

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.



> plaidait 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.

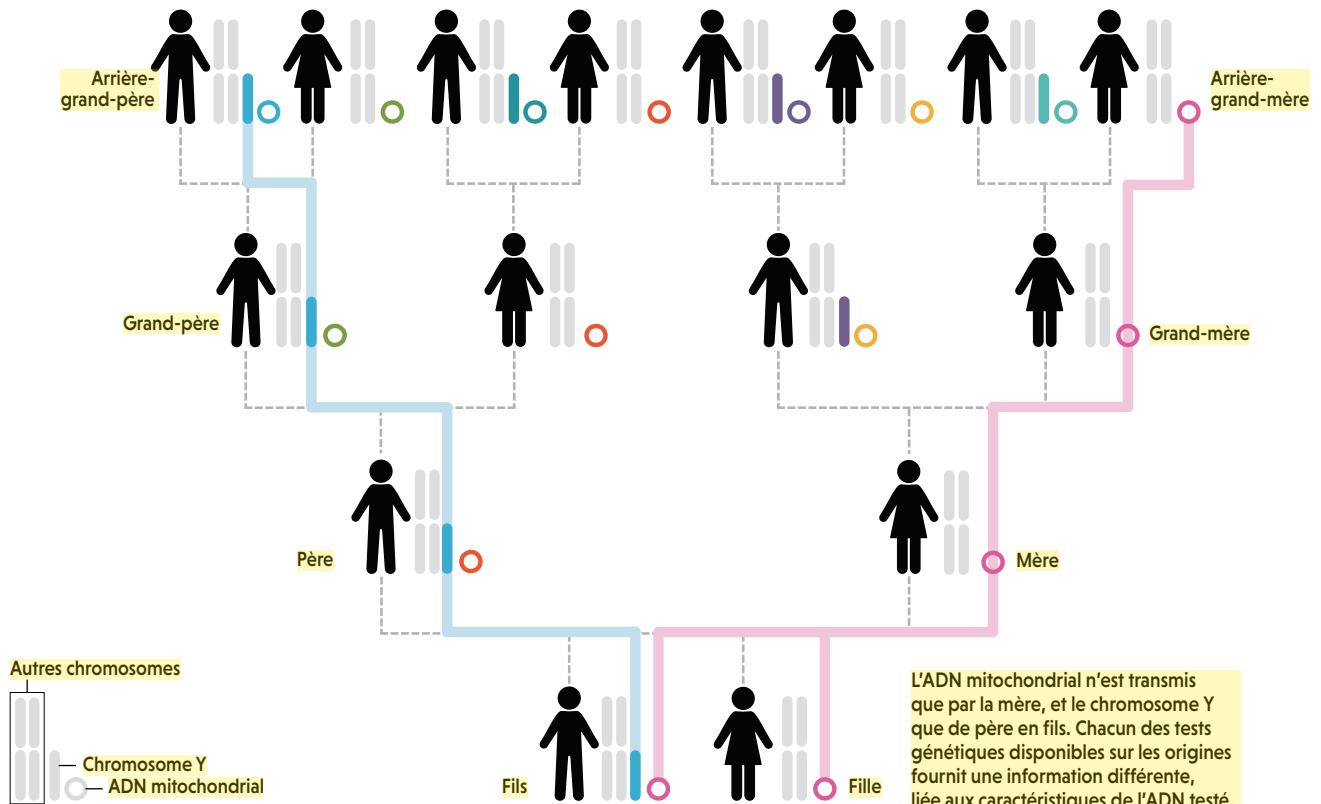
DES INQUIÉTUDES DANS LE MILIEU MÉDICAL

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

LE PRINCIPE DES TESTS GÉNÉTIQUES

L'histoire commence toujours de la même manière : un échantillon de salive prélevé soit en tamponnant l'intérieur de sa joue, soit en crachant dans un tube, à renvoyer au laboratoire après réception du 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 fournissent 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, excepté de rares mutations 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, etc.). Une femme peut demander à un membre masculin de sa famille de se faire tester (frère ou père) pour obtenir ces résultats.

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, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, 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.

> le marqueur considéré distingue l'échantillon des patients et celui 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 émanant 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-elle sur un élément fondamental et pourtant souvent éludé. Dans la plupart des cas, les causes des maladies complexes restent inconnues. Il est toutefois clair que si des facteurs génétiques interviennent, des facteurs du milieu, auxquels sont ou non exposées les personnes, interviennent également et parfois de façon décisive. La Société évoquait ainsi le cas d'une personne qui serait porteuse de tous les

facteurs de risques génétiques associés au diabète de type 2, pour remarquer que si cette personne était mince et sans antécédents familiaux, son risque d'être atteinte diminuait considérablement.

Or 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 du milieu. Les risques proposés ne tiennent donc compte que du patrimoine génétique des individus. Les Américains parlent ainsi de *genomic health risks* (« risques génomiques de



Le risque réel de maladie dépend aussi des conditions de vie

