



L'ESSENTIEL

> Aujourd'hui, avec l'avènement du séquençage massif du génome, nombre d'entreprises dans le monde proposent à tout un chacun de déterminer ses origines ou son risque de développer telle ou telle maladie.

> Toutefois, si lire la séquence d'un génome humain ne pose pas de difficulté,

son interprétation reste très complexe.

> Elle dépend notamment des bases de données auxquelles on compare le génome et des parties du génome que l'on examine.

> Ces bases de données privées sont par ailleurs une mine d'or pour les entreprises du secteur.

LES AUTEURS



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



AUDREY SABBAGH
généticienne
des populations
à l'université
de Paris



MAURO TURRINI
sociologue à
l'université
de Nantes

Maladies, paternité, origines ethniques Faut-il se fier aux tests génétiques?

Crachez dans le tube et renvoyez le kit au laboratoire, nous vous révélerons ce que votre ADN dit de vous. Ainsi vantés par les entreprises qui les vendent, les tests génétiques paraissent simples et fiables. Pourtant...

En 2010, sans hésiter, Joe Pickrell, un jeune généticien américain, accepte de rendre publiques les données d'analyse de son génome que la société 23andMe vient de produire. Il sait en effet 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 cette publication, un autre généticien, Dienckes Pontikos, analyse à nouveau ces données avec un logiciel qu'il vient de mettre au point pour reconstruire les origines des personnes. Il conclut alors que si 80% des ancêtres de Joe Pickrell viennent bien du nord de l'Europe, 20% sont juifs ashkénazes. Extrêmement surpris de ce résultat, ce dernier essaye pendant des journées

entières de comprendre pourquoi le logiciel de Dienckes Pontikos se trompe. Mais une discussion avec des membres de sa famille lui apprend que c'est lui qui fait erreur. Un de ses arrière-grands-parents, arrivé aux États-Unis au début du xx^e siècle, était un juif ashkénaze.

Cette histoire, que Joe Pickrell a racontée en direct sur un site de discussion en ligne, 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.

En 2018, la Société internationale de généalogie génétique (Isogg) a recensé trente-neuf entreprises dans le monde qui fournissent des tests >

© Adobe stock/Etemhans; photo de C. Bourgain : Bénédicte Martin

> 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 (Autriche, Royaume-Uni, Espagne, Italie, Suisse, Russie, Israël, Liban, Émirats arabes unis), et certaines commencent à s'implanter en Asie (Chine, Inde) et en Amérique du Sud (Brésil).

La vente de ces tests a commencé à décoller 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, auteure du blog *The DNA Geek*, qui a rassemblé les données de cinq entreprises phares du secteur, AncestryDNA, 23andMe, MyHeritage, GEDmatch et FamilyTreeDNA. 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.

UN MARCHÉ LUCRATIF

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 entre AncestryDNA et l'agence de voyage EF Go Ahead Tours pour la conception de voyages sur mesure dans les «pays d'origine» en fonction des résultats des tests ADN. Ou ce grand jeu-concours que le comparateur de voyages Momondo a organisé avec AncestryDNA et 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 du monde, qui propose de générer des playlists personnalisées en fonction des résultats des tests ADN de la société AncestryDNA, 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. Bien qu'AncestryDNA et 23andMe, les deux leaders mondiaux du secteur, n'envoient pas leurs kits en France, les sites internet de généalogie génétique regorgent d'astuces pour contourner cet embargo de livraison. Il est possible par exemple d'acheter le kit AncestryDNA auprès d'un revendeur sur le site amazon.com qui propose une livraison en France... pour un prix du kit 40 dollars plus cher que le tarif usuel.

Toutefois, avec ce succès grandissant s'élèvent aussi 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 être utilisé pour définir notre identité? Bref, dans quelle mesure peut-on faire confiance aux tests génétiques en accès libre?

Les premières mises en garde sont apparues à la fin des années 2000. Les tests génétiques en

»
**100 000 Français par an
contourneraient la loi
en achetant ces tests
à l'étranger**
»

CES VARIATIONS QUI NOUS DISTINGUENT

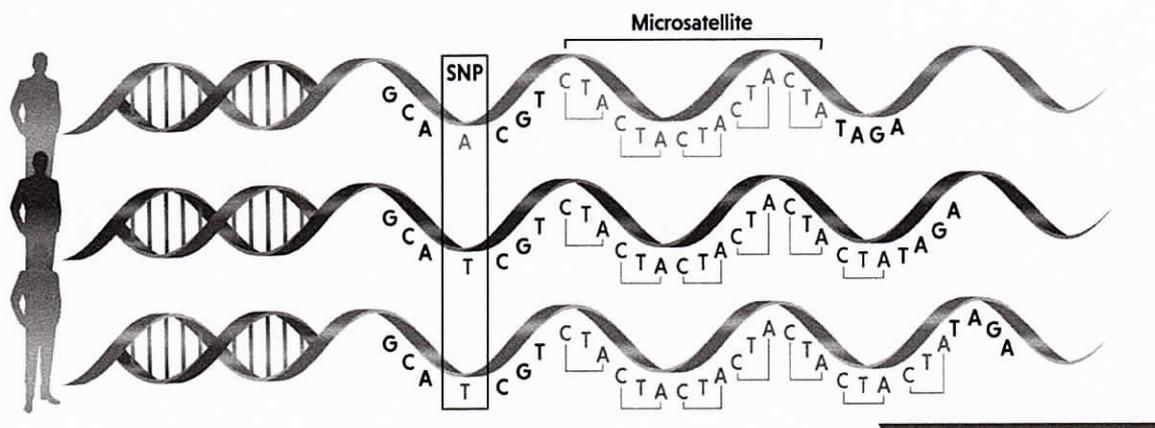
Les tests génétiques reposent sur l'étude de la variation génétique entre individus, ou polymorphisme. Ce terme traduit le fait que tous les individus d'une même espèce ne sont pas identiques génétiquement : à certains endroits du génome, ils présentent différentes versions d'une même séquence, nommées 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).



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 >

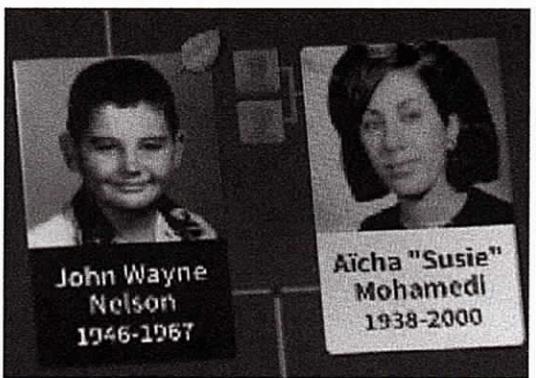
DES TESTS DE PATERNITÉ FIABLES

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.



> 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.

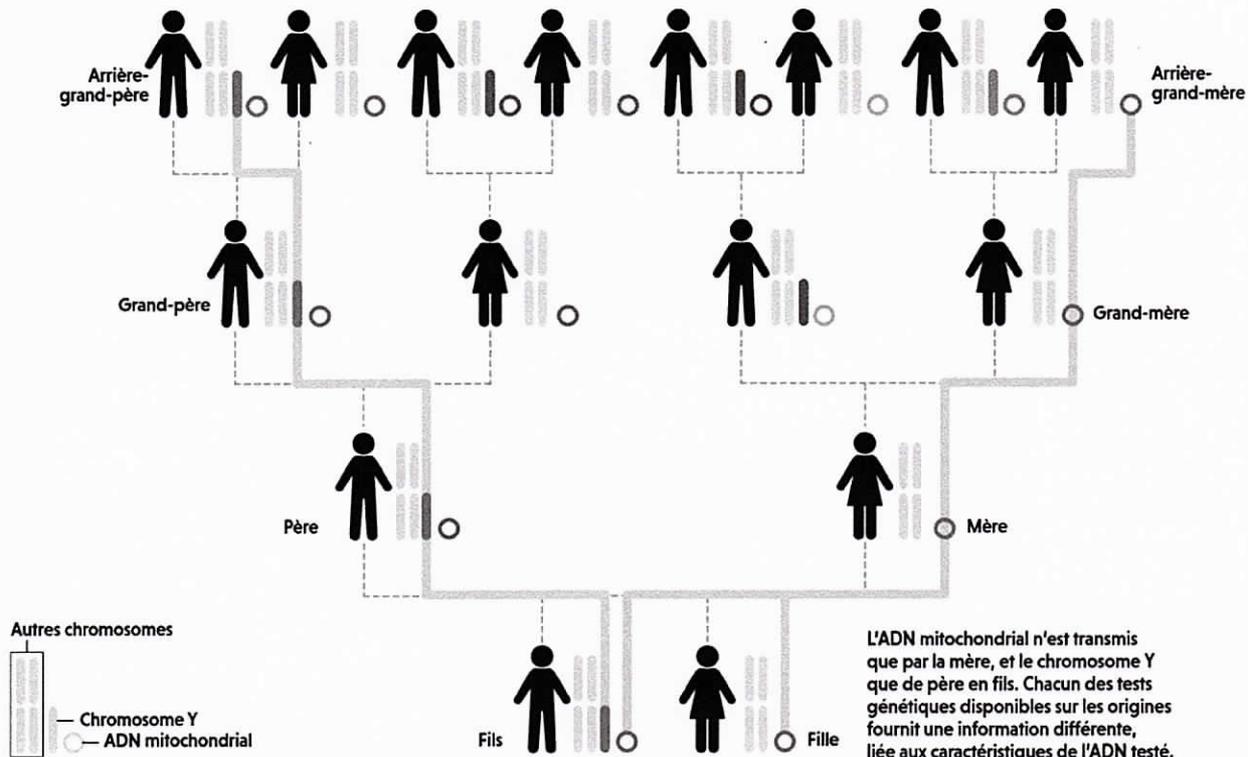
DES INQUIÉTUDES DANS LE MILIEU MÉDICAL

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 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
 »

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.

santé»). Dans la très grande majorité des cas, les risques calculés de cette façon ne sont que de très mauvaises approximations du risque réel pour un individu donné, qui dépend également de son mode de vie et de l'environnement dans lequel il vit et travaille.

DES RÉSULTATS LIVRÉS SANS CADRE MÉDICAL

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.

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 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 évoquait notamment les tests génétiques pour prédire la réponse à un traitement anticoagulant alors très largement diffusé, la warfarine. Faute d'avoir démontré la qualité et l'efficacité de ces tests, la société ferait courir aux utilisateurs le risque de modifier à tort leur traitement, une modification qui pouvait se révéler létale. L'agence imposa à 23andMe l'arrêt immédiat de ses services pour la santé.

Des limites sont par ailleurs assez vite apparues concernant les tests génétiques destinés à la recherche des origines, mais elles n'ont conduit à aucune critique ou interdiction par la FDA. En effet, contrairement aux tests pour la santé, les services génétiques portant sur les origines n'entrent pas dans le périmètre d'action de l'agence américaine. Les méthodes utilisées sont de plus assez différentes. Si, >

À LA UNE **L GÉNÉTIQUE** FAUT-IL SE FIER AUX TESTS GÉNÉTIQUES ?

> 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 cette fois comparés à la fréquence de ces mêmes allèles dans plusieurs populations vivant dans différentes régions du monde (voir l'encadré page 37).

L'EXPLOSION DU MARCHÉ DES TESTS SUR LES ORIGINES

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* (1 200 personnes de 11 populations) ou le projet *1000 Génomes* (2 500 individus de 26 populations). En plus de ces panels publics, 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 un 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, comme la localisation dans un pays ou dans une ville, doit être considéré avec prudence.

Ce manque de fiabilité transparait dans les divergences de résultats obtenus pour un même ADN envoyé à différents laboratoires, comme en témoigne cet utilisateur anonyme le 22 janvier 2019, dans un commentaire sur le site genealogie-genetique.fr: «Force est de constater que l'interprétation de l'ADN n'est pas au point pour déterminer des origines par pays. Les divergences entre laboratoires sont sans appel. Pour l'instant la seule convergence des trois laboratoires est que je suis Européen à 100% et pas du tout Français.»

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

Les vrais jumeaux ont des génomes très semblables... mais leur analyse par test génétique d'ancestralité peut se révéler surprenante. En 2018, les jumelles monozygotes canadiennes Charlsie et Carly Agro ont indépendamment effectué les tests de cinq entreprises de généalogie génétique (AncestryDNA, MyHeritage, 23andMe, FamilyTreeDNA et LivingDNA). Malgré 99,6% des SNP étudiés retrouvés identiques chez les jumelles (confirmant, s'il était besoin, le fait qu'elles sont issues du même œuf), ces entreprises ont obtenu de curieuses différences ethniques. Par exemple, selon 23andMe, Charlsie a 2,6% d'origines franco-allemandes, absentes chez Carly. Les résultats variaient aussi d'une entreprise à l'autre.

© Photo by Norman Smith/Fox Photos/Getty Images



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 13 000 échantillons de référence supplémentaires et une nouvelle science puissante pour vous donner de meilleurs résultats d'appartenance ethnique.» De quoi perturber un néophyte en test ADN 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 ethnique de son ADN évoluer avec la base de données d'AncestryDNA, dans un article soulignant cette évolution sur le site de la CBC, le service de radiodiffusion canadien.

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 sur Internet, 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 ces parents dont les enfants ont un pourcentage d'une origine ethnique supérieur à la somme des leurs, comme Nade, qui rapportait le 19 janvier 2019 sur le site *genealogie-genetique.fr* 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 TESTS D'ANCESTRALITÉ... SUR POPULATIONS ACTUELLES

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 derniers siècles, il est difficile de connaître les localisations passées des populations actuelles, et encore moins 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-Florincourt, passionnée de généalogie génétique depuis dix ans, sur le site *genealogie-genetique.fr* (dont elle est l'auteure, 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 constitue une aubaine pour les personnes adoptées, nées sous X ou conçues à partir de dons de sperme, >

«
J'ai une ascendance irlandaise, je me demandais pourquoi elle n'apparaissait pas

Katy Jean, utilisatrice d'un test d'ancestralité

> 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.

En mars 2017, une étude de Nathalie Moray, de l'université catholique de Louvain, et 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 dans les tests. La Toile regorge d'histoires d'infidélité et d'autres secrets de famille révélés au grand jour à la suite de l'utilisation de ces tests. Des groupes de soutien se forment pour combler le manque de soutien psychologique dont souffrent les personnes victimes de ces révélations, comme le groupe Facebook DNA NPE Friends, où NPE signifie *not parent expected*, qui rassemble aujourd'hui plus d'un millier de personnes, un an 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 30).

LE RETOUR DES TESTS GÉNÉTIQUES DE SANTÉ EN ACCÈS LIBRE

Malgré ces réticences, les tests génétiques en accès libre portant sur les origines continuent leur essor... et ceux concernant la santé n'ont pas tardé à se développer de nouveau. Une décision de la FDA les a en effet remis en selle 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, est due à des mutations dans le gène *BLM*. Or on retrouve une mutation particulière dite BLM-Ash chez la plupart des malades d'origine juive ashkénaze (qui représentent un tiers des quelques 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 aujourd'hui pour 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 en cours de grossesse) ou à un diagnostic préimplantatoire (un test génétique 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 les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ou la maladie cœliaque. L'agence américaine précise que ces informations ne permettent pas de déterminer le risque absolu de maladie chez l'individu testé, mais qu'elles pourraient l'aider à prendre

Peu de sociétés alertent les usagers sur l'impact psychologique des tests



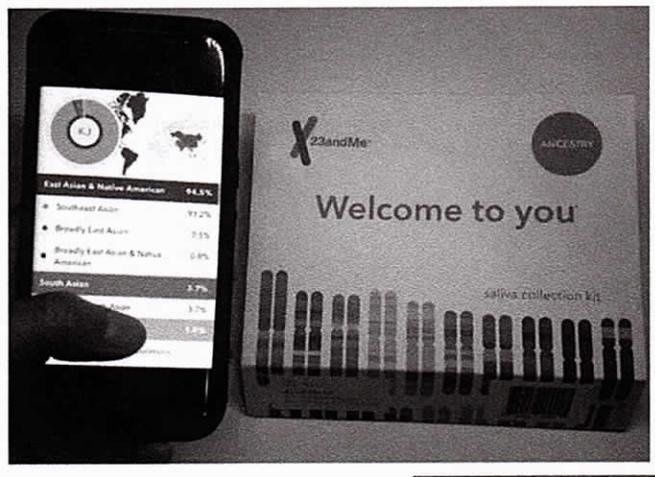
En mai 2013, l'actrice américaine Angelina Jolie a annoncé avoir subi une double mastectomie préventive à la suite du décès précoce de sa mère par cancer et de la détection d'une mutation du gène *BRCA1*. Son risque de développer un cancer du sein s'élevait à 87%. Cette annonce a incité nombre de femmes dans le monde à effectuer un dépistage des mutations des gènes *BRCA*. Aux États-Unis, où le recours au test *BRCA* 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 et ont découvert par la suite que leur risque de cancer était en réalité très incertain.

© Shutterstock.com/ Andreea Raftin

DU TEST GÉNÉTIQUE AUX ORIGINES ETHNIQUES

Sil 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 »...



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 la protection contre le risque de fausse alerte ou de fausse angoisse, ou contre 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. 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.

UNE INFORMATION COMME UNE AUTRE ?

Le droit français réserve un statut exceptionnel à l'information génétique. Les tests ne peuvent être réalisés qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique, ou dans le cadre d'enquêtes judiciaires (voir l'encadré page 38). 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 avec les effets collectifs de cette information biologique qui a la particularité d'être à la fois très stable dans le temps (l'ADN d'une personne ne varie pas au cours de sa vie) 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 médicaux de ce domaine, conscients de ces difficultés, se sont organisés >

TESTS GÉNÉTIQUES DE SANTÉ: 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, quand le couple risque de donner naissance à un enfant atteint ou quand des signes ont été détectés à l'échographie. En 2016, selon le rapport annuel de l'Agence de biomédecine, 2 500 fœtus ont été testés pour une maladie génétique autre que la trisomie 21, dont le dépistage est par ailleurs proposé à toutes les femmes.

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. En 2016, 694 projets de grossesse ont ainsi fait l'objet d'un diagnostic préimplantatoire pour des couples dont le risque d'avoir un enfant atteint était élevé.

> en un réseau national. Ce Groupe génétique et cancer a ainsi permis de proposer les tests BRCA sur tout le territoire national, 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 vendus aux consommateurs sur Internet et, plus

généralement, de la multiplication du recours aux tests génétiques, que ce soit en contexte médical ou policier (voir l'encadré page ci-contre). 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 32), 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 VOULONS-NOUS?

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.

De même, autoriser le recours aux usages «récréatifs» de l'ADN requerrait de disposer des moyens 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». La généralisation des tests génétiques préconceptionnels *via* le diagnostic préimplantatoire 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

LES USAGES POLICIERS DE L'ADN S'ÉTENDENT

Depuis la mise au point des empreintes génétiques par le généticien britannique Alec Jeffreys, en 1985, la technique est utilisée en contexte policier. Cette approche, qui consiste aujourd'hui à caractériser une vingtaine de marqueurs microsatellites du génome, permet de distinguer suffisamment une personne d'une autre pour considérer que chacun de nous, à l'exception des vrais jumeaux, a une empreinte génétique unique.

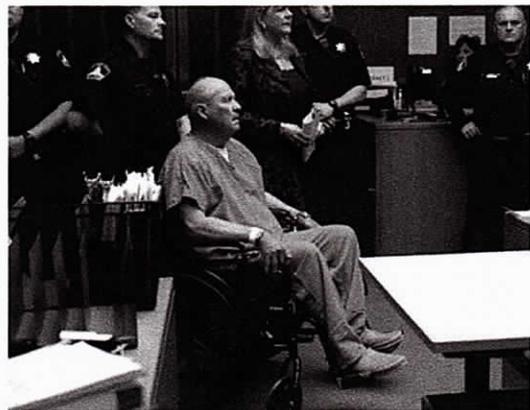
La réalisation d'empreintes à partir de traces biologiques retrouvées sur une scène de crime (sperme, cheveux, cellules mortes) permet parfois de rapprocher différentes enquêtes (mêmes empreintes retrouvées sur différentes scènes), ou d'identifier un nouveau suspect (mêmes empreintes sur une trace et chez une personne testée). L'identité de deux empreintes ne prouve cependant pas la culpabilité du suspect : nous libérons en permanence des cellules mortes (cheveux, peau...) susceptibles de se retrouver sur la main d'une personne que nous avons saluée ou sur un mégot que nous avons jeté.

Depuis 1998, il existe en France un fichier automatisé des empreintes génétiques, le FNAEG, qui conserve les empreintes de toutes les personnes condamnées ou mises en cause pour une série de crimes et de délits. Aujourd'hui, ce fichier contient près de 3 millions d'empreintes génétiques, dont 75 % correspondent à des personnes mises en cause, mais non condamnées. En pratique, lorsqu'une empreinte est réalisée sur un échantillon prélevé sur une scène de crime, la loi française autorise de la comparer à toutes les empreintes présentes dans le FNAEG pour rechercher une correspondance et identifier ainsi un nouveau suspect. Depuis quelques années, il est également autorisé de rechercher si une empreinte du FNAEG, à défaut de correspondre exactement à l'empreinte identifiée, serait celle d'un parent ou d'un enfant biologique.

En 2018, l'arrestation par la police californienne de Joseph James DeAngelo a étendu encore ce principe. Pour identifier ce présumé meurtrier, violeur et voleur multirécidiviste recherché depuis le début des années 1970, les policiers ont en effet comparé l'ADN retrouvé sur plusieurs scènes de crime avec celui d'un site de généalogie génétique. Ils ont repéré une bonne

dizaine de personnes pouvant être de lointains cousins de la personne recherchée. En suivant les liens de parenté entre ces personnes, ils ont identifié un ancêtre commun vivant au début du XIX^e siècle. La reconstruction de la descendance de cet ancêtre – plus de 1 000 personnes – a permis d'affiner les recherches, jusqu'à l'identification de cet ancien policier de 73 ans.

Enfin, depuis un arrêt de la cour de Cassation de 2014, les enquêteurs sont autorisés, en France, à faire analyser une trace génétique pour obtenir des informations sur l'apparence de la personne correspondante : couleur de la peau, des cheveux, des yeux, origine biogéographique. La fiabilité de ces « portraits-robots génétiques » reste toutefois assez discutée.



Joseph James DeAngelo, auteur présumé d'au moins douze meurtres, une cinquantaine de viols et une centaine de cambriolages en Californie entre 1974 et 1986, a été identifié en 2018 par comparaison de l'ADN trouvé sur le terrain avec la base de données génomiques GEDmatch.

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 s'apprête à examiner le nouveau projet de loi de bioéthique, dont un volet concerne les examens génétiques et la médecine génomique. D'autant que les progrès dans le domaine sont loin de se tarir.

Avec la révolution biotechnologique que représente le séquençage de nouvelle génération (NGS, pour *next generation sequencing*), qui permet de séquencer de grandes quantités d'ADN en des temps record, le coût de séquençage d'un génome humain a chuté de manière drastique cette dernière décennie. Alors que celui du premier génome humain avait coûté 3 milliards de dollars et duré 13 ans entre 1990 et 2003 avec des séquenceurs de type Sanger, un séquenceur NGS Illumina HiSeq X offre le

même résultat en une journée pour 1 000 dollars. La société Illumina a déjà promis le génome à 100 dollars d'ici à 2020 avec le nouveau séquenceur Illumina NovaSeq. De jeunes entreprises américaines de génomique comme Helix, Veritas Genetics ou Genecov 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 déjà, dans la revue *Genome Biology*, 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. ■

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.