de la société.

Avec une évolution si rapide du marché, il devient difficile de prédire quelle plate-forme arrivera à le dominer à long terme. Les

1. Paul Diehl, "The Need for Cheaper and Faster DNA Sequencing", *biotech.about.com*, 8 septembre 2013.

2. Marc Cherki, « 1 000 dollars pour décrypter un génome », *Le Figaro*, 21 janvier 2014.

3. Paul Rincon, "Science Enter \$1,000 Genome Era", *BBC news website*, 15 janvier 2014.

séquençages ADN nouvelle génération permettent de diminuer le coût de l'analyse à tel point qu'elle devient accessible aux particuliers pour des procédures de diagnostic médical. Les applications du séquençage du génome humain évoluent donc et vont vers la médecine personnalisée et prédictive. Bien qu'il ne soit pas vraiment possible de prédire comment le marché du séquençage ADN va se développer ou quelles nouvelles méthodes vont émerger, les avancées actuelles en termes de coûts et de fiabilité des résultats, qui restent néanmoins largement à améliorer, font que la révolution promise en termes de santé et de médecine, qui était la finalité du Human Genome Project, a dès aujourd'hui commencé à se matérialiser.

Néanmoins, ces avancées sont confrontées à des contraintes légales et scientifiques, au vu des risques que ce genre de technologie, appliquée à la médecine, peut engendrer : pathologiser une santé ordinaire, au mieux révéler des prédispositions pour lesquelles la médecine ne peut encore rien faire, dans le pire des cas entamer des traitements et opérations qui se révéleront inutiles, voire dangereux. Ainsi, la société californienne 23andme, dirigée par Anne Wojcicki (épouse séparée de Sergey Brin, l'un des fondateurs de Google), et dans laquelle Google a investi 3,9 millions de dollars, a dû stopper la publicité et la vente du test salivaire vendu sur son site internet pour quatre-vingt-dix-neuf dollars et qui promettait d'indiquer à ses clients, alors plus de cinq cent mille personnes, leurs risques et prédispositions génétiques vis-à-vis de deux cent cinquante-quatre maladies. Faute d'avoir pu prouver la fiabilité de ses résultats et en raison des risques qu'implique une réponse faussement négative ou faussement positive, la société a été contrainte par la Food and Drug Administration d'arrêter de proposer ces services⁴.

Les contraintes légales et réglementaires encadrent donc cette pratique, même si elles sont susceptibles d'évoluer. Pour George Church, qui dirige le Lipper Center for Computational Genetics à la faculté de médecine d'Harvard, les risques d'une discrimination professionnelle, les refus d'assurances ou encore l'ostracisme social fondés sur l'information génétique des candidats et qu'induit donc ce type d'analyse pourraient être mieux résolus par des controverses publiques que par une interdiction.

Sophie des Beauvais

4. Lettre d'avertissement du Public Health Service de la Food and Drug Administration à M^{me} Anne Wojcicki du 22 novembre 2013.