

Chroniques génomiques

Les tests génétiques grand public en « caméra cachée »

Bertrand Jordan

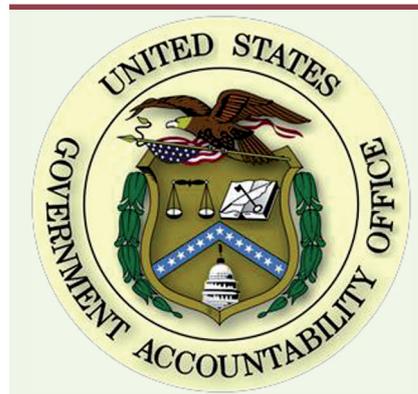


Marseille-Nice Génopole,
case 901,
Parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
brjordan@club-internet.fr

Le Government accountability office et les tests génétiques en libre service

Les parlementaires des États-Unis disposent d'une structure bien particulière, dénommée *Government accountability office* (GAO)¹ et créée dès 1921. Souvent appelé « le chien de garde du Congrès » (*Congressional watchdog*), cet organisme indépendant est chargé, à l'initiative de commissions parlementaires, de mener des investigations sur l'application des lois, le fonctionnement des organismes fédéraux, l'efficacité de divers programmes, etc. Sa mission s'apparente un peu à celle de notre Cour des comptes, mais elle est plus large et ne se limite pas à vérifier le bon emploi des deniers publics. Le GAO emploie plus de trois mille personnes, dispose d'un budget d'un demi-milliard de dollars et se flatte de faire économiser chaque année plus de quarante milliards de dollars au gouvernement fédéral (80 % de ses recommandations sont suivies d'effet). Il s'agit donc d'un organisme puissant qui a les moyens de son action et dont les avis pèsent lourd. Le GAO s'est déjà intéressé aux tests génétiques grand public (dits tests DTC, *direct-to-consumer*) et a publié en 2006 un rapport très critique sur les entreprises vendant des suppléments alimentaires censés être

personnalisés à partir de l'ADN du client. Pour l'essentiel, l'étude montrait que ces préparations contenaient des ingrédients classiques (vitamines, minéraux, etc.) vendus dix ou cent fois plus cher que les mêmes molécules disponibles en pharmacie, et que leur personnalisation d'après un profil génétique était scientifiquement infondée et d'ailleurs probablement inexistante². Cette étude avait débouché sur une recommandation du CDC (*Center for disease control*) et de la FDA (*Food and drug administration*) mettant en garde les consommateurs. Plus récemment, une commission du Congrès a commandé au GAO une nouvelle étude sur les tests DTC, visant à évaluer la qualité des résultats et la pertinence des méthodes de marketing employées par les entreprises du secteur. Ce sont les conclusions de cette enquête, rendues publiques en juillet 2010 [1], que je vais résumer dans la présente chronique - fournissant ainsi une illustration très



concrète à l'article de fond de Pascal Ducournau *et al.* dans ce numéro de *m/s* [2] (→).

(→) Voir page 95
de ce numéro

Les méthodes d'une enquête

Le travail mené par le GAO s'apparente, par sa méthodologie, à ce que pratiquent souvent les associations

¹ <http://www.gao.gov/>

² Le rapport suggère fortement (sans apporter de preuve formelle) que les suppléments étaient tous identiques quel que soit le patient.

de consommateurs : l'organisme s'est adressé de manière anonyme à des entreprises de « génétique personnelle », et leur a même tendu quelques pièges. Plus précisément, le comité a choisi quatre entreprises parmi les dizaines présentes sur ce marché. Leurs noms ne sont pas révélés, mais comme les enquêteurs indiquent avoir sélectionné les plus connues, celles dont la réputation est la mieux établie, on peut parier que 23andMe, Navigenics et DeCodeMe font partie du lot. Dix tests ont été achetés auprès de chaque fournisseur, à un prix allant de 299 à 999 dollars ; cinq donneurs d'ADN ont fourni chacun deux échantillons identiques, envoyés au laboratoire soit avec l'identification véritable du donneur, soit sous une fausse identité (âge différent, et origine afro-américaine, asiatique ou hispanique alors que les donneurs sont tous « caucasiens »). Les résultats ont été comparés pour quinze affections³ et, dans un deuxième temps, les services de conseil génétique censément offerts ont été testés, toujours sans révéler l'existence de l'enquête.

Des résultats contradictoires

Les conclusions de ce rapport sont très sévères, comme l'indique d'ailleurs son titre : « Tests génétiques en libre service : des résultats trompeurs encore compliqués par un marketing fallacieux et par d'autres pratiques contestables »⁴. Le GAO relève en effet que les prévisions données pour le même sujet sont souvent différentes : selon les firmes, une cliente se voit attribuer un risque de leucémie tantôt supérieur à la moyenne, tantôt inférieur ou encore moyen⁵, tandis qu'un homme a, lui, un risque de cancer de la prostate soit moyen, soit inférieur à la moyenne, soit supérieur (Tableau 1 où sont présentées des données, en anglais, extraites du rapport du GAO [1]). En fait, ces contradictions n'ont rien de surprenant. Les analyses pratiquées par les entreprises consistent en une détermination de 500 000 à 1 000 000 de *snips* dans l'ADN du client, suivie d'une interprétation de ces résultats en fonction des données de la littérature. Ces dernières proviennent des études GWAS (*Genome-wide association studies*) dont nous avons souvent parlé [3]. Or celles-ci, centrées sur les variations fréquentes de l'ADN, ne révèlent qu'une petite partie de l'hérédité d'une affection [4], et chaque locus impliqué n'apporte qu'une très faible contribution dans un sens ou dans l'autre. Chaque entreprise utilise des marqueurs différents, en fonction des puces à ADN mises en œuvre et du degré d'actualisation de sa base de données : pour le risque de cancer de la prostate par exemple, l'une examine cinq *snips* tandis qu'une autre en utilise dix-huit. Pas étonnant donc que les prédictions diffèrent, leur seul point commun est de n'avoir aucune valeur

prédictive puisqu'en général l'ensemble des marqueurs connus rend compte de moins de 10 % de la composante héréditaire d'une affection [4] ! Autre point négatif, les résultats pour les échantillons attribués à des individus fictifs (mais de « race » non caucasienne) sont généralement vierges (*not tested*, voir le Tableau 1), étant donné l'absence de données GWAS pour ces groupes de population – alors que le test a été dûment facturé, et que les sites Web n'indiquent pas clairement cette limitation des analyses.

Risque statistique et destin personnel

Une autre contradiction sur laquelle le rapport du GAO insiste beaucoup relève, elle, d'une incompréhension sur la nature de l'information apportée – confusion favorisée par l'ambiguïté des firmes sur ce sujet, et, semble-t-il, partagée au moins en partie par les enquêteurs. Leur rapport critique en effet le fait que « les prédictions de risque sont parfois en conflit avec des affections diagnostiquées ou avec l'histoire familiale »⁶. Il cite comme exemple un individu porteur depuis plusieurs années d'un *pacemaker* en raison d'irrégularités du rythme cardiaque mais dont le risque de fibrillation atriale est donné comme inférieur à la moyenne. Rien de plus normal pourtant : je peux être à haut risque pour le cancer du poumon parce que fumeur, et pourtant ne pas être atteint par cette maladie, et inversement avoir un risque statistique faible et être néanmoins malade. Il y a là confusion entre le *risque statistique*, qui n'a de signification qu'au niveau d'un échantillon de population, et le *destin individuel* d'une personne. Confusion qui est bien sûr favorisée par le langage ambigu des firmes DTC dont les représentants affirment à l'occasion que leurs tests sont diagnostiques ou pronostiques. Mais il est symptomatique que cette erreur soit apparemment partagée par les experts du GAO – cela montre à quel point l'éducation du public reste à faire...

Un service après-vente défaillant

Bien que les quatre entreprises concernées (comme les autres d'ailleurs) affirment fournir un conseil génétique professionnel, la réalité vue par les enquêteurs anonymes est toute autre. Contactés par téléphone, ces conseillers se sont le plus souvent bornés à répéter les indications (fort vagues, et n'allant guère au-delà des conseils classiques d'hygiène de vie) déjà présentes

³ Liste des affections pour lesquelles une prédiction de risque est fournie par au moins trois entreprises sur les quatre incluses dans l'enquête : maladie d'Alzheimer ; fibrillation auriculaire (un type d'arythmie cardiaque) ; cancer du sein ; maladie cœliaque (intolérance au gluten) ; cancer du côlon ; infarctus du myocarde ; hypertension ; leucémie ; sclérose en plaques ; obésité ; cancer de la prostate ; syndrome des jambes sans repos (Wittmaack-Ekbom) ; arthrite rhumatoïde ; diabète de type 1 ; diabète de type 2.

⁴ *Direct-to-consumer genetic tests: misleading test results are further complicated by deceptive marketing and other questionable practices.*

⁵ Le rapport, tout comme les entreprises, ne donne pas de risque relatif chiffré, mais seulement une indication de tendance, différemment exprimée selon les firmes et traduite dans le rapport selon les termes que j'emploie ici.

⁶ *Risk predictions sometimes conflict with diagnosed medical conditions or family history.*



Comparaison des prévisions pour le donneur 3					
Affection	Profil	Entreprise 1	Entreprise 2	Entreprise 3	Entreprise 4
Colon cancer	Factual	Typical	Above average	Increased susceptibility	Above average
	Fictitious	Typical	Not tested	Not tested	Above average
Heart attack	Factual	Typical	Average	Average predisposition	Below average
	Fictitious	Typical	Not tested	Not tested	Below average
Hypertension	Factual	Typical (research)	Below average	Increased susceptibility	Not tested
	Fictitious	Typical (research)	Not tested	Not tested	Not tested
Leukemia	Factual	Elevated (research)	Average	Average predisposition	Not tested
	Fictitious	Elevated (research)	Not tested	Not tested	Not tested
Multiple sclerosis	Factual	Decreased	Average	Average predisposition	Below average
	Fictitious	Decreased	Not tested	Not tested	Below average
Obesity	Factual	Typical and typical (research)	Average	Average predisposition	About average
	Fictitious	Typical and typical (research)	Not tested	Not tested	About average
Prostate cancer	Factual	Typical	Average	Do not show strong susceptibility	Greater than most men's
	Fictitious	Typical	Below average	Average predisposition	Greater than most men's

Tableau 1. Quelques prévisions pour le donneur n° 3 et pour son « alias » fictif. Le donneur n° 3 est dans la réalité (Factual) un homme de type européen (« caucasien ») de 48 ans qui n'a jamais fumé et consomme rarement de l'alcool. Il souffre d'asthme et a des antécédents familiaux de maladies cardiaques. Selon son profil fictif (Fictitious), le donneur n° 3 est un homme d'origine afro-américaine âgé de 69 ans, en surpoids, fumeur et en assez mauvais état général. Il a des antécédents familiaux de cancer des os et du poumon, mais ne souffre ni d'asthme ni de maladies cardiaques. L'entreprise 1 différencie les prévisions fondées sur des données confirmées et celles qui reposent sur une seule publication, signalées par (research). Les termes : typical ; average ; average predisposition ; et about average sont équivalents (extrait d'un tableau du rapport du GAO [1]).

sur le site internet de la firme, quand ils ne se sont pas hasardés à recommander des suppléments alimentaires vendus à prix d'or et censés « réparer l'ADN ». La plupart ont avoué que, contrairement aux affirmations publicitaires, ils n'étaient ni diplômés en conseil génétique ni médecins, et beaucoup ont renvoyé le client vers son médecin généraliste – tout en reconnaissant que ce dernier avait peu de chances de savoir interpréter correctement les résultats fournis par la firme.

Un bilan très négatif

Après cette enquête, il ne reste pas grand-chose des prétentions avancées par les marchands de tests DTC. Il ne pouvait guère en être autrement : bien que les locus révélés par les analyses GWAS soient scientifiquement valides et confirmés par les travaux ultérieurs, bien qu'ils fournissent des pistes utiles pour comprendre l'étiologie d'une affection, il est avéré qu'à l'heure

actuelle ils ne rendent compte que d'une petite partie de l'héritabilité d'une affection fréquente, et que leur valeur prédictive est très faible. Il en est tout autrement de certaines mutations rares (comme celles qui touchent les gènes *BRCA1* et *BRCA2*), mais celles-ci ne sont pas examinées par les puces à ADN qui sont centrées sur les variations fréquentes de l'ADN [4]. La situation changera peut-être avec la généralisation du séquençage – mais nous n'y sommes pas encore, et cela posera aussi des problèmes tant scientifiques que logistiques, on l'a vu avec la récente tentative d'interprétation en termes cliniques d'une séquence humaine complète [5]. En attendant, comme l'écrit un des experts consultés par le GAO : « La manière la plus exacte pour ces compagnies d'évaluer les risques de maladie serait pour elles de faire payer 500 dollars aux consommateurs en leur demandant leur ADN et une histoire médicale familiale détaillée, puis de jeter l'ADN et de faire des prévisions fondées exclusivement sur l'histoire familiale »⁷... ♦

An undercover investigation of DTC testing

⁷ « The most accurate way for these companies to predict disease risks would be for them to charge consumers \$500 for DNA and family medical history information, throw out the DNA, and then make predictions based solely on the family history information. »

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

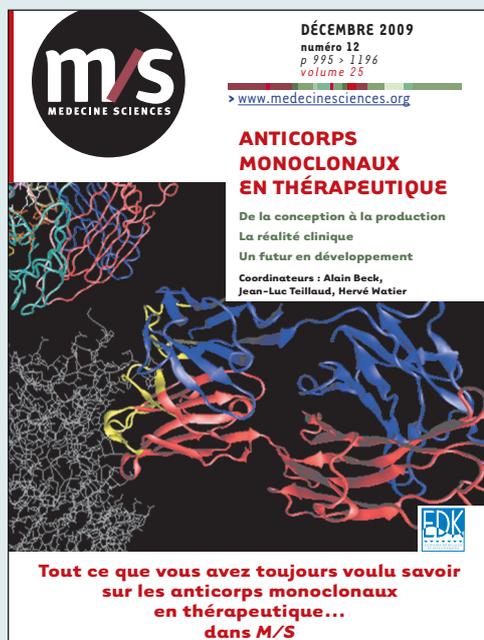
RÉFÉRENCES

1. Direct-to-consumer genetic tests: misleading test results are further complicated by deceptive marketing and other questionable practices. GAO-10-847T July 22, 2010. Disponible à l'adresse www.gao.gov/new.items/d10847t.pdf
2. Ducournau P, Gourraud PA, Rial-Sebbag E, et al. Tests génétiques en accès libre sur Internet : stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 95-102.

3. Jordan B. Le déclin de l'empire des GWAS. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 537-9.
4. Jordan B. À la recherche de l'héritabilité perdue. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 541-3.
5. Jordan B. La séquence, et après ? *Med Sci (Paris)* 2010 , 26 : 657-60.

TIRÉS À PART

B. Jordan



Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :