

CES VARIATIONS QUI NOUS DISTINGUENT

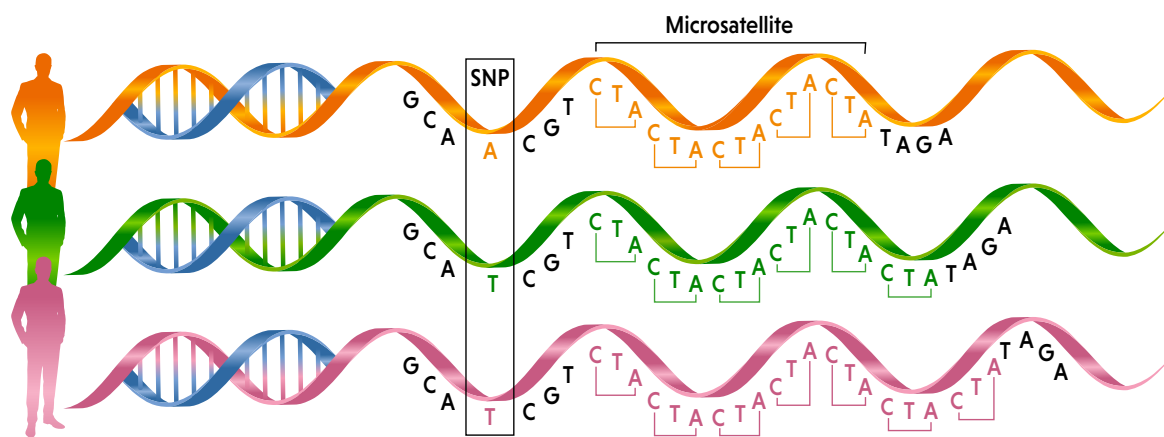
D'un individu à l'autre, le génome varie en des endroits très ciblés, comme les SNP (variations d'un seul nucléotide) ou les microsatellites (répétitions d'un motif court).

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 allèles.



accès libre sur Internet avaient vu le jour quelques années plus tôt, en 2002, aux États-Unis. Dans ce xxi^e siècle débutant, les technologies disponibles ne permettaient pas encore d'analyser l'ADN complet d'une personne à des coûts raisonnables. 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 d'une personne à l'autre : soit des régions ponctuelles nommées SNP, soit des régions plus étendues, nommées microsatellites (voir l'encadré ci-dessus).

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 marqueurs 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 la même façon, quelques marqueurs situés sur le chromosome Y ou l'ADN mitochondrial – des portions un peu particulières du génome – permettent de proposer des indications d'origine pour certains ancêtres (voir l'encadré page 31). Enfin, en considérant des marqueurs dans un gène bien choisi, il est possible de calculer un risque de développer une maladie, comme le diabète. Ces pratiques restaient toutefois relativement marginales et peu médiatisées. Mais en 2007, l'entrée sur le marché d'entreprises analysant l'ADN de façon beaucoup plus systématique a changé la donne.

VOTRE TEST CHEZ VOUS 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 ➤

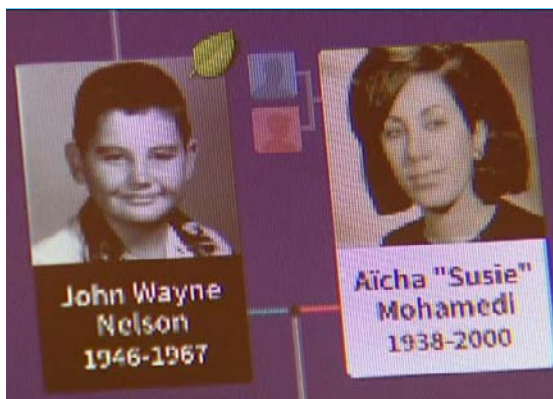
DES TESTS DE PATERNITÉ FIABLES

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 requièrent au moins la participation d'un enfant et du père présumé et 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 50 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.



➤ plaide pour «Mes gènes, ma santé, ma vie, mon guide». Ces masses de données génétiques étaient ensuite transformées en informations personnalisées portant sur la santé – risques d'être atteint d'une quinzaine de maladies (diabète, cancer du sein ou de la prostate, obésité, arthrite rhumatoïde...) – 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, si quelques marqueurs bien choisis suffisaient pour identifier un lien parent-enfant, 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 comme Kleiner Perkins, spécialisés de longue date dans le soutien aux biotechnologies et aux technologies de l'information. 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 projet *Génome humain*, est-il venu en personne encourager les deux fondatrices de 23andMe, Anne Wojcicki et Linda Avey. Lesquelles proposaient alors aux décideurs économiques de «cracher dans le tube», c'est-à-dire de se soumettre à cette première étape emblématique qui permet ensuite d'extraire l'ADN contenu dans les cellules de la salive et de l'analyser.

C'est à cette époque que des contestations ont commencé à s'élever, émanant notamment de médecins, de généticiens et de responsables d'agences chargées de la régulation des dispositifs de santé. Les principales inquiétudes concernaient le volet santé de ces tests. Pour bien comprendre ces critiques, il est nécessaire de se pencher sur la démarche qui permet de proposer à un individu, à partir de son information génétique, un risque de développer une maladie.

DES INQUIÉTUDES DANS LE MILIEU MÉDICAL

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 nouvelle approche nommée GWAS (pour *genome wide association study*, ou «étude d'association sur le génome entier»). Il s'agit en pratique de constituer de grands échantillons de patients atteints de la même maladie et d'aussi grands échantillons d'individus sains. Dans les deux groupes, tous les individus sont soumis à une analyse de leur ADN. Plusieurs milliers de marqueurs génétiques SNP sont ainsi caractérisés sur un gros échantillon de patients et un gros échantillon de témoins.

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 sont différentes et plus ➤