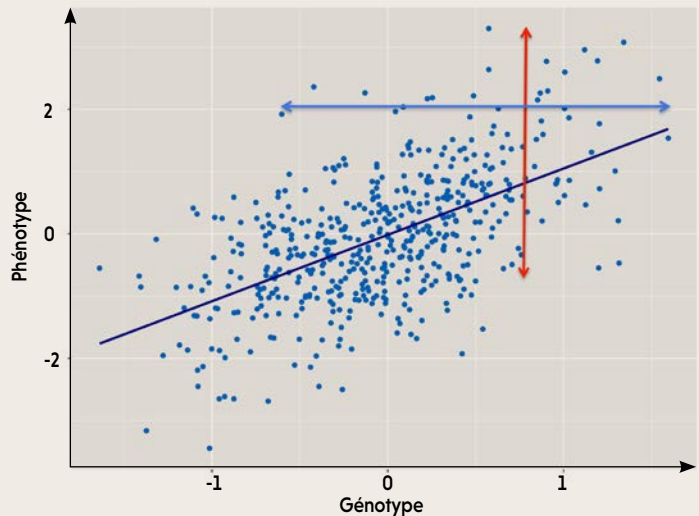


UN DANGER POUR NOS SOCIÉTÉS

Prédire le phénotype d'un individu en fonction de son génotype est pour certains la promesse d'un monde meilleur où la science améliorera les conditions de vie humaines. Cependant, ce progrès pourrait s'accompagner de sombres conséquences. Le graphe ci-contre montre la relation entre le phénotype et le génotype de 500 individus pour un trait virtuel dont l'héritabilité est de 0,30, une valeur généralement trouvée pour des comportements. Les individus (points bleus) se ressemblent parce qu'ils ont des gènes en commun. On peut donc observer une corrélation entre le phénotype et le génotype qui dépend de la force de l'héritabilité. Un programme politique pourrait préconiser le dépistage systématique d'individus à fort potentiel à la naissance et prendre des mesures les concernant. Notez que si l'héritabilité permet de prédire une tendance générale vers l'augmentation de ce trait en fonction du génotype, il est fortement risqué de prendre des mesures au niveau individuel, car la variance autour de cette tendance risquerait d'avoir des conséquences majeures pour des personnes qui ne présentent aucun danger pour la société (variation autour de l'axe rouge). Inversement, des individus de génotypes très variables montreraient de fortes valeurs phénotypiques pour ce trait (variation autour de l'axe bleu clair). Les méthodes les plus sophistiquées de génomique n'y changeront rien. La mauvaise interprétation de l'information donnée par l'héritabilité représente donc un danger pour nos sociétés. L'idée d'un dépistage systématique des individus n'est pas encore d'actualité, mais pour combien de temps ?



> d'effets dont certains sont connus et d'autres représentent les multiples expériences d'un individu au cours de sa vie. Les études sur l'héritabilité nous en apprennent donc autant sur les influences génétiques qu'environnementales.

Il importe d'insister sur le fait que l'héritabilité est une mesure populationnelle qui ne s'applique pas à l'individu. En effet, même pour une héritabilité de 0,30, il serait très risqué de prédire le phénotype d'une personne en fonction de son génotype (voir l'encadré ci-dessus).

Cette faible capacité de prédiction est en grande partie due à un phénomène omniprésent : les interactions entre génotype et environnement. Selon l'environnement où ils se développent, des individus génétiquement identiques peuvent, ou non, montrer des différences comportementales marquées. Nous pouvons tirer deux enseignements de ces résultats.

D'abord, selon l'environnement, les génotypes s'expriment de façon différente, et donc malgré leur ubiquité, les influences génétiques n'empêchent en rien les effets environnementaux d'affecter un trait.

Ensuite, l'héritabilité d'un trait dépend de l'environnement dans lequel il se développe. Ces résultats montrent clairement que gènes et environnement jouent un rôle important pour expliquer les différences entre individus. À la lumière de ces connaissances, la pertinence de politiques sociales visant, en influant sur l'environnement, à augmenter l'égalité de tous devant l'éducation, la santé ou la justice est donc toujours de mise.

Opposer l'inné à l'acquis est un reliquat d'une vision dépassée de la génétique et du

développement. C'est faire fi de la riche interaction entre les différents effets sur le comportement. La construction du phénotype est un processus complexe nécessitant une suite d'interactions des gènes entre eux ainsi que des gènes avec l'environnement au cours de l'ontogenèse.

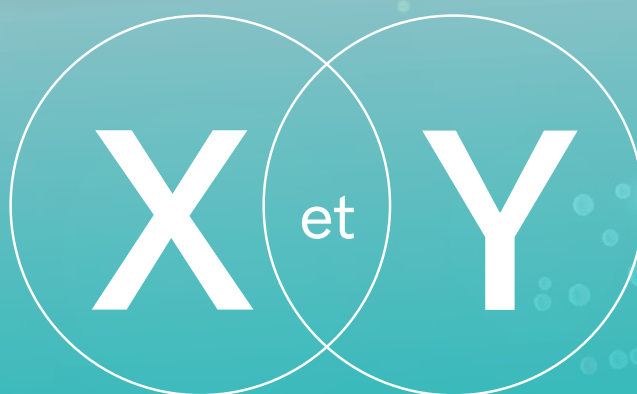
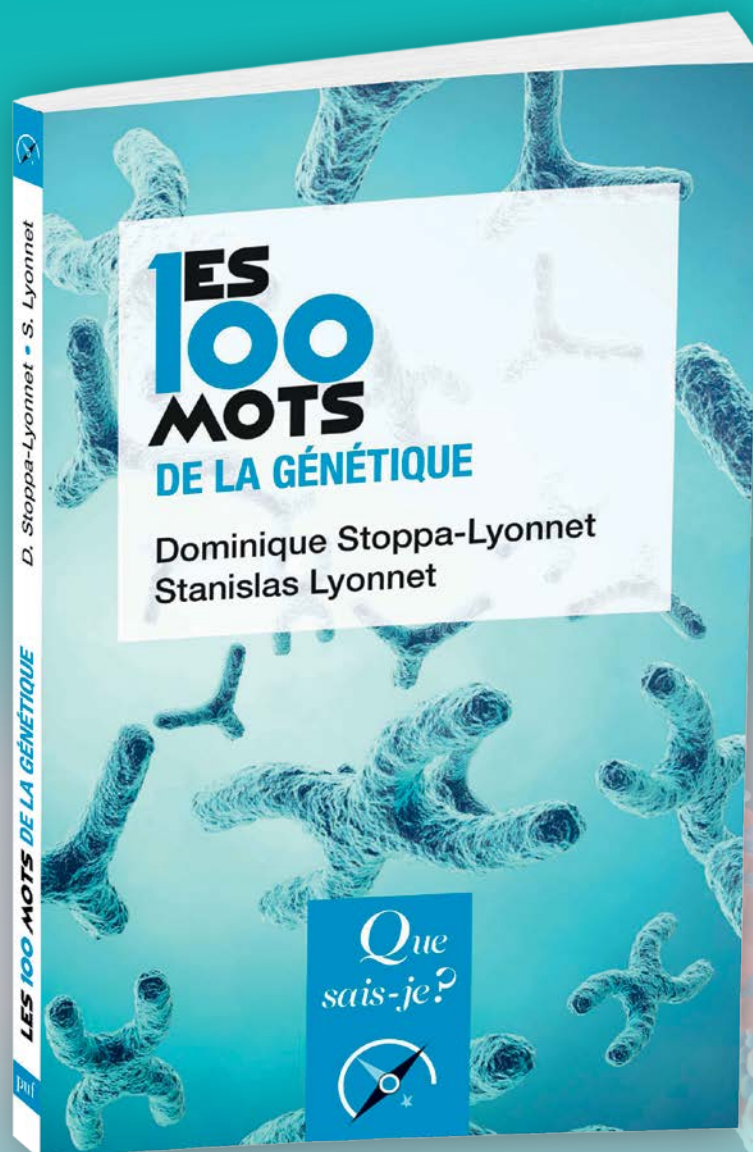
UNE VISION DÉPASSÉE

Les gènes en sont une composante inextricable. Il est donc irréaliste de considérer un processus de développement sans l'intervention d'une information (génétique) qui a été transmise de génération en génération depuis des millions d'années et façonnée par la sélection. Nier l'effet des gènes nous renvoie à la notion de génération spontanée. Pour autant, accepter qu'une part des différences individuelles soit liée à des différences génétiques ne revient pas à accepter la fatalité et à nier l'existence d'effets environnementaux. Au contraire, il s'agit d'intégrer l'environnement dans un modèle plus réaliste de la diversité des réponses individuelles possibles aux effets environnementaux.

Il est donc temps d'oublier la dichotomie entre inné et acquis et d'embrasser l'idée d'interactions entre gènes et environnement conduisant au développement individuel. Les exemples sur les interactions gènes-environnement montrent clairement que si les différences individuelles impliquent des effets génétiques, ceux-ci n'ont que très rarement un contrôle absolu sur le développement et qu'une grande part de ce que nous sommes provient de nos expériences. Rien n'est donc inéluctable, et c'est rassurant. ■

BIBLIOGRAPHIE

- L.-A. GIRALDEAU, *Dans l'œil du pigeon*, Le Pommier, 2016.
- R. PLOMIN ET AL., Top 10 replicated findings from behavioral genetics, *Perspectives on Psychological Science*, vol. 11(1), pp. 3-23, 2016.
- D. GOLDHABER, *The nature-nurture debate : bridging the gap*, Cambridge University Press, 2012.
- J. J. BOLHUIS, Development of behavior, in J. J. BOLHUIS et L.-A. GIRALDEAU (dir), *The Behavior of Animals: Mechanisms, Function, and Evolution*, Blackwell Publishing, 2005.
- D. STIRLING ET AL., Selection, structure and the heritability of behaviour, *J. of Evol. Biology*, vol. 15(2), pp. 277-289, 2002.



de A à Z

*Que
sais-je?*

LES AUTEURS



CATHERINE BOURGAIN est généticienne à l'Inserm et directrice du Cermes3, à Paris.



AUDREY SABBAGH est généticienne des populations à l'université Paris Descartes.



MAURO TURRINI est sociologue à l'université de Nantes.

L'ESSENTIEL

- Avec l'avènement du séquençage massif du génome, nombre d'entreprises proposent à tout un chacun de déterminer ses origines.
- Elle dépend notamment des bases de données auxquelles on compare le génome et des parties du génome que l'on examine.
- Toutefois, si lire la séquence d'un génome humain ne pose pas de difficulté, son interprétation reste très complexe.

L'ADN, un livre ouvert sur vos origines ?

Crachez dans un tube, envoyez-le au laboratoire, et vous saurez tout de votre famille, de vos ancêtres, de la région d'où vous venez... Ces tests sont-ils crédibles ? Jusqu'où le génome récapitule-t-il la généalogie ?

E

n 2010, sans hésiter, Joe Pickrell, un jeune généticien américain, rend publiques les analyses de son génome par la société 23andMe. Il sait que ses données ne révèlent rien de surprenant. Aucun risque particulier de développer une maladie grave n'est signalé. L'analyse génétique confirme qu'il a bien les yeux bleus et que ses ancêtres viennent du

nord de l'Europe. Toutefois, dans les heures qui suivent, Dieneke Pontikos, un autre généticien analyse les mêmes données avec un logiciel de sa conception pour reconstituer les origines des personnes. Conclusion: si 80% des ancêtres de Joe Pickrell viennent bien du nord de l'Europe... 20% sont juifs ashkénazes.

Surpris, ce dernier essaye de comprendre pourquoi le logiciel de Dieneke Pontikos se trompe. Mais une discussion avec sa famille lui apprend que l'erreur vient de son côté. Un de ses arrière-grands-parents, arrivé aux États-Unis au début du xx^e siècle, était bien un juif ashkénaze.

Cette histoire annonçait une longue série d'expériences vécues par des utilisateurs de tests génétiques en accès libre sur internet, qu'il s'agisse de la recherche d'un père biologique ou de la découverte fortuite d'une fausse



paternité, ou encore d'un échange de bébés à la naissance. De fait, en quelques années, le marché de ce type de tests génétiques a explosé et s'est transformé en phénomène de société.

L'ADN SUPPORT DE L'IDENTITÉ ?

Toutefois, ce succès grandissant a suscité nombre d'interrogations et d'inquiétudes. Par quelle magie moderne ces tests nous révèlent-ils des informations si précieuses sur nos proches et lointains ancêtres ? L'analyse des informations contenues dans notre ADN permet-elle réellement d'inférer de façon précise et fiable nos origines ethniques et géographiques ? Existe-t-il vraiment un marqueur génétique de l'ethnie ? L'ADN peut-il définir notre identité ? Bref, dans quelle mesure peut-on faire confiance aux tests génétiques en accès libre ?

En 2018, la Société internationale de généalogie génétique (Isogg) a recensé trente-neuf entreprises dans le monde qui fournissent des tests génétiques d'ancestralité directement aux consommateurs. Si la grande majorité d'entre elles sont localisées sur le territoire nord-américain, un nombre croissant d'entreprises fleurissent en Europe et au Moyen-Orient, et certaines commencent à s'implanter en Asie et en Amérique du Sud.

La vente de ces tests a décollé en 2013 et connaît une croissance exponentielle depuis 2016. En avril 2018, plus de 15 millions de personnes avaient déjà envoyé leurs échantillons d'ADN pour analyse, soit 15 fois plus qu'en 2013, selon la généalogiste américaine Leah Larkin, autrice du blog *The DNA Geek*, qui a rassemblé les données de cinq entreprises phares du secteur, AncestryDNA, 23andMe, >

► MyHeritage, GEDmatch et Family Tree DNA. Stimulé par une publicité omniprésente, l'engouement semble ne pas faiblir. Si la vente de ces tests poursuit sa croissance exponentielle, 100 millions de personnes pourraient y avoir fait appel d'ici à 2021, voire plus avec la prolifération des spots publicitaires et la diminution des coûts de génotypage de l'ADN.

EN QUÊTE DE RACINES

L'offre résonne particulièrement aux États-Unis, jeune nation transformée par des vagues de migrations successives, où nombre de citoyens ne connaissent pas bien leur histoire familiale. Les Afro-Américains en quête de leurs lointaines racines africaines sont les premiers à recourir à leurs services. Pour Henry Louis Gates, historien à l'université Harvard, ces analyses génétiques permettent aux Afro-Américains de renverser symboliquement les stigmates de l'esclavage et de la traite transatlantique en renouant avec leur patrimoine africain. Une démarche popularisée par de nombreuses stars afro-américaines et la série télévisée *Finding Your Roots*, diffusée sur la chaîne publique PBS depuis 2012, qui conduit le téléspectateur à la recherche des racines de célébrités. Ce sont ainsi les héritages génétiques de l'animatrice Oprah Winfrey, de l'actrice Whoopi Goldberg, du cinéaste Spike Lee, du producteur de musique Quincy Jones ou encore des époux Obama qui ont été révélés au grand public.

Un fructueux business pour les entreprises proposant les tests, qui n'hésitent pas à se diversifier dans le tourisme, comme en témoigne ce partenariat d'une agence de voyage avec AncestryDNA pour la conception de voyages sur mesure dans les «pays d'origine» selon des résultats des tests ADN. Ou ce grand jeu-concours, coorganisé encore par AncestryDNA, qui offre un voyage dans le pays «de ses racines» au participant qui aura envoyé la meilleure vidéo le montrant en train de découvrir ses résultats de test ADN. Plus surprenant encore, ce récent partenariat établi avec Spotify, l'une des plateformes de streaming les plus utilisées, qui propose de générer des playlists personnalisées en fonction des résultats des tests ADN, sous le slogan accrocheur «Découvrez votre ADN musical».

En France, cette génomique dite récréationnelle est interdite. Avoir recours à ces tests en libre accès sur internet est passible de 3750 euros d'amende. Notre pays semble pourtant ne pas échapper totalement à cet engouement pour la généalogie génétique. «Chaque année, 100000 Français contourneraient la loi en achetant ces tests aux États-Unis, en Grande-Bretagne ou en Suisse», souligne le journaliste et généalogiste Guillaume de Morant dans une pétition qu'il a lancée en 2017 pour réclamer la légalisation des tests ADN généalogiques en France.

La France a-t-elle des raisons de restreindre la génomique récréationnelle? Les premières mises en garde sont apparues à la fin des années 2000. Les tests génétiques en accès libre sur internet avaient vu le jour en 2002, aux États-Unis. En ce début de xxi^e siècle, les prix étaient encore prohibitifs. Le séquençage du premier génome humain venait d'être publié et son coût total était estimé à 3,8 milliards d'euros. Il était néanmoins possible de caractériser des endroits précis du génome, connus pour être très variables

**Chaque année,
100000 Français
contourneraient
la loi en achetant
des tests génétiques
à l'étranger**

d'une personne à l'autre: soit des régions ponctuelles, les SNP, soit des régions plus étendues, les microsatellites (*voir l'encadré page ci-contre*).

Chacun de ces «marqueurs génétiques» existe en plusieurs versions nommées allèles, et tout individu présente deux allèles pour chaque marqueur: un reçu de la mère et l'autre du père. Or, pour tester la paternité, il suffit de comparer chez deux personnes (un enfant et un père potentiel) une dizaine de microsatellites répartis de façon aléatoire sur le génome. Si, pour tous les marqueurs comparés, l'enfant présente un allèle également retrouvé chez le père potentiel, la paternité est extrêmement probable. De même, quelques marqueurs situés sur le chromosome Y ou sur l'ADN dit «mitochondrial», renseignent sur l'origine pour certains ancêtres (*voir l'encadré page 25*). Enfin, en considérant des marqueurs dans un gène bien choisi, il est possible de calculer un risque de développer une maladie, comme le diabète (*voir La crédibilité limitée des tests de santé, par C. Bourgain, page 28*). Ces pratiques restaient toutefois relativement marginales et

CES VARIATIONS QUI NOUS DISTINGUENT

Les tests génétiques reposent sur l'étude de la variation génétique entre individus, ou polymorphisme. Ce terme traduit le fait que tous les individus d'une même espèce ne sont pas identiques génétiquement : à certains endroits du génome, ils présentent différentes versions d'une même séquence, nommées allèles. Les endroits variables sont nombreux, mais très ciblés : un génome humain compte plusieurs millions d'endroits variables, mais deux génomes humains tirés au hasard ne diffèrent qu'au niveau de 0,1 % de leur séquence d'ADN. La forme la plus commune de variation de séquence entre deux individus est le polymorphisme touchant un seul nucléotide (les nucléotides sont les constituants de l'ADN ou SNP (pour *single-nucleotide polymorphism*). Si quatre états alléliques sont théoriquement possibles à une position donnée (l'ADN n'est constitué que de quatre nucléotides distincts, notés A, T, G, C et assemblés en une longue chaîne), seuls

deux allèles sont observés pour la grande majorité des SNP. Les SNP sont stables, abondants et distribués uniformément dans tout le génome. L'une des méthodes les plus performantes actuellement pour mettre en évidence un polymorphisme SNP est l'usage des puces à ADN : sur une lame, on fixe des centaines de milliers de fragments d'ADN complémentaires des régions à SNP et l'on regarde à quelles versions de ces fragments l'ADN testé se lie.

Un autre marqueur moléculaire très utilisé est le microsatellite. Il est constitué d'une répétition continue d'un motif court (de 1 à 4 nucléotides le plus souvent). Le nombre variable de répétitions du motif détermine les différents allèles du marqueur. Moins abondant dans le génome que le SNP, le microsatellite présente cependant l'avantage d'être plus informatif du fait de son multi-allélisme : un même marqueur peut avoir plusieurs dizaines d'allèles.

D'un individu à l'autre, le génome varie en des endroits très ciblés, comme les SNP (variations d'un seul nucléotide) ou les microsatellites (répétitions d'un motif court).

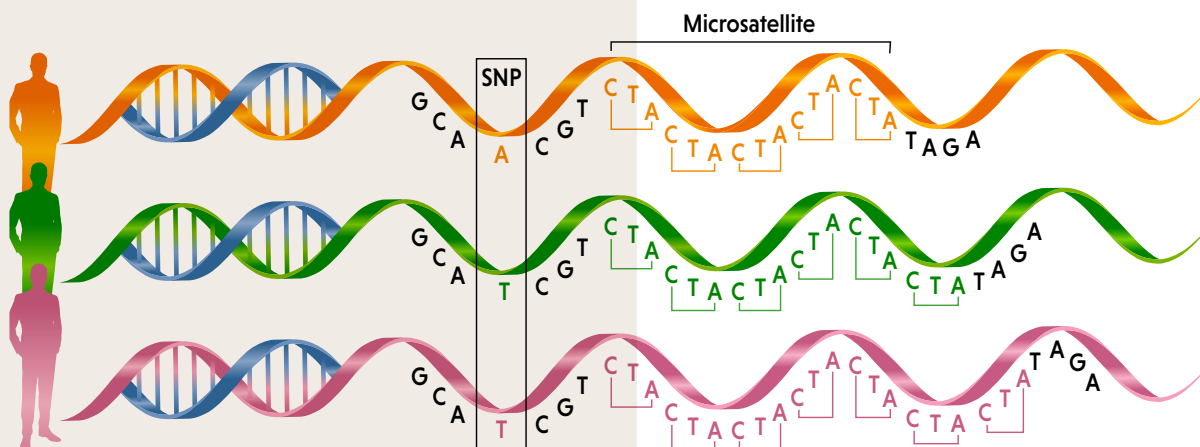
peu médiatisées. Mais en 2007, l'entrée sur le marché d'entreprises analysant l'ADN de façon beaucoup plus systématique a changé la donne.

POUR UNE POIGNÉE DE DOLLARS

«Genetics just got personal» : avec ce slogan, la société 23andMe s'est alors mise à vendre, pour 1000 dollars, un service fondé sur la caractérisation de plusieurs milliers de SNP répartis sur tout l'ADN. Les deux autres sociétés qui s'étaient lancées à la même époque n'étaient pas en reste. Quand l'islandaise DecodeMe affirmait : «C'est mon code», l'américaine Navigenics plaissait pour : «Mes gènes, ma santé, ma vie, mon guide». Ces masses de données génétiques étaient ensuite transformées en informations personnalisées portant sur la santé ou sur les origines.

Les sociétés 23andMe et DecodeMe ont aussi proposé aux utilisateurs de comparer leurs marqueurs génétiques avec ceux d'autres utilisateurs du service, de façon à détecter d'éventuels parents biologiques plus ou moins éloignés. En effet, la nouvelle quantité d'information génétique disponible permettait désormais de détecter des cousins au deuxième, voire parfois au troisième degré. Pour faire parler d'elle, la société 23andMe a même proposé à des célébrités de se soumettre au test, et a offert la possibilité d'obtenir le pourcentage d'ADN que l'on partage avec elles.

Cette attention médiatique nouvelle tenait aussi aux nombreuses fées qui se sont alors penchées sur le berceau de ces entreprises pionnières. On y trouve de nouveaux investisseurs comme Google, mais aussi des fonds de capital-risque. On y trouve également des personnalités scientifiques de premier plan qui acceptent d'entrer dans les conseils scientifiques des sociétés ou qui affichent publiquement leur soutien. Ainsi, au sommet économique mondial de Davos en 2007, Francis Collins, alors directeur des Instituts américains de la santé et ancien leader



DU TEST GÉNÉTIQUE AUX ORIGINES ETHNIQUES

Si les entreprises comme 23andMe vantent la simplicité de leurs tests génétiques portant sur les origines ethniques, l'analyse de ces tests est autrement plus complexe. La méthode consiste à examiner des centaines de milliers d'endroits variables du génome (des marqueurs SNP). L'opération revient ensuite, pour chaque segment du génome de l'individu, à rechercher la population humaine dans laquelle le profil de variation que présente l'individu est le plus fréquent. En considérant l'un après l'autre tous les segments du génome, des modèles statistiques permettent de sélectionner les populations les plus informatives pour reconstruire l'ADN entier de l'individu, comme si l'on reconstruisait un puzzle en prenant dans chaque population existante ce qui ressemble le plus à chaque pièce originale du puzzle. Ces modèles permettent ainsi de déterminer les proportions de chaque population qui optimisent la reconstruction. Ces proportions sont ensuite interprétées comme des probabilités d'origine de l'ADN de l'individu. Ainsi, une personne verra l'origine de ses gènes localisée par exemple à 45 % en Angleterre, 31 % en Irlande-Écosse, 18 % dans la péninsule ibérique et 6 % en Inde, avec parfois un degré de précision étonnant : « Vous avez 0,2 % d'origine sicilienne »...

► du projet *Génome humain*, est-il venu en personne encourager les deux fondatrices de 23andMe, Anne Wojcicki et Linda Avey.

LA COURSE AUX DONNÉES

Sous les feux des projecteurs, les tests génétiques destinés à la recherche des origines ont vite montré des limites. Elles n'ont cependant conduit à aucune critique ou interdiction par la FDA (l'agence américaine qui régleme l'accès au marché des produits alimentaires et des médicaments), dont le périmètre n'inclut pas les services génétiques portant sur les origines. Comme pour les tests génétiques de santé, ce n'est pas l'ADN entier qui est analysé, mais des centaines de milliers de marqueurs SNP. Les allèles identifiés chez l'individu testé sont ensuite comparés à la fréquence de ces mêmes allèles dans plusieurs populations vivant dans diverses régions du monde (voir l'encadré ci-dessus).

Pour constituer une telle base de référence, les laboratoires de généalogie génétique utilisent les données publiques des grands projets

de recherche internationaux explorant la diversité génétique de notre espèce tels que le projet HGDP (*Human genome diversity project*), comptant 1000 individus issus de 51 populations, le projet *Hapmap* (1200 personnes de 11 populations) ou le projet *1000 Genomes* (2500 individus de 26 populations).

En outre, les laboratoires enrichissent leur base de référence avec les données génétiques collectées directement auprès de leurs clients (80 % des utilisateurs de 23andMe autorisent le partage de leurs données, selon l'entreprise) ou auprès des clients des laboratoires concurrents. En témoigne le grand projet de collecte *One family one world*, lancé en 2017 par la société britannique LivingDNA, qui encourage toute personne ayant déjà réalisé un test génétique à télécharger ses données brutes sur sa plateforme afin de constituer le plus large panel possible d'origines mondiales.

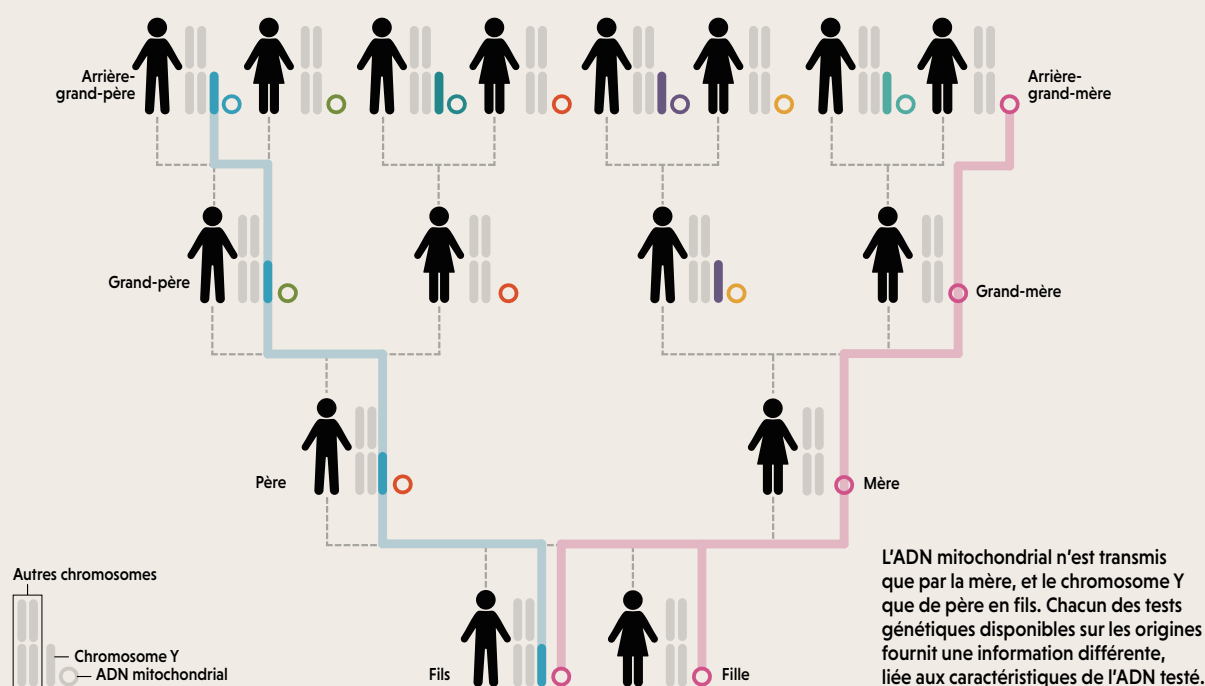
Enfin, certains laboratoires vont chercher directement sur place les échantillons d'ADN d'intérêt pour répondre à leurs problématiques spécifiques. C'est le cas de la société African Ancestry, spécialisée dans les origines africaines des Afro-Américains, qui dispose, dans sa base privée, de données sur plus de 200 populations ou ethnies vivant actuellement en Afrique. Certains laboratoires offrent d'ailleurs des kits gratuits aux individus dont les quatre grands-parents sont nés dans des régions sous-représentées dans leur base.

Ici se situe la première limite des analyses proposées : la précision et la fiabilité des résultats obtenus dépendent largement de la qualité et de la taille de la base de référence. Or, loin d'être exhaustives, ces bases ne contiennent qu'un nombre limité d'échantillons de personnes contemporaines, regroupées de façon arbitraire en ensembles géographiques ou ethniques sous le nom de « populations ». De fait, le sens exact de ces « populations » varie d'un laboratoire à l'autre selon les critères utilisés pour les définir (nationalité, langue, territoire, religion, histoire). En 2008 déjà, la Société américaine de génétique humaine considérait que même les meilleures bases de données actuelles ne représentaient qu'un échantillonnage médiocre de la diversité génétique humaine mondiale.

Aujourd'hui, les bases ont certes grossi, mais restent très insuffisantes. Ainsi, une jeune femme née au Vietnam et adoptée à l'âge de 1 mois qui souhaiterait connaître les ethnies dont elle pourrait être issue ne trouverait pas de réponse satisfaisante à ses interrogations, le panel le plus complet à l'heure actuelle ne distinguant qu'une seule origine pour le Vietnam sur la cinquantaine d'ethnies recensées dans ce pays. S'il paraît possible d'attribuer le génome d'une personne à un continent particulier avec une bonne probabilité statistique, tout résultat plus précis doit être considéré avec prudence. ►

TESTS GÉNÉTIQUES, MODE D'EMPLOI

L'histoire commence toujours de la même façon : un échantillon de salive prélevé soit en tamponnant l'intérieur de sa joue, soit en crachant dans un tube, à renvoyer au laboratoire qui avait fourni le kit de prélèvement. Puis l'entreprise explore environ 700 000 variations ponctuelles (SNP) de notre génome par une technique de génotypage à haut débit utilisant des puces à ADN, moins précise que le séquençage complet, mais moins chère et plus facile à utiliser. Certaines variations offrent des informations spécifiques sur la prédisposition à diverses maladies ou sur une multitude de caractéristiques physiologiques (couleur des cheveux, tolérance à la caféine, sensibilité au goût amer...) – informations révélées aux consommateurs qui ont souscrit aux options « santé » ou « traits » proposées par certaines sociétés. La majorité des autres variations sont utilisées à des fins de généalogie génétique. Trois principaux types de tests d'origine sont disponibles, chacun apportant une information différente.



LE TEST AUTOSOMAL

Très majoritaire, il consiste à analyser les variations génétiques situées sur les 22 paires de chromosomes non sexuels présents dans le noyau de nos cellules et transmis par nos parents. L'analyse d'un sous-ensemble de variations judicieusement sélectionnées, incluant notamment des marqueurs nommés AIM (*ancestry informative markers*), permet d'inférer l'origine biogéographique d'un individu, c'est-à-dire de fournir une estimation de ses régions d'origine. Ces AIM sont des SNP qui se caractérisent par de fortes variations de fréquence entre populations appartenant à différents groupes géographiques ou ethniques et ont par conséquent un fort pouvoir discriminant pour différencier ces groupes. Avec ce test, on est ainsi capable de remonter jusqu'à la huitième génération, soit environ 200 ans. On l'utilise aussi pour rechercher des cousins génétiques dans les bases de données ou estimer le pourcentage d'ADN provenant de l'homme de Néandertal.

LE TEST DE L'ADN MITOCHONDRIAL

Il se focalise sur les variations du génome mitochondrial, dont la transmission se fait quasi exclusivement par la mère. Distinct du génome contenu dans le noyau, ce petit segment circulaire d'ADN se situe dans les mitochondries, petits organites présents dans le cytoplasme de nos cellules. Cet ADN se transmet inchangé de mère en fille, à de rares mutations près que l'on utilise pour définir des groupes d'individus portant les mêmes mutations. Le test permet ainsi de déterminer le groupe d'origine de la lignée maternelle. Certaines entreprises proposent des tests plus spécifiques en procédant à un séquençage des régions hypervariables de l'ADN mitochondrial, particulièrement informatives, ou à un séquençage complet de la molécule. Si ce test permet de remonter 20 à 100 générations (500 à 2 500 ans), il ne donne accès qu'à un seul ancêtre maternel sur le million d'ancêtres possibles d'un individu 20 générations plus tôt (en l'absence de consanguinité).

LE TEST DU CHROMOSOME Y

Il n'est accessible qu'aux hommes puisque seuls ces derniers ont un chromosome Y. Contrairement aux chromosomes non sexuels, la majorité (95 %) de l'ADN de ce chromosome ne subit pas de recombinaison (pas d'échange avec le chromosome homologue) lors de la formation des spermatozoïdes, aussi les mutations apparaissant sur cette molécule sont-elles transmises de père en fils. Quelques centaines de mutations ponctuelles du chromosome Y sont utilisées pour définir des groupes de mutations associés à différentes lignées masculines. Le test permet d'identifier le groupe d'origine de la lignée paternelle d'un individu, mais ne donne accès qu'à un seul de ses ancêtres (le père du père du père, etc.). Une femme peut demander à un membre masculin de sa famille de se faire tester (frère ou père) pour obtenir ces résultats.

➤ Ce manque de fiabilité transparaît dans les divergences de résultats obtenus pour un même ADN envoyé à différents laboratoires. En plus de différer d'un laboratoire à l'autre, les résultats des tests sont susceptibles d'évoluer avec le temps au fur et à mesure de l'ajout d'échantillons d'ADN dans les bases de données de référence. C'est avec ce message qu'AncestryDNA a informé ses clients en septembre 2018 d'une importante mise à jour de sa base: «Votre ADN ne change pas, mais nous avons maintenant 13000 échantillons de référence supplémentaires et une nouvelle science puissante pour vous donner de meilleurs résultats d'appartenance ethnique.»

De quoi perturber un néophyte qui peut ne pas comprendre pourquoi certaines origines apparaissent ou disparaissent de son rapport ethnique, même si la plupart des utilisateurs semblent accueillir favorablement cette plus grande précision dans leurs résultats. «Je savais que j'avais une ascendance irlandaise, je me demandais pourquoi elle n'apparaissait pas dans le rapport précédent», commente Katy Jean, une Canadienne qui a vu l'analyse de son ADN évoluer avec la base de données d'AncestryDNA.

Un autre facteur pouvant expliquer les divergences de résultats entre laboratoires vient des différences dans les portions de génome examinées pour inférer l'origine biogéographique d'un individu: chaque entreprise utilise son propre panel privé de variations génétiques spécifiques, incluant notamment des marqueurs nommés

AIM (*ancestry informative markers*). Les probabilités d'attribution d'origines, tout comme leur précision, dépendent de la quantité et de l'informativité des marqueurs sélectionnés.

Ces informations restent inaccessibles aux chercheurs du milieu académique, rendant impossible toute validation scientifique des conclusions fournies par ces tests. Faute de contrôles suffisants pour assurer la qualité des informations vendues, les témoignages faisant état de résultats aberrants fleurissent, comme celui de ces vraies jumelles canadiennes qui ont reçu des compositions ethniques différentes après envoi de leur ADN à la même entreprise, malgré une similarité à 99,6% des données ADN brutes utilisées pour les générer (*voir ci-contre*). Ou celui de Nade, qui rapportait le 19 janvier 2019 qu'elle et son mari avaient respectivement 7,6% et 0% d'origine irlandaise-écossaise-galloise, alors que leur fille en avait 26,5%.

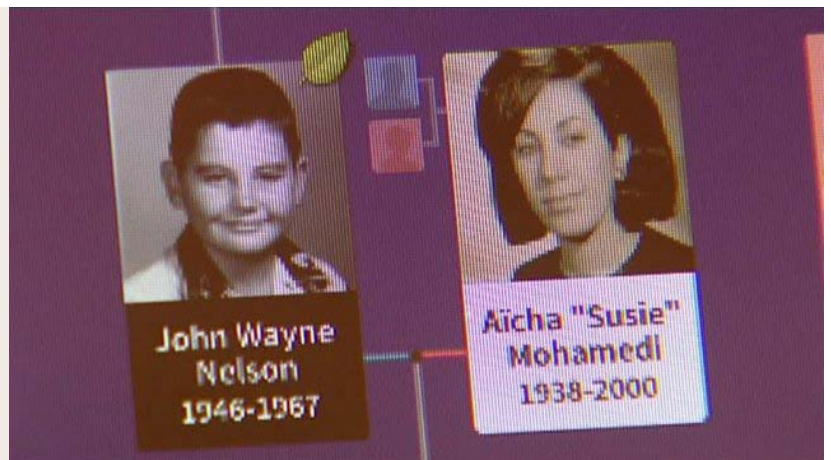
DES ANCÊTRES ACTUELS...

Enfin, l'utilisation de populations contemporaines, et non ancestrales, pour la comparaison avec les ADN individuels testés ne fait qu'ajouter à la complexité d'interprétation des résultats. Ces tests abusivement appelés d'«origine» ou d'«ancestralité» ne nous révèlent pas d'où vient notre ADN dans le passé, mais dans quelle mesure il ressemble aux ADN présents aujourd'hui sur la planète. Avec l'évolution rapide des frontières et les migrations massives de populations de ces



DES TESTS DE PATERNITÉ FIABLES

Afin de répondre à la demande croissante de tests de paternité, plus de la moitié des entreprises vendant des tests génétiques d'origine proposent également des kits spécifiques permettant d'établir génétiquement un lien de filiation entre un enfant et son père présumé à partir d'échantillons buccaux. Ces tests génétiques de paternité donnent des résultats d'autant plus fiables que le nombre de marqueurs génétiques étudiés est grand (entre 15 et 21 marqueurs microsatellites pour les kits standards). Les laboratoires accrédités respectant les normes internationales de test fournissent une probabilité allant jusqu'à 99,999% dans le cas d'un résultat positif (paternité confirmée) et 0% dans le cas contraire (paternité exclue). En France, où le recours à un test de paternité n'est autorisé que dans le cadre d'une procédure judiciaire, les résultats de tels tests d'initiative personnelle ne sont pas exploitables officiellement et ne peuvent être considérés comme preuve légitime devant un tribunal. L'utilisateur risque de plus d'être poursuivi et cité devant le tribunal correctionnel, où il encourt



jusqu'à un an de prison et 15 000 euros d'amende. Cela ne décourage pas pour autant les amateurs: on estime à plus de 20 000 le nombre de tests génétiques de paternité réalisés chaque année par des ressortissants français auprès de laboratoires étrangers en dehors de tout cadre légal, alors que la justice française n'ordonne chaque année que 3 000 expertises génétiques pour la recherche ou la contestation de paternité. Ces tests de filiation se déclinent aussi en tests de maternité, de fraternité ou de grand-parentalité. On utilise d'ailleurs ces derniers pour déterminer la paternité en l'absence du père naturel de l'enfant.

En 2016, Nordine Mohamedi, né sous X cinquante ans plus tôt puis reconnu par sa mère Aïcha, pensait qu'il ne retrouverait jamais son père, un soldat américain nommé John Wayne Nelson, quand ses proches lui ont offert un test ADN à Londres, chez AncestryDNA. La base de données l'a relié à une jeune Texane, dont l'oncle se nommait John Wayne Nelson.



Les vrais jumeaux ont-ils le même génome et les mêmes ancêtres ? Le cas des jumelles monozygotes canadiennes Charlsie et Carly Agro (ce ne sont pas celles représentées sur la photo) permet d'en douter. En 2018, elles ont indépendamment effectué les tests de cinq entreprises de généalogie génétique. Malgré 99,6 % des SNP étudiés retrouvés identiques chez les jumelles (confirmant, s'il était besoin, leur gémellité), ces entreprises ont obtenu de curieuses différences ethniques. Par exemple, selon l'une, Charlsie a 2,6 % d'origines franco-allemandes, absentes chez Carly. Les résultats variaient aussi d'une entreprise à l'autre.

constitue une aubaine pour les personnes adoptées, nées sous X ou conçues à partir de dons de sperme, et peut leur permettre de retrouver leurs parents biologiques, il arrive qu'elle conduise à des révélations inattendues quand le test est réalisé « en famille ». Un individu peut ainsi découvrir que son frère n'est qu'un demi-frère (avec parfois en bonus pour le père la révélation de l'infidélité de son épouse), ou que sa sœur beaucoup plus âgée est en fait sa mère.

LES DANGERS DE LA PATERNITÉ

En mars 2017, une étude de Nathalie Moray, de l'université catholique de Louvain, et de ses collègues, révélait que peu d'entreprises parmi les 43 étudiées mettaient en garde le consommateur de la possibilité de découvrir involontairement une « paternité mal attribuée », malgré les conséquences pour les mineurs et les adultes impliqués. La Toile regorge d'histoires d'infidélité et d'autres secrets de famille révélés à la suite de l'utilisation de ces tests. Des groupes d'aide se forment pour combler le manque de soutien psychologique dont souffrent les personnes victimes de ces révélations, comme le groupe Facebook NPE Friends Fellowship, où NPE signifie *not parent expected*, qui rassemble aujourd'hui plus de 2 500 personnes, deux ans après sa fondation.

Enfin, au-delà de ces découvertes fortuites, les tests d'origine peuvent être volontairement détournés pour confirmer ou infirmer des liens de parenté, notamment de paternité, et parfois sans que l'un des principaux intéressés en soit informé. Or les tests de paternité sont particulièrement fiables (voir l'encadré page ci-contre).

Face à tous ces écueils, autoriser le recours aux usages « récréatifs » de l'ADN requerrait de disposer des moyens nécessaires pour contrôler que les interdictions en vigueur dans notre pays – interdiction de la discrimination sur la base de caractéristiques génétiques, en particulier pour les employeurs et les assurances – soient effectivement respectées. L'équilibre entre lien biologique et lien social, qui sous-tend notre droit de la famille, pourrait se voir fragilisé par la tendance à faire primer la « vérité biologique ». ■

derniers siècles, il est difficile de connaître les localisations passées des populations actuelles, et davantage encore d'inférer ce qu'étaient autrefois leurs stocks génétiques.

Les résultats, imprécis et partiels, ne sont donc à considérer qu'à titre indicatif et doivent être confrontés aux données issues de recherches généalogiques classiques. « Le généalogiste génétique n'a plus qu'à se replonger dans les livres d'histoire pour retrouver les connexions entre ancêtres, origines géographiques de l'époque et liens génétiques possibles avec les populations », conclut Nathalie Jovanovic-Floricourt, sur le site genealogie-genetique.fr (dont elle est l'autrice, de même que du livre à succès *L'ADN, un outil généalogique*, en rupture de stock deux semaines après sa parution en mars 2018).

Par ailleurs, si l'achat d'un test génétique d'origine peut apparaître au premier abord comme une distraction innocente sans conséquence grave pour le consommateur, il expose les personnes à une multitude de risques peu apparents. Au-delà du simple gaspillage d'argent du fait de l'imprécision ou de l'inexactitude des résultats obtenus, ces tests constituent parfois une menace sérieuse pour la vie privée des consommateurs, souvent insuffisamment préparés à ce qui peut bouleverser leur identité et leur histoire personnelle. Certaines entreprises offrent en effet un service facultatif proposant à ses utilisateurs de rechercher, dans leur base privée de données, d'autres usagers qui leur sont génétiquement similaires, et de préciser pour chacun leur degré de parenté. Si cette recherche

BIBLIOGRAPHIE

N. JOVANOVIC-FLORICOURT, *L'ADN, un outil généalogique*, Archives & Culture, 2019.

P. DARLU, *Origines: l'ADN a-t-il réponse à tout?*, Le Pommier, 2016.

B. JORDAN, *L'Humanité au pluriel*, Le Seuil, 2008.

L'ESSENTIEL

- Plusieurs entreprises proposent de déterminer les risques de développer telle ou telle maladie.
- Cependant, ces tests sont souvent pratiqués sans encadrement par des professionnels de la santé.
- En outre, ces tests ne tiennent pas compte de la complexité de

certaines maladies pour lesquelles des facteurs environnementaux interviennent.

- Les bases de données privées constituées par les entreprises du secteur représentent pour elles une mine d'or.
- En France, l'encadrement de ces tests liés à la santé est plus rigoureux.

LES AUTEURS



CATHERINE BOURGAIN est généticienne à l'Inserm et directrice du Cermes3, à Paris.



AUDREY SABBAGH est généticienne des populations à l'université Paris Descartes.



MAURO TURRINI est sociologue à l'université de Nantes.

La crédibilité limitée des tests de santé

Les tests génétiques liés à la santé sont en plein essor. Ils promettent de révéler les risques de développer telle ou telle maladie. Quelle foi leur accorder ?

E

n mai 2013, l'actrice américaine Angelina Jolie a annoncé avoir subi une double mastectomie préventive à la suite du décès précoce de sa mère par cancer et de la détection dans son génome d'une mutation du gène *BRCA1*. Son risque de développer un cancer du sein s'élevait à 87%. Par cette annonce, la star a incité nombre de femmes dans le monde à effectuer un dépistage similaire. Aux États-Unis, où le recours à ce test est beaucoup moins encadré par les professionnels experts qu'en France du fait de son accès libre, la presse se fait

régulièrement écho de femmes qui, comme la jeune Elisha Cooke-Moore en 2016, ont choisi de se faire retirer les seins et les ovaires de façon préventive après un test génétique. Le problème est que beaucoup ont découvert par la suite que leur risque de cancer était en réalité très incertain...

Ces exemples illustrent les risques liés aux tests génétiques concernant la santé. Ils sont très en vogue depuis la fin des années 2000 quand le coût du séquençage est devenu moins prohibitif. Et dès cette époque des contestations ont commencé à s'élever. Les critiques émanaient notamment de médecins, de généticiens et de responsables d'agences chargées de la régulation des dispositifs de santé. Comment fonctionnent ces tests ?

Depuis le début des années 2000, les chercheurs qui s'intéressent aux mécanismes biologiques conduisant certaines personnes à développer une maladie complexe, comme le diabète ou l'infarctus du myocarde, utilisent une approche nommée GWAS (pour *genome wide association study*, ou «étude d'association sur le génome entier»). Il s'agit de constituer de grands groupes de patients atteints de la même maladie et d'aussi grands groupes d'individus sains. Tous >



En 2013, Angelina Jolie s'est vu détecter une mutation du gène *BRCA1* qui augmente son risque de développer un cancer du sein, maladie qui avait emporté précocement sa mère. Elle a réagi en recourant à l'ablation de ses seins. Dans quelle mesure a-t-elle eu raison ?

➤ les individus sont soumis à une analyse de leur ADN. Plusieurs milliers de marqueurs génétiques SNP (pour *single-nucleotide polymorphism*, des différences entre individus ne touchant qu'un seul nucléotide de l'ADN) sont ainsi caractérisés pour les deux types d'individus.

UNE COMPLEXITÉ OUBLIÉE

L'approche consiste alors à calculer, pour chacun de ces marqueurs, la proportion de patients qui présentent un des allèles possibles (on parle de fréquence de l'allèle), à calculer cette même proportion pour les témoins, et enfin à comparer ces deux proportions. Plus ces deux proportions diffèrent et plus le marqueur considéré distingue les patients des témoins. Ce résultat, lorsqu'il est confirmé dans d'autres échantillons, peut être utilisé de façon inversée pour évaluer le risque qu'une personne encore non atteinte développe la maladie au cours de sa vie : plus la personne présente les allèles associés au groupe de malades dans les études GWAS et plus son risque de maladie est élevé. *A contrario*, plus elle présente d'allèles retrouvés plus fréquemment chez les témoins, et moins son risque de maladie est élevé.

C'est précisément cette dernière étape, essentielle pour le modèle des tests génétiques de santé vendus directement au consommateur, qui a fait l'objet de critiques d'une partie de la communauté scientifique. Ainsi, dans un avis publié en 2010 sous le titre « Quelle valeur accorder aux prédictions de risques pour les maladies multifactorielles ? », la Société française de génétique humaine insistait sur un élément fondamental et pourtant souvent éludé. Dans la plupart des cas, les causes des maladies complexes restent inconnues. Or il est clair que si des facteurs génétiques interviennent, des facteurs environnementaux interviennent également et parfois de façon décisive.

Les méthodes statistiques utilisées pour passer des résultats d'études GWAS aux risques individuels de maladie reposent au contraire sur une hypothèse très simplificatrice. Elles supposent en effet que les maladies complexes sont causées par des facteurs génétiques, nombreux, mais sans interaction avec des facteurs extérieurs. Les risques proposés ne tiennent donc compte que du patrimoine génétique. Dans la très grande majorité des cas, les risques ainsi calculés ne sont que de très mauvaises approximations du risque

LE JUTEUX MARCHÉ DES DONNÉES GÉNÉTIQUES

Une clé du succès des entreprises commercialisant des tests génétiques est sans doute leur capacité à convaincre leurs clients d'intégrer leurs données personnelles sensibles dans de grandes bases de données susceptibles d'intéresser la recherche biomédicale tant publique que privée. Le cas de la société 23andMe est emblématique à cet égard. En 2013, lorsque la FDA interdit la vente de tests génétiques de santé en accès libre, deux des trois entreprises qui s'étaient lancées sur ce marché en 2007, Navigenics et DECODEme, ont déjà fermé boutique. La seule qui ait tenu, 23andMe, s'est imposée en ouvrant largement ses services et en favorisant des usages multiples. Promouvant une culture fondée sur l'autonomie individuelle, la connectivité permanente et la démocratisation de la science et de la médecine, la compagnie californienne a parié très tôt sur l'affinité entre génétique et

informatique. Sa communication revendiquait pour chacun le droit d'accéder à son information génétique et mettait en avant la capacité de la société à rendre cette information intelligible à tous. Parallèlement, l'entreprise a intégré les pratiques du numérique en favorisant la circulation et le partage des données. Depuis son compte personnel, l'utilisateur peut comparer son ADN avec celui d'autres usagers, être mis en contact avec des centaines de « parents génétiques » potentiels, discuter de ses résultats sur des forums ou encore télécharger ses données brutes (les versions – ou allèles – des centaines de milliers de marqueurs analysés dans son génome) pour les téléverser sur d'autres sites afin de les analyser de nouveau. Enfin, la société propose à chaque usager de contribuer « en personne » au progrès de la recherche biomédicale en mettant ses données génétiques à disposition et

même en les enrichissant avec des informations sur sa santé ou son style de vie. Avec plus de 80 % d'usagers ayant autorisé l'utilisation de leurs données génétiques à des fins de recherche, 23andMe dispose d'une des plus grandes bases génétiques du monde. L'ADN de ses clients apparaît ainsi comme son véritable joyau. Depuis 2015, il a permis à l'entreprise de se faire une place dans la recherche internationale en publiant des études fondées sur sa base de données. Il a également attiré des sociétés pharmaceutiques. Depuis quelques années, en effet, la possibilité de mettre un nouveau médicament sur le marché est de plus en plus souvent conditionnée à l'identification d'un sous-groupe de patients chez lesquels il est jugé plus efficace. La plupart du temps, cette étape passe par l'identification d'un profil génétique de « bons répondeurs ». Les données génétiques deviennent dès lors un sésame pour cette

industrie. En 2018, GlaxoSmithKline a annoncé avoir négocié 300 millions de dollars une licence exclusive d'accès aux données de la société 23andMe, révélant à cette occasion que sa base contiendrait le profil de 5 millions d'usagers. À côté de ces investissements massifs, comme dans d'autres secteurs du numérique, le domaine a vu fleurir des initiatives à but non lucratif, épousant la philosophie du logiciel libre. Des utilisateurs de services génétiques payants ont développé des sites web tels que openSNP, SNPedia ou Open Humans sur lesquels ils partagent gratuitement leurs données personnelles, tandis que d'autres ont développé des structures coopératives comme Midata, qui permettent aux usagers de garder le contrôle sur leurs propres données et les conditions d'accès. Ces initiatives sont cependant encore loin de faire le poids face aux bases de données des entreprises privées.

réel pour un individu donné, qui dépend également de son mode de vie et de l'environnement dans lequel il vit et travaille.

La Société française de génétique humaine condamnait ainsi « ces mesures de risque individuel, considérant que c'est une façon de diffuser une perception erronée des risques » dont les conséquences sont de deux types. À l'échelle individuelle, cette perception est susceptible de causer des angoisses ou des réassurances inappropriées. À l'échelle collective, sa diffusion est de nature à multiplier des examens et actes médicaux préventifs dont l'efficacité est très limitée au regard des coûts associés pour les systèmes de protection sociale.

De nombreuses voix critiquaient ainsi le principe même de livrer ces mesures de risque génomique de maladie directement aux consommateurs, sans l'entremise d'un professionnel de santé. L'enjeu pointé était précisément celui de l'interprétation des résultats, la capacité à tenir compte des limites scientifiques de ces informations et à faire le lien avec des options raisonnables de prise en charge clinique.

Ces critiques furent entendues, et en novembre 2013, la FDA, l'agence américaine qui

réglemente l'accès au marché des produits alimentaires, des médicaments et des dispositifs médicaux, porta un coup d'arrêt à la diffusion directe au consommateur de ces tests génétiques pour la santé. Elle reprochait à la société 23andMe, l'un des leaders du marché, de vendre des tests sans avoir démontré leur qualité technique ni leur capacité à offrir aux patients une information suffisamment valide pour prendre de bonnes décisions concernant leur santé, sans accompagnement médical. L'agence imposa à 23andMe l'arrêt immédiat de ses services pour la santé. Pas pour longtemps...

LE VA-ET-VIENT DES TESTS

En effet, une décision de la même FDA a de fait remis en selle les tests génétiques concernant la santé dès 2015. Le premier autorisé par l'agence était un test dit préconceptionnel pour le syndrome de Bloom, proposé par 23andMe. Cette maladie très rare, caractérisée par un retard de croissance et une susceptibilité accrue au cancer, résulte de mutations dans le gène *BLM*. Or on retrouve une mutation particulière dite *BLM-Ash* chez la plupart des malades d'origine juive ashkénaze (un tiers des quelques >

FAMILY TREE DNA



Test autosomal, de l'ADN mitochondrial ou du chromosome Y



- 79 \$ pour le test autosomal (environ 690 000 marqueurs SNP analysés)
- 169 \$ pour le test du chromosome Y avec 37 marqueurs microsatellites (et jusqu'à 649 \$ pour 700 microsatellites)
- 89 \$ pour le séquençage de deux régions hypervariables de l'ADN mitochondrial



Plus de 890 000 personnes dans sa base privée



24 régions représentées dans sa base de référence

ANCESTRYDNA



Test autosomal



99 \$ (109 \$ avec l'option « traits ») pour 637 639 marqueurs SNP analysés



Plus de 10 millions de personnes dans sa base privée



Plus de 500 régions représentées dans sa base de référence

23ANDME



3 tests en 1 (autosomal, ADN mitochondrial, chromosome Y)



99 \$ (199 \$ avec les options « santé » et « traits ») pour 630 132 marqueurs SNP autosomaux, 4318 mitochondriaux et 3733 du chromosome Y analysés



Plus de 5 millions de personnes dans sa base privée



Plus de 1 000 régions représentées dans sa base de référence

MYHERITAGE



Test autosomal



69 \$ pour 702 442 marqueurs SNP autosomaux analysés



Plus de 2,4 millions de personnes dans sa base privée



42 régions représentées dans sa base de référence

Au-delà des sommes récoltées auprès des utilisateurs, les bases de données des entreprises proposant des tests génétiques constituent pour elles une source importante de revenus potentiels (ci-dessus les informations sur les tests d'ancestralité des quatre principales sociétés). Notamment, si 23andMe est la seule qui propose des tests de santé parmi les quatre principales, toutes analysent des marqueurs génétiques d'intérêt médical dans leurs tests d'ancestralité et pourraient vendre ces données à prix d'or.

➤ centaines de cas décrits dans le monde). La maladie est par ailleurs récessive: seules les personnes qui ont reçu une mutation BLM-Ash à la fois de leur père et de leur mère sont atteintes. La société 23andMe a donc conçu un test recherchant la présence d'une copie de la mutation BLM-Ash, pour que les porteurs sains de mutations puissent en tenir compte lors d'un projet d'enfant. Si le conjoint est également porteur, le couple aura alors un risque de 25% d'avoir un enfant atteint.

Avec ces tests préconceptionnels – l'entreprise en propose désormais une quarantaine de maladies génétiques rares –, les clients ne sont pas amenés à prendre seuls des décisions, mais bien à se tourner vers des professionnels médicaux de la reproduction pour recourir à un diagnostic prénatal (un test génétique chez le fœtus durant la grossesse) ou préimplantatoire (sur l'embryon avant implantation dans un parcours de fécondation *in vitro*) de façon à éviter la naissance d'un enfant atteint. Un encadrement médical existe donc bien cette fois.

Toutefois, en 2017, la FDA a fait évoluer sa doctrine pour des tests plus discutés. Elle a ainsi autorisé la commercialisation de dix tests de mesure de prédisposition génétique pour des maladies multifactorielles comme Alzheimer, Parkinson, ou la maladie cœliaque. L'agence américaine précise que ces informations n'indiquent pas le risque absolu de maladie chez l'individu testé, mais qu'elles pourraient l'aider à prendre des décisions personnelles relatives à son mode de vie (mieux exercer sa mémoire, changer de régime alimentaire, faire du sport...). On voit, dans le choix des termes utilisés, qu'elle a en partie pris en compte les critiques précédentes sur la valeur des risques génétiques. Mais elle donne dorénavant la priorité au droit des individus à accéder à des informations génétiques personnelles et fait passer au second plan le risque de fausse alerte ou de fausse angoisse, ou la multiplication d'actes médicaux d'utilité

discutable, protection qu'assurait jusqu'alors l'intervention d'un professionnel.

Plus récemment encore, en 2018, la FDA a autorisé la commercialisation de tests pour rechercher la présence de trois mutations dans les gènes *BRCA*, qui prédisposent aux cancers du sein et de l'ovaire. Dans ce cas, la détection d'une mutation parmi les trois indique une augmentation importante du risque de maladie, jusqu'à dix fois supérieur à celui des femmes qui ne les portent pas. En revanche, leur absence n'est pas interprétable, puisqu'il existe plus de mille mutations dans ces gènes, pour lesquelles la société 23andMe ne fournit aucune information. Aux États-Unis, avant cette autorisation, la prescription des tests *BRCA* et l'annonce des résultats étaient contrôlées par des professionnels de santé, eux-mêmes en charge des actions préventives à adopter en cas de test positif: renforcement du suivi des femmes ou ablation préventive des seins et des ovaires.

UNE INFORMATION COMME UNE AUTRE ?

En ouvrant l'accès direct de ces tests *BRCA* aux consommatrices, la FDA a donc franchi un pas supplémentaire pour sortir l'information génétique du contrôle médical. Celle-ci est devenue une donnée, avant tout personnelle, à laquelle les individus doivent avoir accès, s'ils le souhaitent, indépendamment de tout contexte de prise en charge médicale.

Qu'en est-il en France? Le droit français réserve un statut exceptionnel à l'information génétique. Les tests ne peuvent être réalisés qu'à des fins médicales ou scientifiques, ou dans le cadre d'enquêtes judiciaires. Dans toutes ces situations, la présence d'un professionnel dont les compétences sont reconnues et validées est aujourd'hui obligatoire pour décider du test, le réaliser et l'analyser.

Les raisons qui ont présidé à ces choix sont multiples. Elles ont toutefois largement à voir

CE QUE LA LOI AUTORISE EN FRANCE

En France, les tests génétiques à des fins médicales peuvent être utilisés pour poser un diagnostic de maladie chez une personne, évaluer la susceptibilité d'une personne saine de développer une maladie ou adapter la prise en charge proposée à un patient (choix du traitement, dose prescrite...). Les tests doivent toujours être prescrits par un médecin, au cours d'une consultation individuelle pendant laquelle la personne est informée et signe un consentement écrit. Le résultat du test doit être communiqué par le médecin qui a fait la prescription. Lorsqu'est diagnostiquée une maladie génétique grave pour laquelle il existe des formes de prise en charge ou des mesures de prévention, la personne a l'obligation de prévenir ses proches potentiellement concernés. La détection de quelques maladies génétiques est par ailleurs

proposée à tous les nouveau-nés depuis 1972. Actuellement, cette détection concerne cinq maladies: la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie congénitale, la mucoviscidose et la drépanocytose. Des tests génétiques sont aussi possibles sur des fœtus en cours de grossesse (diagnostic prénatal) pour des maladies d'une particulière gravité, comme la trisomie 21, quand le couple risque de donner naissance à un enfant atteint ou quand des signes ont été détectés à l'échographie. Enfin, la loi autorise des tests génétiques sur des embryons avant implantation dans l'utérus de la mère (diagnostic préimplantatoire) pour des maladies d'une particulière gravité, incurables au moment du diagnostic.

LA RÉVOLUTION EST EN MARCHÉ

Le séquençage du premier génome humain avait coûté 3 milliards de dollars et duré treize ans. Aujourd'hui, les séquenceurs disponibles offrent le même résultat en une journée pour 1 000 dollars. Et l'on nous promet déjà le génome à 100 dollars d'ici à 2020. De jeunes entreprises américaines de génomique visent par ailleurs à dépasser l'usage des puces à ADN, préconisé par les leaders actuels du marché des tests génétiques, pour rendre accessible au grand public le séquençage complet de leur génome. En 2018, deux entrepreneurs du secteur, Razib Khan et David Mittelman, soutenaient que l'ère des puces de SNP des années 2010 serait supplantée par la révolution du séquençage complet des génomes qui s'opérerait au grand jour dans les années 2020. Selon eux, le génome complet de 60 millions d'Américains sera séquencé d'ici à 2025. Si ces informations plus exhaustives contribueront à augmenter la précision des résultats des tests génétiques, elles augmenteront surtout la valeur commerciale des bases de données privées des entreprises qui, d'ores et déjà, font saliver les laboratoires pharmaceutiques.

avec les effets collectifs de cette information biologique qui a la particularité d'être à la fois très stable dans le temps et partagée entre personnes d'une même famille et d'une même population. L'ADN est ainsi une donnée fort utile pour qui cherche à trier, sélectionner, discriminer, assigner à des individus une identité figée, sur la base d'informations biologiques pouvant être présentées comme «scientifiques». C'est en outre une information bien plus fragile qu'elle n'en a l'air. Les liens entre risque de cancer du sein ou de l'ovaire et mutations dans les gènes *BRCA* en sont une bonne illustration.

Alors même que le test *BRCA* est proposé en routine clinique depuis la fin des années 1990, l'opération reste délicate. Avancer des prédictions de cancers fondées sur la seule analyse génétique, alors que le déterminisme de ces maladies est souvent plus complexe, requiert des précautions. Le faire pour des mutations qui n'ont pas toutes les mêmes conséquences sur le fonctionnement cellulaire complique encore la situation. En France, dès 1991, les professionnels de ce domaine, conscients de ces difficultés, se sont organisés en un réseau national. Ce Groupe génétique et cancer a ainsi permis de proposer les tests *BRCA* sur tout le territoire, tout en évaluant les pratiques. L'enjeu était de faire remonter toutes les difficultés et les solutions expérimentées de façon à gérer au mieux, collectivement, les nombreuses incertitudes associées à ces tests. De fait, si la mise en place de bases de données internationales dont la taille ne cesse de croître permet d'affiner les prédictions, elle ne réduit pas totalement l'incertitude. Le risque associé à certaines mutations reste toujours impossible à préciser et, pour d'autres, les estimations de risque sont évaluées à la baisse.

Aujourd'hui, toutefois, la spécificité de l'information génétique semble s'amoindrir du fait de l'explosion du marché des tests génétiques.

L'information génétique n'en serait plus qu'une parmi d'autres dans l'océan de données personnalisées sur notre biologie et nos modes de vie. Le droit à disposer de son information génétique individuelle serait du même ordre que celui de savoir ce que Google connaît de nous. Et même mieux, il nous permettrait de devenir encore plus acteurs que nous sommes déjà censés l'être de notre santé, du bonheur de nos enfants (en leur évitant d'être atteints de certaines maladies), de notre quête d'identité...

Dans ce récit lisse, largement porté par des discours de promesses que sous-tendent des intérêts économiques qu'il faut avoir en tête (voir l'encadré page 30), l'information génétique a une valeur donnée, fiable, scientifiquement validée. Peu de place est laissée aux difficultés, aux ajustements, aux incertitudes évoquées. Ou alors, il est considéré que les individus s'y adapteront, et les systèmes avec.

QUELLE LOI DE BIOÉTHIQUE ?

Les questions soulevées par les tests génétiques en libre accès se posent évidemment dans tous les pays. Mais tous n'entretiennent pas la même histoire avec la génétique. Ils n'ont pas fait les mêmes choix en matière d'organisation de leur système de santé. Ils n'ont pas tous la même confiance dans le marché pour organiser la vie sociale. Ils n'évaluent pas de la même façon la balance entre libertés individuelles et bien-être collectif. Dans un pays comme la France, où l'accès aux soins est pris en charge par une solidarité nationale, sous fortes tensions financières, on ne peut réfléchir à l'accès aux tests génétiques individuels sans penser aussi à ses conséquences sur le système de santé dans son ensemble, et notamment à celles de la multiplication d'actes médicaux liés à des tests génétiques réalisés en dehors de tout contexte clinique pertinent.

La généralisation des tests génétiques préconceptionnels *via* le diagnostic prénatal et l'augmentation du recours à la fécondation *in vitro*, qui en est souvent un corollaire, impliquent de confier encore un peu plus nos projets reproductifs au contrôle des médecins. Un choix qui n'a rien d'automatique. Cela pourrait renforcer encore la pression sociale qui s'exerce déjà sur les couples en les poussant à utiliser tous les moyens technologiques disponibles pour faire naître des enfants «en bonne santé», pour optimiser encore la sélection de vies considérées comme «valant le coup d'être vécues».

Ces interrogations, qui sont loin d'épuiser le sujet, sont importantes au moment où le Parlement français examine le nouveau projet de loi de bioéthique, dont un volet concerne les examens génétiques et la médecine génomique. D'autant que les progrès en termes de séquençage sont loin de se tarir. ■

BIBLIOGRAPHIE

P. DUCOURNAU, *S'entreprendre avec ses gènes: Enquête sur l'auto-généralisation*, PUR, 2018.

M. MATHIEU ET P. MALZAC, *Tests génétiques: illusion ou prédiction?*, Le Muscadier, 2017.

C. BOURGAIN ET P. DARLU, *ADN superstar ou superflic? Les citoyens face à une molécule envahissante*, Le Seuil, 2013.

L'ESSENTIEL

- La biologie enseigne que les gènes s'expriment dès lors que des protéines les activent.
- Or l'expression des gènes est souvent aléatoire: pour un même gène, elle varie d'une cellule à l'autre et au cours du temps.
- La première cause de l'expression aléatoire est la quantité de facteurs de transcription disponibles pour «lire» un gène.
- Une autre cause est spatiale: l'ADN est organisé de telle façon que l'activation d'un même gène est plus ou moins probable.

L'AUTEUR



THOMAS HEAMS est maître de conférences à AgroParisTech à Paris et chercheur à l'Inra dans l'unité Génétique animale et biologie intégrative (Gabi), à Jouy-en-Josas.

La fin du programme génétique

Le génome n'est pas le chef d'orchestre exclusif du fonctionnement d'une cellule et de l'expression de ses gènes. Le hasard y a aussi sa part.

D

ans toutes les universités du monde, les professeurs de biologie enseignent le même grand principe où le déterminisme est roi: les cellules obéissent à un programme inscrit dans le génome, l'ensemble des gènes localisés dans l'ADN du noyau cellulaire. Ce programme génétique est le chorégraphe d'un ballet

bien réglé, où chaque cellule et chaque molécule contribuent au bon fonctionnement de l'organisme entier. En particulier, chaque gène s'exprime, c'est-à-dire transmet un message, par l'intermédiaire de protéines qui se fixent sur l'ADN. Si l'une d'elles est présente en quantité suffisante, le gène qu'elle contrôle est activé ou réprimé. Cette description strictement déterministe ne reflète qu'une partie de la réalité.

Des expériences récentes ont confirmé des intuitions théoriques vieilles de plusieurs décennies: l'expression des gènes (*voir les Repères, page 6*) est souvent aléatoire: elle n'est pas la même, à un instant donné, dans des cellules dotées des mêmes gènes, ni au cours du temps dans une cellule particulière. En d'autres termes, loin d'être rigoureusement programmée, l'expression des gènes obéit à des lois de probabilité. Et cela change tout.

Avec une expression déterministe, l'existence de gènes impose un ensemble de >