

SCIENTES ET AVENIR

La Recherche

HÉRÉDITÉ

p.30

Ce que révèlent les tests

GÉNÉALOGIE
ET ADN

MIEUX COMBATTRE
LES MALADIES



**LUTTER CONTRE
LE PHYLLOXÉRA** p.10
Cognac, sur la piste des vieux cépages

FUSION NUCLÉAIRE p.40
ITER, le tokamak prend forme

ADN

Faut-il faire confiance aux tests génétiques ?

La baisse des coûts de l'analyse de l'ADN humain a ouvert un marché florissant à destination du grand public : recherche des origines, évaluation du risque de contracter une maladie... Pour y voir plus clair, « Sciences et Avenir » décrypte l'intérêt et la portée des différents tests génétiques proposés.

DOSSIER RÉALISÉ PAR
Hugo Jalinière, Hervé Ratel
et Elena Sender

LA FALLU QUINZE ANS et 2,7 milliards de dollars pour obtenir le tout premier séquençage d'un génome humain en 2003. Aujourd'hui, quelques heures suffisent pour un coût de moins de 1000 dollars. Une « démocratisation » de l'analyse ADN qui a ouvert un marché florissant qui devrait frôler les six milliards de dollars en 2022, contre 4,6 milliards en 2017. Selon la revue du Massachusetts Institute of Technology (MIT, Cambridge, États-Unis), en 2019, 26 millions de personnes dans le monde avaient déjà commandé sur Internet un kit

d'analyse auprès de la vingtaine d'entreprises privées qui ont fleuri au cours des années 2000 : 23andMe, MyHeritage, LivingDNA, Gene by Gene, AncestryDNA... Et d'ici à 2021, celles-ci devraient disposer des données génétiques de 100 millions de personnes !

Ces entreprises font mille et une promesses comme la recherche des origines ethniques et géographiques de chacun. Celle-ci repose, certes, sur une technique désormais fiable... à condition de disposer de bases de données bien constituées, ce qui est loin d'être le cas (*lire p. 32*). Surtout, elles proposent d'évaluer le risque génétique pour chacun d'être un jour atteint de telle ou telle maladie (Parkinson, Alzheimer, diabète, cancers...). Las ! cette quête a tout du miroir aux alouettes. Car s'il est relativement simple d'isoler le gène défectueux responsable des maladies dites monogéniques — et de pouvoir ainsi alerter à coup sûr son porteur sur la menace qui pèse sur lui —, il n'en va pas de même ►

GETTY IMAGES

CE QUE DIT LA LOI

En France, le code civil n'autorise « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne [...] qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique ». La finalité du projet de recherche doit en outre avoir reçu le consentement de la personne concernée, celui-ci étant « révocable à tout moment ». Seule la justice peut en ordonner la réalisation à des fins d'enquête.



► pour l'immense majorité des pathologies. Celles-ci étant multifactorielles, le risque pour un individu de déclencher la maladie dépend en effet de plusieurs variations génétiques sur plusieurs gènes différents, mais aussi de l'environnement dans lequel il vit, voire de celui de ses parents. Le diabète de type 2 en est un exemple particulièrement frappant (*lire p. 36*). La compréhension et l'interprétation de ces milliards de données médicales ne peuvent ainsi relever que d'une recherche scientifique travaillant sur des génomes entiers, et non sur les quelques « variants » sélectionnés par des sociétés privées afin de réduire les coûts d'analyse...

L'encadrement des tests contraint la recherche

C'est la raison pour laquelle, en France, le recours aux tests génétiques est rigoureusement encadré. Faire analyser son ADN — même à l'étranger — en dehors des conditions prévues par la loi, est strictement interdit (*lire p. 30*). Sauf que la loi n'est pas appliquée. Selon les estimations, 100 000 à 200 000 Français commandent ces kits chaque année sans qu'aucune sanction n'ait jamais été prise.

À l'heure où les parlementaires débattent de la révision de la loi de bioéthique, l'encadrement de ces tests ne satisfait donc ni les acteurs privés voulant investir un marché d'avenir, ni la recherche en sciences médicales encore très contrainte dans ses projets. Quelle est la portée des différents tests génétiques proposés ? Que disent-ils vraiment ? Comment ? Et si « l'ADN ne ment pas », dit-on, peut-il et doit-il pour autant dévoiler toute la vérité ? Rien n'est moins sûr. ■ **H. J.**

« **L**A RECHERCHE DES ORIGINES, ce n'est pas un jeu, c'est très sérieux ! », s'agace Jacques Le Marois lorsqu'on utilise devant lui le terme « récréatifs » pour qualifier les tests génétiques proposés sur Internet par des sociétés étrangères comme 23andMe (États-Unis) ou MyHeritage (Israël), pour ne citer que les plus connues. « Nous préférons le terme de tests génétiques généalogiques », poursuit le président de Geneanet, site de généalogie fondé en 1996 et qui revendique aujourd'hui trois millions de membres, 800 000 arbres généalogiques et six milliards de noms d'ancêtres collectés. La précision sémantique est d'importance pour l'entreprise, car elle s'est lancée récemment dans un audacieux contournement de la loi française qui interdit strictement ces tests et le traitement des données sur le territoire national (*lire l'encadré p. 30*) : depuis février, Geneanet propose en effet à ses membres qui auraient pris le risque de faire analyser leur ADN par des entreprises étrangères de leur faire parvenir les résultats. L'objectif ? Créer une vaste base de don-

Mais qui sont mes ancêtres ?

Les tests génétiques pour la généalogie connaissent un succès croissant auprès du grand public. Mais permettent-ils d'éclairer vraiment les origines ethniques ou géographiques des individus ?

nées génétiques afin de trouver des correspondances entre les ADN des férus de généalogie venus du monde entier, et leur faire ainsi découvrir de nouveaux cousinages.

Des marges d'erreurs plus ou moins importantes

« Quand une personne enregistre les résultats de son test sur notre site, nous pouvons les comparer à ceux stockés dans la base de données et obtenir ainsi un pourcentage d'ADN partagé avec un autre membre. Nous le faisons à partir du nombre et de la taille des segments d'ADN retrouvés en commun », explique Jonathan Grandaubert, passé par l'Institut Pasteur et aujourd'hui ingénieur développement généalogie chez Geneanet. Ainsi, plus le segment partagé par deux personnes est long, plus la probabilité qu'il ait été hérité d'un ancêtre commun est grande. Il ne reste plus alors qu'à rapporter la longueur des segments — et donc le pourcentage d'ADN partagé — au degré de parenté : chacun partage environ 50 % de son ADN avec son père, sa mère ou ses enfants ; 25 % avec ses grands-parents, ses oncles et

50 %

La part d'ADN que chacun partage avec sa mère, son père ou ses enfants.

« Avec 0,7 % d'ADN partagé, le lien de parenté est très probable, même s'il est très difficile à établir »

Jonathan Grandaubert, ingénieur développement généalogie chez Geneanet



JONATHAN GRANDAUBERT

GÉNOME

Deux techniques pour analyser l'ADN

1

Séquençage

Le séquençage entier détermine l'ensemble des 3 milliards de bases nucléotides (A, C, G, T) qui composent le génome. Il offre une vision exhaustive des variants génétiques et coûte quelques centaines d'euros.

2

Génotypage

Il consiste à n'observer que certains points choisis du génome sur des puces à ADN préprogrammées.

Environ 600 000 marqueurs ou variants sont ainsi choisis par les sociétés privées, généralement les plus fréquentes. Il permet une analyse rapide pour un coût de moins de 20 €.

tantes ou encore ses demi-frères et demi-sœurs ; 12,5 % avec ses arrière-grands-parents et ses cousins germains ; et ainsi de suite, jusqu'à la huitième génération... dans le meilleur des cas. « Des phénomènes de recombinaisons génétiques lors de la reproduction peuvent introduire des marges d'erreurs plus ou moins importantes dans la comparaison des ADN. Certaines recombinaisons peuvent ainsi empêcher d'identifier avec certitude un cousin de la quatrième génération, par exemple. » Autrement dit, il existe une variation à chaque génération qui peut s'avérer significative dès la deuxième. Toutefois « si l'on partage entre 0,5 % et 0,7 % d'ADN avec quelqu'un, un lien de parenté est très probable, même si celui-ci peut être généalogiquement difficile à prouver », reconnaît encore Jonathan Grandaubert.

Quoi qu'il en soit, valider d'éventuelles correspondances génétiques nécessite une enquête

généalogique classique. Ou l'inverse : une enquête généalogique sur état civil peut être confirmée ou infirmée par l'ADN. Ce dernier cas fait d'ailleurs partie des arguments invoqués contre la libéralisation des tests car ceux-ci sont susceptibles de révéler des secrets de famille. De fait, notre ADN ne nous appartenant jamais entièrement, le mettre en ligne engage — sans leur consentement — toutes les personnes avec qui nous le partageons. Ainsi, il arrive qu'une personne

se découvre un père biologique... différent de celui qu'elle prenait pour tel. En 2013, des chercheurs belges ont établi, en étudiant sur cinq siècles des marqueurs répartis sur le chromosome Y transmis de père en fils, que le taux de fausses paternités serait en moyenne de 0,9 %. Un chiffre significatif, très éloigné cependant des 15 à 30 % souvent évoqués dans les débats. Reste que le risque, qui inclut d'emblée celui de lever le droit à l'anonymat des donneurs de sperme, est réel. « La ►

ANTHROPOLOGIE

Il y a du Neandertal en nous

En moyenne, 2 % du matériel génétique d'*Homo sapiens* est hérité... de Neandertal ! Alors que les deux espèces ont longtemps été considérées comme simples cousines issues d'un ancêtre commun, cette découverte stupéfiante a montré en 2010 qu'il y avait bien eu hybridation. Ce croisement génétique ne semblait concerner que les populations en dehors d'Afrique. En effet, avant de disparaître il y a 40 000 ans, Neandertal vivait en Eurasie et était présumé n'être jamais allé sur ce continent africain. Patatras ! De nouvelles analyses publiées en février ont montré que les néandertaliens partageaient 0,3 % du génome africain moderne. De quoi redessiner les routes des migrations originelles !



ÉVELYNE HEYER

PROFESSEURE D'ANTHROPOLOGIE
GÉNÉTIQUE AU MUSÉUM NATIONAL
D'HISTOIRE NATURELLE, À PARIS

« La fiabilité des tests dépend des populations de référence »

Quel crédit accorder aux résultats fournis par les tests génétiques sur les origines ethniques et géographiques ?

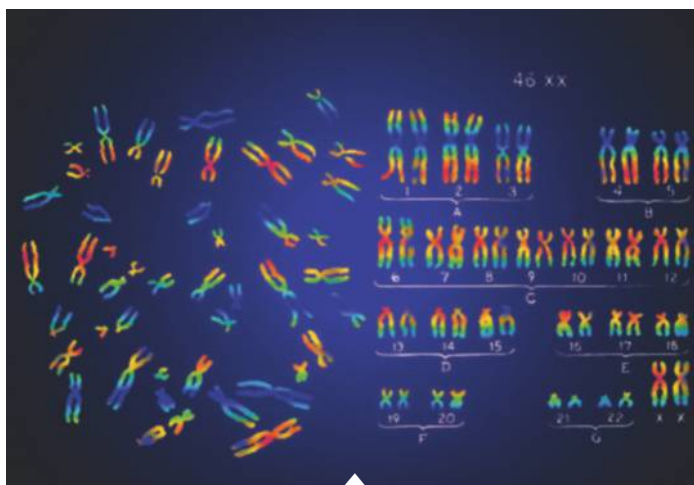
À l'échelle des continents, ils sont à peu près exacts. Vous pouvez ainsi savoir si vous êtes 20 % d'origine africaine, 30 % asiatique, 40 % européenne, etc. Les choses se compliquent dès que l'on veut déterminer des régions plus précises, car la fiabilité dépend des populations de référence auxquelles sont comparées votre ADN. Pour comprendre, il faut envisager l'ADN comme une mosaïque dans laquelle certains petits morceaux portent la trace génétique des migrations humaines du passé. Les entreprises qui proposent des tests pour le grand public s'attachent à comparer chaque petit bout à des populations de références. La technique est fiable, à condition de bien déterminer ces populations de référence.

Le choix de ces populations de référence explique-t-il que l'on obtient des résultats différents d'une entreprise à l'autre ?

Tout à fait ! Prenons un exemple. Si vous avez des ancêtres d'origine sibérienne et réalisez ce test auprès de l'entreprise américaine 23andMe, les résultats vous donneront une ascendance... amérindienne. Ce qui est faux, mais s'explique par le fait que cette entreprise n'a quasiment aucun échantillon d'individus sibériens dans sa base de données. En revanche, elle dispose d'échantillons d'Amérindiens qui leur sont proches génétiquement, parce qu'ils ont migré de Sibérie il y a 15 000 à 20 000 ans.

Comment ces sociétés constituent-elles leur base de données ?

Pour se lancer, elles ont utilisé les bases de données publiques réalisées par les chercheurs en génétique, comme celles que nous avons constituées au Muséum à des fins de recherche et qui échantillonnent de façon fiable des populations à travers le monde. Or, elles ont fait évoluer ces données de référence en y agrégeant — dans des conditions que nous ignorons — les nouvelles données récoltées chez leurs clients. Il est donc impossible de garantir la validité des informations et des outils avec lesquelles elles travaillent. ■ **Propos recueillis par H. J.**



Les chromosomes sont divisés en segments ensuite comparés à une base de données. Les origines ethniques ou géographiques peuvent ainsi être identifiées à partir des variations spécifiques d'une population.

► *dénonciation des effets pathogènes des secrets de famille ne doit pas être confondue avec [...] une apologie de la transparence. Car le droit au secret est important lui aussi* », précise ainsi le psychiatre Serge Tisseron.

Avant son application récente comme outil d'aide à la recherche généalogique, les tests génétiques à destination des particuliers ont d'abord connu un large succès pour éclairer les origines ethniques ou géographiques des individus (lire l'encadré p. 35). « À l'origine, les Afro-Américains, descendants d'esclaves, ont ainsi voulu savoir d'où ils venaient. Une quête d'héritage tout à fait justifiée, bien loin de l'usage récréatif de ces tests aujourd'hui », précise Éveline Heyer, chercheuse CNRS en anthropologie génétique au Muséum national d'histoire naturelle à Paris. Dans ce cadre, la fiabilité des résultats est encore bien plus difficile à établir que pour la généalogie (voir ci-contre). Car il ne s'agit plus de comparer deux ADN contemporains, mais de remonter dans le temps pour trouver leur provenance géographique, et donc ethnique. En effet, au fil d'une histoire commencée en Afrique il y a

300 000 ans, *Homo sapiens* a colonisé l'ensemble de la planète tout en acquérant des mutations génétiques, lesquelles se sont fixées au gré de la sédentarisation de différentes populations.

Une aide à l'anthropologie génétique

Aujourd'hui, des outils de calcul statistique permettent cependant de retracer la saga de ces grandes migrations et viennent ainsi en aide à l'anthropologie génétique. En juillet, des chercheurs de l'université de Leicester (Royaume-Uni) ont ainsi pu suivre une partie de l'histoire de la traite transatlantique à partir de l'ADN de 50 000 personnes récolté des deux côtés de l'Atlantique par 23andMe. L'étude parue dans *American Journal of Human Genetics* révèle que les Afro-Américains aux États-Unis sont majoritairement reliés aux populations d'une région correspondant au Nigeria et au Bénin actuels, alors que ces dernières étaient plutôt envoyées en Amérique du Sud selon les registres d'époque. Preuve selon les auteurs que nombre d'entre eux ont ensuite été transférés des Caraïbes vers le sud des États-Unis

TÉMOIGNAGE

« Mes gènes
ont voyagé
entre le Nigeria
et l'Europe »

Ce fut le cadeau de Noël original d'un cousin : un kit d'ADN généalogique pour découvrir mes « origines ethniques » et trouver « de nouveaux liens familiaux ». Vendu par une société israélienne, leader du marché en France, il comprend deux fioles et deux bâtonnets ouatés, une enveloppe à renvoyer et un mode d'emploi. Il suffit de frotter le bâtonnet à l'intérieur de la joue puis de le déposer dans l'éprouvette. Avant d'envoyer le tout aux États-Unis par courrier, avec un code préalablement activé sur le site Internet de l'entreprise. Trois à quatre semaines plus tard, cette dernière m'a envoyé un lien par e-mail. En un clic, une carte du monde s'est animée sous mes yeux, sur laquelle étaient tracés des cercles correspondants, d'après la société, à mes origines. Ainsi, je serais à

52 % originaire d'Europe du Nord et de l'Ouest, 24,9 % ibère et 23 % « autres » dont 1,9 % du Nigeria. Rien de très surprenant, sauf le 1,9 % du Nigeria, que des discussions animées en famille n'expliqueront pas ! À quand remontent ces traces ? Aucune précision n'est apportée. Pas plus que sur leur fiabilité. Mais une chose est sûre : la même analyse ADN réalisée par une autre société ne rendrait pas forcément les mêmes résultats ! Car ces analyses comparent le profil génétique d'un individu à une base de données

de populations variable... selon les sociétés (lire p. 34). Chacune compare ensuite le pourcentage de l'ADN partagé avec d'autres personnes ayant fait le même test, ce qui lui permet d'expédier au client des « correspondances ». Ainsi, me concernant, quatre parents proches ont été recensés, ainsi que 2169 éloignés, dont près de 700 aux États-Unis, 400 en France et 100 au Royaume-Uni. Dans la majorité des cas, le taux d'ADN partagé n'excédait pas 0,5 % ! Au final, malgré le risque de voir surgir des parents cachés

sans aucun accompagnement psychologique, l'information est limitée. Et *quid* de la protection des données ? La société précise que les données personnelles ne sont « jamais vendues ni concédées sous licence » à des tiers sans consentement « éclairé explicite » et « jamais et en aucun cas à une quelconque compagnie d'assurances ». Ni « aux forces de l'ordre »... sauf « si une ordonnance judiciaire valide ou une citation à comparaître à des fins d'information génétique l'exigeait ». Gare aux cadeaux empoisonnés ! **Elena Sender**

▲ Cette carte adressée à notre journaliste indique la répartition géographique de ses origines à partir de la comparaison de son ADN avec celui des bases de données de chaque pays.

« vraisemblablement pour maintenir l'économie esclavagiste alors que la traite transatlantique des esclaves était de plus en plus interdite », selon les auteurs. Autre sinistre enseignement, alors que plus de 60 % des esclaves étaient des hommes, la trace génétique des femmes est

bien plus présente dans les populations contemporaines. Vraisemblablement en raison du « viol de femmes africaines asservies par les propriétaires d'esclaves et à d'autres formes d'exploitation sexuelle » ; mais aussi à une politique de « dilution » ou de « blanchis-

sement racial » qui consistait à encourager la reproduction entre colons et esclaves.

Du simple complément à la pratique de la généalogie à l'étude de l'histoire des populations humaines, les tests génétiques offrent un vaste champ d'application. Pas sûr pour autant que cela suffise à les légaliser en France. Dans le cadre des débats parlementaires autour de la révision de la loi de bioéthique, ni l'Assemblée en octobre 2019 ni le Sénat en janvier n'ont encore envisagé de lever cette interdiction. ■ H. J. ►

Des chercheurs britanniques ont pu suivre une partie de l'histoire de la traite transatlantique à partir de l'ADN de 50 000 personnes récolté des deux côtés de l'Atlantique

Tests médicaux : prévenir pour mieux guérir

Si les analyses présentent un intérêt indéniable pour dépister les maladies monogéniques comme Huntington ou la mucoviscidose, elles sont défailtantes lorsque des interactions entre gènes et facteurs environnementaux sont en jeu, comme dans le diabète de type II.

APPELONS-LA CLAIRE*. C'est sa cinquième visite à la consultation de génétique de ce grand hôpital en région. La raison ? Depuis plusieurs générations, sévit parmi les membres de sa famille une terrible affection neurodégénérative, la maladie de Huntington. Sa mère, son frère et deux de ses cousins ont été emportés par cette pathologie qui se caractérise par une dégénérescence des neurones impliqués dans les fonctions motrices et cognitives. Claire est venue accompagnée de sa plus jeune sœur, non porteuse du gène de la maladie. Les premiers symptômes se sont déclarés six ans plus tôt alors qu'elle s'apprêtait à fêter son 45^e anniversaire. Aujourd'hui, son état est préoccupant : Claire a désormais beaucoup de mal à se déplacer et son bras gauche pend, inerte, le long du corps. Sa voix n'est plus qu'un murmure pratiquement inaudible.

Ces consultations génétiques, très éprouvantes sur le plan physique et physiologique, sont désormais nombreuses en France. À l'origine, il y a toujours la connaissance d'une pathologie qui frappe lourdement une famille : cancer du sein, maladie neurodégénérative ou cardio-vasculaire, etc. Aujourd'hui, plus de 1500 maladies héréditaires peuvent ainsi faire l'objet en France d'un test diagnostique. Celui ou celle qui se



L'examen biologique, hors consultation génétique, ne peut à lui seul renseigner précisément sur une maladie.

sait à risque de développer l'une de ses pathologies peut ainsi demander à son médecin traitant de lui prescrire une consultation chez un généticien afin qu'une analyse soit faite et le diagnostic posé. Deux autres raisons peuvent cependant motiver la demande d'un test génétique : le patient est déjà atteint, mais la cause est inconnue ; le patient a un projet d'enfant et veut connaître les risques de transmettre sa maladie génétique à sa progéniture.

Quoi qu'il en soit, tous ces motifs sont soumis à un encadrement législatif très strict et ne se résument pas à un simple examen bio-

logique. « Pour la majeure partie de ces maladies, connaître son statut génétique ne permet pas d'en tirer des enseignements précis sur la pathologie, explique le professeur François Eisinger, oncogénéticien à l'institut Paoli-Calmettes à Marseille. Lors des consultations, j'utilise souvent la métaphore automobile : un défaut dans la voiture ne rend pas forcément le véhicule dangereux. Songez que chacun d'entre nous possède environ 23 000 gènes parmi lesquels, en moyenne, 230 fonctionnent mal ! »

Tabac, obésité ou âge sont des facteurs plus prédictifs

Ainsi, les tests génétiques présentent un intérêt indéniable pour dépister les maladies dites monogéniques — sous l'influence d'un seul gène — comme Huntington ou la mucoviscidose (voir l'infographie ci-contre). En revanche, il en va tout autrement pour les maladies dues à des interactions complexes entre gènes et facteurs environnementaux : diabète de type II, la plupart des cancers, etc. Celles-ci se déclenchent, ou non, en fonction du parcours de vie. « Dire, par exemple, que l'on fait partie d'une "famille à cancers", n'a pas grand sens. Pour reprendre la métaphore, l'important c'est le nombre de kilomètres que la voiture est capable de parcourir malgré ce défaut. Au-delà du profil de risque héréditaire, ce qui compte donc, ce sont les gènes hérités de la vie qu'on

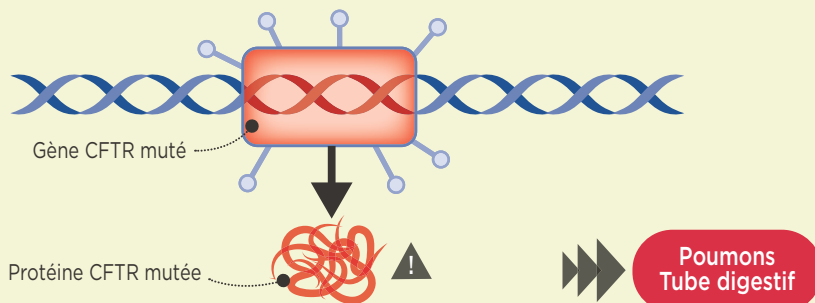
COMPARAISON

Toutes les maladies génétiques ne se ressemblent pas

Mucoviscidose (enfant)

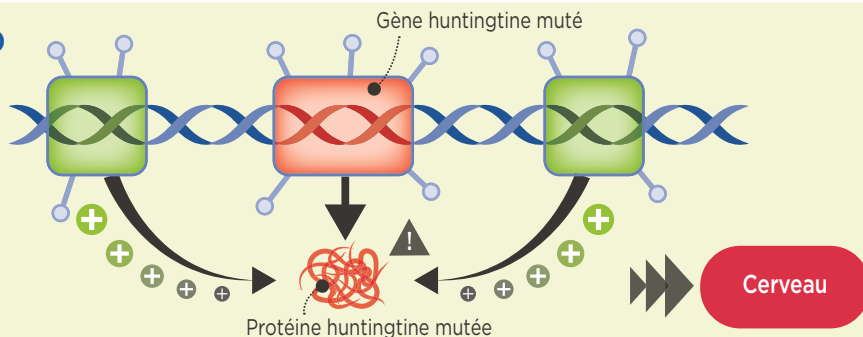
Maladie monogénique

■ Elle débute à la naissance. Elle est due à des mutations sur le gène CFTR qui entraînent une malformation de la protéine CFTR. Elle touche un nouveau-né sur 3000 et apparaît lorsque les deux parents sont porteurs du gène défectueux. Plusieurs tests médicaux de dépistage et de diagnostic existent.

**Huntington (jeune adulte)**

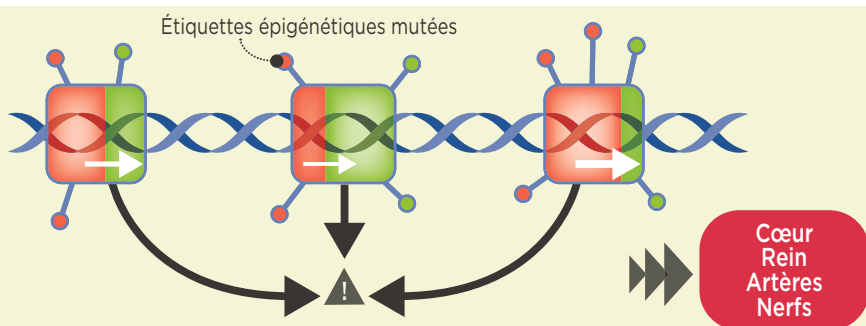
Maladie monogénique avec effets modérateurs

■ La pathologie se développe en moyenne à partir de 30 ans quand commencent à s'estomper les effets modérateurs des gènes environnants sur la protéine huntingtine. Elle atteint une personne sur 20 000. Plusieurs tests existent.

**Diabète type II (adulte)**

Maladie polygénique

■ L'affection débute après 40 ans en fonction de facteurs environnementaux (alimentation, sédentarité, tabac) qui modifient les étiquettes épigénétiques à la surface de divers gènes. Aucun des tests ne permet de prédire précisément la survenue de la maladie.



a menée. La consommation de tabac, l'obésité ou encore l'âge sont des facteurs beaucoup plus prédictifs que des gènes de prédisposition », poursuit le spécialiste. D'autant qu'en matière de tests, « faire plus n'est pas forcément faire mieux ». François Eisinger en veut pour preuve que les tests pratiqués aux États-Unis pour diagnostiquer le cancer du sein incluent la recherche de davantage de gènes que ceux pratiqués en France. Or, hormis

les gènes de prédisposition les plus certains et étudiés (BRCA1, BRCA2, PALB2), la contribution des autres est bien moindre, et leur synergie en grande partie inconnues. « Ce qui rend le diagnostic incertain et augmente d'autant le stress des personnes à qui l'annonce est faite », déplore-t-il. Pour ceux qui ne peuvent pas bénéficier d'une consultation, plusieurs entreprises américaines proposent sur Internet

des autotests de prédisposition à telle ou telle maladie, comme le diabète de type II. En France, ces tests sont interdits pour la bonne raison qu'ils sont tout... sauf fiables ! Des généticiens de l'université de San Diego (États-Unis), dont le célèbre Craig Venter qui a mis au point la technique du séquençage rapide, se sont livrés à une expérience éclairante voilà maintenant une décennie : comparer les résultats des tests four-

DR CATHERINE NOGUÈS

CHEFFE DE SERVICE D'ONCOGÉNÉTIQUE CLINIQUE À L'INSTITUT PAOLI-CALMETTES, CENTRE RÉGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER, À MARSEILLE

« Une marchandisation de la chose biologique complètement folle »

“ Ce qui est troublant avec les tests génétiques proposés aux consommateurs, c'est ce mélange du « *récréatif* » — la recherche des origines ethniques ou généalogiques — et de l'accès à des informations d'une toute autre nature... et surtout peu fiables : le risque de maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, etc.) ou de cancer par exemple. On n'est pas du tout sur le même plan ! Par ailleurs, en tant que médecin, je trouve cette marchandisation de la chose biologique complètement

folle. Certes, cela n'est pas très onéreux (100 à 200 €) mais là n'est pas l'essentiel pour ces entreprises : elles se rémunèrent surtout avec les données de leurs clients, qu'elles peuvent vendre à prix d'or à l'industrie pharmaceutique. Sans compter qu'il y a un risque réel de vol de données. Or l'ADN est non seulement ce que nous avons de plus intime, mais aussi de plus identifiant. Surtout, ces tests ouvrent la voie à une surinterprétation du variant biologique qui, hors contexte individuel, familial ou médical, ne veut

pas dire grand-chose. De sorte que les personnes qui y ont recours se retrouvent avec des résultats parfois inquiétants qu'elles ne peuvent pas interpréter. Résultat : soit elles restent seules à ruminer leur angoisse ; soit, comme cela arrive désormais, elles se tournent vers nous, médecins spécialistes en génétique. Ce qui implique un temps d'expertise et des coûts qui pèsent *in fine* sur le système de santé. Car pour vérifier que les variations annoncées ne sont pas surinterprétées, il faut refaire l'analyse et déterminer si cela a du sens dans un

DR GUILLAUME VOGT

DIRECTEUR DU LABORATOIRE NEGLECTED HUMAN GENETICS (NHG) AU CENTRE NATIONAL DE RECHERCHE EN GÉNOMIQUE HUMAINE (CNRGH-CEA), À ÉVRY (ESSONNE)

« Pour une génétique 2.0 à la française »

“ Les tests génétiques commercialisés par les entreprises privées fonctionnent très bien en généalogie pour trouver des liens de parenté ou identifier des origines ethniques, à condition que les bases de données soient bien construites. En revanche, d'un point de vue médical, les résultats sont très mauvais. La raison est simple : ces tests ne reposent pas sur du séquençage exhaustif des gènes

faits d'intérêt, mais sur un génotypage qui coûte moins de 20 euros à réaliser. L'analyse est réalisée sur des puces à ADN sur lesquelles sont observés seulement 600 000 points du génome sur les trois milliards de bases qu'il contient. La méthode est excellente pour observer les variations les plus fréquentes et est donc très utile lorsque l'on mène un travail de recherche sur de grands effectifs : par exemple, comparer l'ADN de 5000 patients atteints d'un certain type de cancer à 5000 personnes en bonne santé.

« Ces entreprises se rémunèrent avec les informations de leurs clients qu'elles peuvent vendre à l'industrie »

Catherine Noguès

contexte médical. Et les faux signaux ne sont pas rares ! Par exemple, une variation du gène BRCA1 connu pour prédisposer au cancer du sein n'a de sens que si elle correspond à une histoire familiale de cancers du sein. Mais il y aura d'autres familles où, avec le même variant, le risque sera différent. Ces variations biologiques n'ont de sens que si elles sont corrélées à une histoire familiale. J'aimerais parfois que ce soit binaire, mais c'est toujours plus compliqué que ça. » ■ Recueilli par H. J.



VALENTINE VERNEL POUR SCIENCES & AVENIR

Néanmoins, les erreurs sur ces puces sont fréquentes (1/500 à 1/1000). Cela ne change pas significativement les résultats sur ces grands effectifs, mais si le test est individualisé et que l'erreur « tombe » sur vous, cela peut être grave. Cela étant dit, il faut empêcher la fuite des données françaises à l'étranger [où ces tests sont autorisés] et donc faire évoluer les conditions d'étude du génome. C'est le principe d'une « génétique 2.0 à la française » que je défends et où nous pourrions proposer à chacun de rendre son ADN disponible à des fins de recherche en échange de l'étude de son génome, le tout assorti de

questionnaires multithématiques*. Mais la Cnil défend sa doctrine qui est d'imposer un thème unique par projet de recherche. Pire, si dans le cadre d'un projet précis, les chercheurs découvrent un risque important pour la personne mais que celui-ci ne concerne pas directement la recherche en cours (découverte incidente), la Cnil s'oppose à l'éventualité de l'en informer... Si ce refus d'interpréter intelligemment la loi perdure, la France perdra définitivement la capacité à étudier ses propres données génétiques, laissant ainsi les sociétés étrangères prendre le monopole. » ■ Recueilli par H. J.

* sciav.fr/884Vogt

« Il faut empêcher la fuite des données françaises à l'étranger et donc faire évoluer les conditions d'étude du génome » Guillaume Vogt

► nis à cinq personnes par deux de ces entreprises (23andMe et Navigenics). Pour plus de la moitié des maladies, les conclusions se sont révélées n'être pas harmonisées, les facteurs de risque variant par exemple du simple au triple quand ils ne se contredisaient pas quant à la survenue d'une pathologie ! D'où l'importance d'une information donnée dans le cadre d'une véritable consultation génétique. Ce qui permet au spécialiste d'expliquer au patient ces arbitrages génétiques et de prendre en compte de nombreux aspects de la vie du patient. « En consultation, je vois beaucoup de personnes susceptibles de développer un cancer, poursuit François Eisinger. La génétique n'est qu'un outil me permettant d'identifier ces personnes, le test étant alors une manière de poser une question à l'organisme et d'obtenir une réponse. Mais tout le travail consiste ensuite à interpréter ce résultat avec le patient en fonction de sa vie. »

Rechercher les étiquettes épigénétiques anormales

Dans le futur, les tests médicaux seront probablement complétés par la recherche d'étiquettes épigénétiques anormales. Ces dernières se trouvent en effet à la surface des gènes et spécifient leurs statuts (actifs ou inactifs). Elles se modifient au fil du temps, en fonction de nos habitudes de vie, les bonnes comme les mauvaises. Ces tests représenteraient ainsi le graal du diagnostic biologique, car ils permettraient de diagnostiquer, non seulement les maladies génétiques d'une personne, mais renseigneraient en temps réel sur son état de santé ! Encore faudrait-il savoir déchiffrer et interpréter ces changements d'étiquettes... ce qui, à l'heure actuelle, est malheureusement impossible. ■ H. R.

* Son nom et des détails de son identité ont été changés.