



Apprendre à interpréter le génome est le principal objectif des chercheurs depuis le premier séquençage du génome humain.

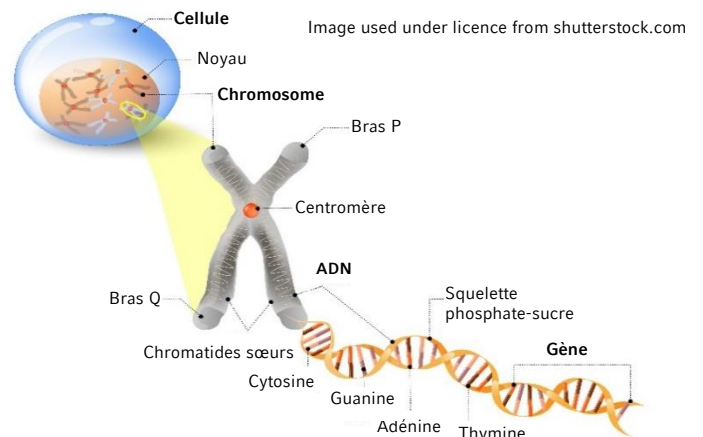
## Tests génétiques : sont-ils tous équivalents ?

Imaginez ce que vous pourriez observer en examinant l'intérieur du noyau d'une seule de vos cellules. Chacun des quarante-six chromosomes (vingt-trois paires) contenant des groupes d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui constituent nos gènes peut être déroulé, pour former, si on les mettait bout à bout, un brin de deux mètres de long contenant plus de trois milliards de paires de bases azotées<sup>1</sup>. Mais que pourriez-vous apprendre de votre séquence complète de paires de bases, ou simplement des 2 % de votre ADN qui, selon les estimations, constituent vos gènes ? Apprendre à interpréter le génome est le principal objectif des chercheurs depuis le premier séquençage du génome humain il y a plus de quinze ans. Bien que de grandes avancées aient été réalisées dans ce domaine, le secteur en est encore à ses balbutiements.

Cet article vise à présenter ce qu'un test génétique peut révéler à notre sujet, la diversité des tests disponibles et certains des écueils que nous pouvons rencontrer en tant que tarificateurs, ou consommateurs de ces tests génétiques.

### Étude du génome

Bien que deux génomes humains soient identiques à 99,9 %, on dénombre environ trois millions de positions de l'ADN différentes d'une personne à l'autre. Chaque gène code pour des protéines qui représentent une infime partie d'un organisme et nous sommes constitués de la somme de toutes les instructions émises par environ vingt mille gènes. Cela explique pourquoi nous sommes si semblables et uniques à la fois.



La molécule d'ADN est une double hélice. Un gène est un fragment d'ADN qui code pour une protéine particulière.

Mais comment comparer les similitudes et les différences entre deux personnes au-delà des caractéristiques visibles (phénotype) ? Le premier génome humain séquencé a servi de base au « génome de référence » que l'on utilise encore aujourd'hui, nonobstant de multiples perfectionnements<sup>2</sup>. Ce génome nous permet, entre autres, d'analyser notre évolution et notre développement et d'étudier la diversité humaine et les maladies.

On pourrait dire, de manière relativement simpliste, que l'identification des principales variations des bases azotées selon une approche phénotypique relève d'une comparaison observationnelle. En comparant des génotypes à l'étude à des génotypes témoins, on peut commencer à identifier des

<sup>1</sup> Voir TOLEDO, C. & SALTSMAN, K., 2012

<sup>2</sup> Voir Genomics Education Programme, 2017

variations communes au sein du groupe présentant le phénotype que vous étudiez. De telles « études d'association pangénomiques » (GWAS – Genome Wide Association Study) permettent de commencer à identifier les polymorphismes nucléotidiques\* (SNP – single-nucleotide polymorphism) associés à un phénotype ainsi que le degré et le caractère monogénique ou polygénique de l'association. Les GWAS ont leurs limites, mais elles nous aident à visualiser la manière dont les chercheurs peuvent identifier les causes génétiques des phénotypes.

Les avancées technologiques ont entraîné une réduction considérable des coûts du séquençage, permettant ainsi à une multitude de tests génétiques d'entrer sur le marché. En effet, depuis août 2017, on dénombre plus de soixante-quinze mille tests génétiques disponibles<sup>3</sup>. Cela peut aller des tests diagnostiques aux prédictors de maladies et de gravité des maladies, en passant par des tests permettant de choisir et d'administrer des médicaments. D'autres tests permettent de découvrir des facteurs génétiques susceptibles d'être transmis à vos enfants, de dépister des nouveau-nés en testant leurs ascendants et d'effectuer un dépistage lié à la santé et au bien-être. D'autres encore prétendent déterminer quels sont vos vins préférés ou votre partenaire idéal.

### Guide de référence rapide concernant certaines classifications de tests génétiques plus courantes

\*Génotypage de polymorphismes nucléotidiques (SNP) : les SNP sont le type le plus fréquent de variation génétique. Ils se comptent en millions dans chaque génome. On parle de SNP lorsqu'une seule lettre (nucléotide) du code génétique d'une personne est modifiée. La technologie de génotypage permet d'étudier de multiples SNP qu'un sujet peut porter et sert généralement de base aux tests génétiques destinés aux

consommateurs (DTC - direct-to-consumer). En mesurant la variation génétique, en particulier au sein de mutations d'une seule paire de bases, il est possible de déterminer l'étiologie de nombreuses maladies humaines, la réponse aux médicaments, etc.

**Panels de cancers héréditaires** : dépistage de gènes en s'appuyant sur le risque potentiel de développer certains cancers à prédisposition génétique. Par exemple, cancer du sein, des ovaires, cancer colorectal et de la prostate.

**Séquençage (somatique) du cancer** : séquençage de l'ADN propre à une tumeur, généralement dans le but d'identifier des thérapies ciblées. Cette technique permet de corriger avec une grande précision les mutations responsables de tumeurs.

**Séquençage entier du génome** : séquençage du génome humain complet, afin d'inclure les régions codantes et non codantes des protéines (qui peuvent être impliquées dans la régulation génétique) pour les besoins d'une médecine prédictive et de précision.

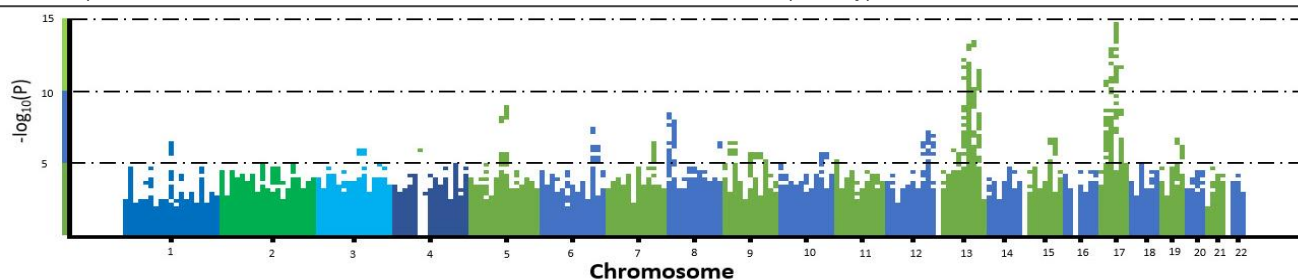
**Séquençage entier de l'exome** : séquençage de toutes les régions codantes des protéines du génome, permettant l'identification des variations génétiques qui peuvent altérer les séquences de protéines, et, par conséquent, la fonction des protéines.

**Pharmacogénomique** : étude du lien entre le patrimoine génétique d'un individu et sa réponse aux médicaments.

**Nutrigénomique / « santé et bien-être »** : étude des effets des composants alimentaires sur l'expression des gènes ainsi que de la réponse des individus aux nutriments en fonction de leur génome unique.

**Épigénétique** : étude du mécanisme biologique qui régule l'expression des gènes mais ne modifie pas le code génétique d'un individu.

**Illustration d'une GWAS représentant les SNP, y compris l'association phénotypique (axe Y) et leur position par chromosome**  
Les SNP présents sur les chromosomes 13 et 17 semblent étroitement associés au phénotype à l'étude, à savoir le cancer du sein



<sup>3</sup> Voir RAPAPORT, L. Reuters, 2018

La plupart des tests génétiques disponibles sur le marché entrent dans l'une des catégories ci-dessus. Un grand nombre d'entre eux doivent être réalisés à l'initiative d'un médecin, mais de plus en plus de fournisseurs les vendent directement aux consommateurs. Cette évolution n'est pas sans susciter certaines controverses<sup>4</sup>, principalement pour des raisons liées aux conseils, à la confidentialité et aux soins continus.

Bien entendu, tout ceci est assez complexe et nous pousse, malgré les restrictions réglementaires, à nous poser la question suivante : comment, en tant qu'assureurs, devrions-nous évaluer les résultats de ces tests ? Comme pour n'importe quel test, nous devons nous assurer que le résultat est reproductible et fiable, caractéristiques qui reposent sur les trois critères suivants : validité analytique, validité clinique et utilité clinique. Autrement dit, si j'envoie un échantillon à trois laboratoires différents, le résultat obtenu sera-t-il le même, fournira-t-il une valeur pronostique et est-il exploitable ?

## Étude de cas

Prenons l'exemple du cancer du sein, qui nous permettra d'illustrer une situation dans laquelle il est possible de recevoir un résultat qui ne remplit peut-être pas les trois critères. Ce cancer est bien connu pour avoir une composante génétique caractérisée par des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. En réalité, on dénombre plus de deux mille variations des gènes BRCA1 et BRCA2 susceptibles de jouer un rôle pathologique dans le cancer du sein, le cancer des ovaires et d'autres cancers<sup>5</sup>, bien que toutes les mutations du gène BRCA ne soient pas aussi significatives que d'autres<sup>6</sup>. Par ailleurs, des chercheurs ont récemment identifié soixante-douze variations de gènes autres que le BRCA1 et le BRCA2 également associées à un risque accru de cancer du sein<sup>7</sup>.

À noter que certains tests génétiques DTC bien connus ne testent que trois des mutations dites « fondatrices » : l'insertion 5382insC dans le gène BRCA1 et les délétions 185delAG dans le gène BRCA1 et 6174delT dans le gène BRCA2.

En gardant cela à l'esprit, imaginons qu'une personne présente de lourds antécédents familiaux de cancer du sein pouvant justifier des conditions défavorables à des fins d'assurance. En tant que tarificateur ou qu'individu, seriez-

vous pleinement satisfait si un test génétique confirmait que l'absence des trois mutations sélectionnées ci-dessus prouve l'absence de risque accru de cancer du sein à prédisposition génétique ? En tant qu'individu, voudriez-vous une garantie supplémentaire ? Et en tant que tarificateur, en laissant de côté les considérations réglementaires et philosophiques concernant le crédit à accorder à des résultats de tests génétiques négatifs, estimeriez-vous quand même le tarif de la police d'assurance ?

Il est possible que la garantie supplémentaire obtenue à partir de tests DTC négatifs pour des mutations des gènes BRCA soit comparable à un « faux négatif » si le consommateur est positif, sans le savoir, à une variante pathologique non testée. D'autres complications concernant la fiabilité des résultats sont illustrées par une étude qui souligne le fait que 40 % des résultats de tests DTC ont donné de faux positifs<sup>8</sup>, ce qui vient peut-être accentuer l'importance des tests de confirmation cliniques dans ce domaine en pleine expansion.

En tant que tarificateurs, nous savons combien il est important d'être conscient de la sensibilité et de la spécificité des tests ; néanmoins, non seulement ces informations sont difficiles à obtenir dans ce marché non réglementé et à l'évolution rapide, mais la plupart des maladies ne sont pas parfaitement prévisibles, en raison de nombreux facteurs liés à l'environnement et au mode de vie qui entrent également en jeu dans l'expression des gènes.

## Les gènes remplissent le chargeur, mais c'est l'environnement qui presse la détente<sup>9</sup>

Francis Collins

Les chercheurs reconnaissent que la biologie systémique est une science pluridisciplinaire, dont les progrès en technologie du séquençage ont donné naissance à d'autres technologies en « -omique », comme l'épigénomique, la transcriptomique, la microbiomique, et bien d'autres. Au début du dix-septième siècle, Francis Bacon a avancé que sa théorie empirique du principe scientifique « finirait par révéler et mettre au jour les plus grands secrets de

<sup>4</sup> Voir HUNTER, DJ et al., 2008

<sup>5</sup> Voir The University of Utah, BRCA Mutation Database

<sup>6</sup> Voir REBBECK, TR et al., 2015

<sup>7</sup> Voir Breastcancer.org, 2017

<sup>8</sup> Voir TANDY-CONNOR, S. et al., 2018

<sup>9</sup> Voir KRESSER, C., 2016

l'univers »<sup>10</sup>; grâce au volume impressionnant de données que nous commençons à produire à propos de nous, des maladies et de notre environnement, peut-être sommes-nous à deux doigts de réaliser cette prédiction.

## Conclusion

Dans l'ensemble, j'ai tendance à penser que la démocratisation des tests génétiques s'avèrera positive pour l'humanité, puisqu'elle participera certainement à la découverte de médicaments, donnera davantage de voix aux patients et nous rapprochera d'une médecine préventive plutôt que curative. Le décloisonnement entre les tests réalisés à l'initiative du médecin et ceux réalisés à l'initiative du patient nécessite une réflexion approfondie de la part des autorités, des services de santé, des entreprises de fabrication de tests génétiques et des consommateurs. Par ailleurs, cela constitue bien sûr une menace pour nous, assureurs, compte tenu du champ ouvert à l'asymétrie des informations. Il existe un large éventail de tests génétiques, qui vont du séquençage entier du génome aux tests réalisés à des fins non médicales. Néanmoins, même si la génomique s'impose de plus en plus dans le diagnostic et la recherche, les chercheurs reconnaissent que nous ne trouverons pas toutes les réponses dans notre génome. Tout comme il est possible qu'une seule preuve médicale ne reflète qu'une partie du tableau lors d'une tarification, la génomique n'est qu'une pièce du puzzle dans une approche de la maladie pluridisciplinaire et caractérisée par de multiples technologies en « -omique »<sup>11</sup>.

## Contact



### Gareth Matthews

Directeur de la tarification

Tél +353 1 633-8869

gareth.matthews@hannover-re.com

## Bibliographie

- Biography.com Editors, A&E Television Networks. Consulté le 7 septembre 2018 sur : <https://www.biography.com/people/francis-bacon-9194632>
- Breastcancer.org, October 24, 2017; Study Finds 72 New Genetic Mutations Linked To Breast Cancer. Consulté le 3 septembre 2018 sur : <https://www.breastcancer.org/research-news/72-new-genetic-mutations-linked-to-bc-found>
- Genomics Education Programme, January 20, 2017; Reference Genome: Defining Human Difference. Consulté le 16 août 2018 sur : <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/news/item/328-reference-genome-defining-human-difference/>
- HASIN, Y. et al, Genome Biology, May 5, 2017; Multi-Omics Approaches To Disease. Genome Biology 2017 18:83
- HUNTER, DJ et al, NEJM, January 10, 2008; Letting The Genome Out Of The Bottle – Will We Get Our Wish? N Engl J Med 2008; 358:105-107
- KRESSER, C., Why Your Genes Aren't Your Destiny, July 28, 2016. Consulté le 20 septembre 2018 sur : <https://kresser-institute.com/genes-arent-destiny/>
- RAPAPORT, L. Reuters, June 14, 2018; Doctors Have Cost Concerns About Genetic Tests For Disease Risk. Consulté le 28 août 2018 sur : <https://www.reuters.com/article/us-health-genetics-screening/doctors-have-cost-concerns-about-genetic-tests-for-disease-risk-idUSKBN1JA308>
- REBBECK, TR et al, JAMA April 7, 2015: Association of Type and Location of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. JAMA. 2015;313(13):1347-1361
- TANDY-CONNOR, S et al, Nature.com, March 22, 2018; False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2018 sur : <https://www.nature.com/articles/gim201838>
- The University of Utah, BRCA Mutation Database. Consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2018 sur : <http://arup.utah.edu/database/BRCA/index.php>
- TOLEDO, C & SALTSMAN, K, Inside Life Science, June 11, 2012; Genetics By The Numbers. Consulté le 27 août 2018 sur : <https://publications.nigms.nih.gov/insidelifescience/genetics-numbers.html>

---

Suivez-nous sur LinkedIn pour vous tenir au courant en permanence des dernières informations sur la vie et la santé.

---

Les informations contenues dans le présent document ne constituent en aucun cas des conseils professionnels de nature juridique, comptable, fiscale ou autre. Bien que Hannover Rück SE se soit efforcée de présenter dans ce document des informations qu'elle juge fiables, complètes et actualisées, la société n'émet aucune déclaration ou garantie, explicite ou implicite, concernant l'exactitude, le caractère complet ou l'actualité de ces informations. Par conséquent, Hannover Rück SE et ses filiales, administrateurs, dirigeants ou collaborateurs ne seront en aucun cas tenus responsables à l'égard de qui que ce soit concernant toute décision ou mesure prise à la lumière des informations fournies dans ce document ou concernant tous dommages qui y seraient liés.

© Hannover Rück SE. Tous droits réservés. Hannover Re est la marque de service déposée de Hannover Rück SE

---

<sup>10</sup> Voir Biography.com

<sup>11</sup> Voir HASIN, Y et al., 2017