

PLUS COMPLEXE LA VIE

LIRE ENTRE

LES GÈNES

LE GÉNOME HUMAIN – COMME CELUI DE TOUS LES ÊTRES VIVANTS – A MIS DES CENTAINES DE MILLIONS D'ANNÉES AVANT DE PARVENIR À SON ÉTAT ACTUEL. IL NE FALLAIT PAS S'ATTENDRE À CE QUE SON FONCTIONNEMENT SOIT D'UNE SIMPLICITÉ CONFONDANTE. DENIS DUBOULE EXPLIQUE POURQUOI IL VA FALLOIR PATIENTER ENCORE UN PEU POUR VOIR SE RÉALISER LES ESPOIRS QUE LE DÉCRYPTAGE DU GÉNOME HUMAIN A ÉVEILLÉS





CRISPR-CAS9, LE COUTEAU SUISSE DE LA GÉNÉTIQUE

Le complexe CRISPR-Cas9 est le nouvel outil fétiche des généticiens. Il permet de couper l'ADN à des endroits précis, d'extraire un gène (et même plusieurs à la fois), de le corriger, de le remplacer ou encore de moduler son activité, le tout à une vitesse beaucoup plus élevée et un coût plus bas que toutes les techniques similaires développées jusqu'à maintenant. Certains l'appellent le couteau suisse de l'édition génétique, d'autres l'iPhone de la biotechnologie.

CRISPR-Cas9 est formé de deux éléments. Le premier (CRISPR) est un brin d'ARN dont la séquence est l'homologue du fragment d'ADN que l'on veut exciser. Ce « guide », qui peut être produit à volonté, de manière indépendante, reconnaît sa cible et se lie avec. Le second

élément du complexe entre alors en action. Il s'agit d'une endonucléase (Cas9), c'est-à-dire une enzyme qui coupe, comme une paire de ciseaux, aux deux extrémités du fragment. Si le dispositif est couplé à un mécanisme de réparation, le trou peut ensuite être comblé par n'importe quel nouveau morceau d'ADN.

Le complexe CRISPR-Cas9 est à l'origine un système de défense de certaines bactéries contre les infections par des agents infectieux tels que les virus bactériophages. La chercheuse française Emmanuelle Charpentier, alors professeure à l'Université d'Umeå en Suède, a découvert son mode de fonctionnement et, avec Jennifer Doudna, de l'Université de Berkeley aux États-Unis, elle a publié, dans

la revue *Science* du 17 août 2012, la description de l'outil de biotechnologie que tous les laboratoires de génétique utilisent actuellement. Cette avancée a valu aux deux chercheuses une série de prix prestigieux. Elles sont désormais pressenties pour un éventuel prix Nobel. Emmanuelle Charpentier, actuellement professeure à l'Institut Max Planck de Berlin, a depuis mis au point une nouvelle variante du système CRISPR qui serait encore plus efficace.

Avant l'arrivée de ce nouvel outil biomoléculaire, les généticiens n'étaient capables de manipuler génétiquement qu'une quantité limitée d'animaux. Avec le complexe CRISPR-Cas9 (et ses successeurs), les possibilités explosent. Les chercheurs peuvent désormais

modifier l'ADN avec précision et sans difficulté majeure d'une grande quantité d'organismes. Les dernières publications concernent les singes, les mammoths, les moustiques et bientôt les animaux de compagnie. Certaines voix s'inquiètent toutefois que la technologie CRISPR-Cas9, facile à mettre en œuvre et peu onéreuse, commence à être utilisée par des biologistes amateurs, comme cela semble déjà être le cas. Ces groupes, hors du contexte des laboratoires de recherche traditionnels, sauront-ils tous se plier au code de bonne pratique scientifique mis en place en 2011 (<https://diybio.org/codes/>)?

Cela fait plus de quinze ans que le génome humain a été décrypté. À cette époque, on sentait déjà que l'être humain était davantage qu'un ensemble de gènes-programmateurs. Aujourd'hui, les scientifiques en sont persuadés : si l'on veut se connaître dans la plus stricte intimité biologique, il faut savoir lire entre les gènes. D'abord, en raison du fait que l'ADN séparant les parties codantes – ce qui correspond tout de même à 98 % du génome – n'est pas inutile, comme on le pensait au départ, mais s'avère tout aussi essentiel au bon fonctionnement de l'organisme que les gènes eux-mêmes. Ensuite, parce qu'en plus du génome, il faudrait, idéalement, connaître l'épigénome (tout ce qui, sous l'influence de l'environnement, se lie à l'ADN et module son fonctionnement), le transcriptome (l'ensemble des brins d'ARN présents dans les cellules) ou encore le protéome (l'ensemble des protéines synthétisées par les molécules d'ARN).

Le tout sans oublier la composition du microbiote, à savoir les populations de bactéries, virus et autres microbes (dix fois plus nombreux que les cellules de notre corps) ayant colonisé la peau et les entrailles et qui jouent un rôle inattendu et de premier ordre dans le métabolisme. Alors que les chercheurs disposent depuis quelques années seulement d'un nouvel outil de génie génétique révolutionnaire (le CRISPR-cas9, lire encadré) et de moyens de séquençage et d'analyse biomoléculaires sans cesse plus performants, Denis Duboule, professeur au Département de génétique et évolution (Faculté des sciences), revient sur les progrès fulgurants et les limites de sa discipline.

Campus : Ces dernières années, la recherche en génétique a fait d'énormes progrès dans la compréhension des mécanismes tandis que les technologies de séquençage, d'analyse, etc. se sont perfectionnées. Mais les espoirs de guérison des grandes maladies ne sont toujours pas réalisés. Où en sommes-nous ?

Denis Duboule : Pour comprendre où nous en sommes aujourd'hui, il faut rappeler d'où nous venons. Au milieu des années 1970, durant mes études, on pensait encore que les

animaux possédaient des gènes propres : l'éléphant avait un gène de la trompe, la vache celui des cornes, etc. Dans les dix ans qui suivent, on s'est aperçu que tous les animaux, qu'il s'agisse des mouches, des souris ou des humains, possèdent en réalité les mêmes gènes. Cela signifie que ces derniers, même identiques, peuvent fabriquer des formes de vie très différentes. Ce progrès conceptuel a cependant du même coup resserré le champ de recherche. On a en effet considéré que si les gènes sont si bien conservés à travers les millions d'années d'évolution, c'est qu'ils sont responsables de tout.

C'est le début du tout-génétique ?

On espère en effet comprendre les maladies en étudiant les gènes, c'est-à-dire la partie dite codante de l'ADN. On se met à parler du gène de l'obésité, de celui de l'orientation sexuelle, de celui de l'alcoolisme, etc. C'est aussi l'époque des programmes télévisés comme le Téléthon en faveur de la recherche sur les maladies génétiques telles que la myopathie de Duchesne et la mucoviscidose. De telles maladies, causées par la mutation d'un seul gène, sont toutefois rares et aujourd'hui presque toutes connues. Elles sont certes graves et dramatiques, mais le poids qu'elles font peser sur la société est négligeable au regard des maladies métaboliques, dégénératives, mentales, etc.

Et celles-ci ne sont pas monogéniques ?

Les chercheurs comprennent assez vite en effet que si des formes rares de ces maladies peuvent être causées par un seul gène muté, la plupart du temps, elles sont multigéniques. Forts de ce constat, ils se sont alors lancés dans de nombreuses et vastes études analysant l'ensemble des gènes de milliers de participants. Ces opérations, appelées GWAS (*Genome-wide association studies*), cherchent à établir des associations entre des variations génétiques et des maladies ou des traits physiques particuliers.

Les GWAS n'ont-elles pas donné les résultats escomptés ?

Ces travaux ont fourni une toute petite partie de la réponse. Dans les meilleurs des cas, les GWAS ont produit des

« AU MILIEU DES ANNÉES 1970, ON PENSAIT ENCORE QUE L'ÉLÉPHANT AVAIT LE GÈNE DE LA TROMPE, LA VACHE CELUI DES CORNES... »

associations avec de très nombreux variants de gènes (allèles) qui, ensemble, n'expliquent qu'une fraction des cas de la maladie en question.

Un exemple ?

L'une des GWAS les plus révélatrices s'est focalisée non pas sur une maladie mais sur la taille des individus (GIANT, pour *Genetic Investigation of Anthropocentric Traits*). Publiée dans la revue *Nature* du 14 octobre 2010, cette enquête porte sur le génome de plus de 180 000 personnes. Elle a trouvé des centaines de variants génétiques, regroupés dans au moins 180 *loci* (régions chromosomiques), associés à la taille des personnes. Mais tous ces allèles n'expliquent en réalité que 10 % des variations de hauteur observées. Quand vous comprenez cela, vous comprenez aussi les difficultés de cette approche.

Comment expliquez-vous cet échec ?

Les GWAS se sont surtout focalisées sur les gènes qui ne représentent que 2 % de l'ensemble de l'ADN contenu dans chacune de nos cellules. Ces dix dernières années, on a commencé à comprendre que des mutations dans les 98 % restants peuvent, elles aussi, jouer un rôle important. Ces vastes territoires du génome humain comprennent en effet des zones chargées de réguler l'activité des gènes et qui, si elles sont altérées, peuvent entraîner une baisse, voire un arrêt total, de la production de la protéine correspondante.

Sur ces 98 % du génome, quelle proportion est utile ?

On ne le sait pas exactement. Si on découvre une variation dans une partie inconnue de la zone non codante du génome, on ne peut pas, a priori, déterminer si elle touche une partie importante ou non. Une mutation dans les portions d'ADN qui séparent les régions régulatrices de leurs gènes cibles, et qui sont à première vue « vides », peut avoir des conséquences. Le gène de la globine, par exemple, est éloigné de sa zone régulatrice et pour permettre aux deux entités d'entrer en contact, le segment d'ADN qui les sépare doit se recourber. Mais si, en raison d'une mutation, il manque un certain nombre de paires de base, le repliement risque de s'effectuer incorrectement avec pour résultat une diminution, voire un arrêt, de la production d'hémoglobine sanguine, conduisant à une anémie.

Il suffit donc de découvrir les zones régulatrices de tous les gènes...

Oui, mais chaque gène n'en a pas forcément qu'une seule. Il arrive en effet qu'un gène soit régulé par une région A lorsqu'il est exprimé dans le foie mais par la région B, située à un tout

« SI ON DÉCOUVRE UNE VARIATION DANS LA ZONE NON CODANTE DU GÉNOME, ON NE PEUT PAS, A PRIORI, DÉTERMINER SI ELLE TOUCHE UNE PARTIE IMPORTANTE OU NON »

DENIS DUBOULE, PROFESSEUR AU DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION (FACULTÉ DES SCIENCES)

autre endroit, lorsqu'il est activé dans le cerveau. C'est pour cette raison, entre autres, qu'il est nécessaire de connaître, en plus du génome entier, l'épigénome. Et ce, pour chaque organe ou tissu.

Qu'est-ce que l'épigénome ?

Il s'agit de mécanismes moléculaires comme des groupes méthyles, qui viennent se coller à l'ADN à des endroits précis, ou de modifications dans la chromatine. Cet appareil complexe se structure autour du génome pour moduler l'activité des gènes et des régions régulatrices sans changer la moindre lettre du code génétique. La nature des cellules (hépatiques, nerveuses, musculaires...) ainsi que les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le stress ou l'exercice physique exercent une influence sur ces mécanismes. C'est un champ de recherche nouveau et passionnant, ne serait-ce que par le fait que certaines de ces modifications épigénétiques se transmettent de génération en génération. De plus, cet épigénome est dynamique puisqu'il peut varier selon l'heure de la journée. Dans le foie, par exemple, il ne sera pas le même à 11 heures du matin, lorsque les cellules s'apprentent à relâcher des enzymes de détoxification, que le soir, quand elles sont au repos.

Cela fait beaucoup de paramètres à suivre...

Et ce n'est pas tout. Michael Snyder, professeur à l'Université de Stanford – qui comptait parmi les orateurs du colloque Wright qui s'est tenu à l'Université de Genève en novembre dernier –, s'est lancé dans une recherche consistant à récolter de manière régulière un maximum de données biomoléculaires d'une personne saine afin d'observer ce qui change en cas de maladie, de modification du mode de vie, etc. Cela

implique des prises de sang hebdomadaires (et tous les jours en cas de maladie), le séquençage de son ADN, l'analyse répétée de l'épigénome, du transcriptome et du protéome – avec un accent particulier sur certaines molécules plus importantes que d'autres pour la santé – et le suivi des variations dans la composition du microbiote. Il a commencé il y a sept ans en se prenant lui-même comme patient. Aujourd'hui, il suit une centaine de personnes. Ses travaux alimentent une énorme base de données baptisée ENCODE (lire encadré).

Grâce à la connaissance du génome et de ce qui l'entoure, sera-t-il possible de donner un jour une définition d'une personne absolument saine ?

Cette notion n'a pas de sens en génétique, pas plus que le terme même de « génome humain » d'ailleurs. Le grand public imagine qu'il existe un génome « normal », une référence par rapport à laquelle chaque individu présente des variations qui seraient la cause de ses tracés de santé. C'est inexact. Chaque population humaine a évolué au cours des millénaires dans des conditions environnementales spécifiques. Les variations génétiques que l'on constate entre elles n'ont donc rien à voir avec la santé mais avec leur histoire adaptative. On peut néanmoins imaginer de fabriquer un génome artificiel (sur ordinateur) qui serait une espèce de synthèse de tous les génomes humains existants et qui reprendrait, pour chaque gène, la version la plus fréquemment rencontrée dans l'ensemble de la population mondiale. Ce *Big Genome* représenterait un point au milieu des nuages de génomes formés par les différentes populations de la planète. Je suis persuadé qu'un jour pas si lointain on pourra réellement synthétiser un génome humain (on le fait déjà avec des bactéries dont l'ADN possède 5 millions de paires de base). Et le premier pourrait être ce *Big Genome*.

À quoi ressemblerait un être humain né avec un tel ADN ?

Il serait une sorte de métis absolu. C'est un peu comme si vous mélangiez tous les types humains en un seul coup. Au final, il serait inadapté partout puisqu'il ne posséderait aucune des

particularités génétiques permettant aux différents groupes humains de s'acclimater à leur environnement.

Depuis quelques années, les généticiens disposent d'un nouvel outil, le CRISPR-Cas9. De quoi s'agit-il et quels sont ses avantages ?

Il s'agit d'une technique d'édition génomique développée en 2012 (lire encadré) basé sur une enzyme de bactérie permettant de couper des brins d'ADN et de les recoller comme on le souhaite. Ce qui est nouveau, ce sont les performances : à la place de 1% d'efficacité obtenue avec les techniques traditionnelles, on arrive à 98% avec CRISPR-Cas9. Pour les chercheurs, c'est un progrès énorme. On peut tout faire plus rapidement et avec plus de précision. Du coup, les nouvelles possibilités explosent.

N'y a-t-il pas de risque qu'avec ce nouvel outil on parvienne plus facilement à modifier les embryons ?

Je n'y vois pas un risque mais des bénéfices potentiels. Du moment qu'il s'agit de corriger des défauts du génome avant l'implantation de l'embryon in utero, je ne vois vraiment pas où est le problème. Faire naître un bébé dont le génome aurait été réparé pour éviter l'apparition d'une ou de plusieurs maladies présente un double avantage. Cela protège l'enfant lui-même mais aussi ses propres enfants. Aujourd'hui, on procède à de la chirurgie sur des fœtus en cas de malformation. Mais ces petits patients conserveront leurs

gènes dysfonctionnels toute leur vie et risquent de les transmettre à leur propre descendance. Pourquoi ne pas autoriser la chirurgie génomique ?

Les progrès technologiques tels que le CRISPR-Cas9 nous permettront-ils d'améliorer des embryons et de donner naissance à des « surhommes » dotés de capacités physiques ou mentales augmentées ?

Avant de fabriquer un surhomme, il faut d'abord se rendre compte qu'il existe un certain nombre de contraintes dont on ne peut pas faire l'impasse. Nous avons par exemple cinq doigts, au grand dam de certains pianistes qui aimeraient en posséder davantage pour pouvoir jouer des pièces difficiles.

ENCODE, L'ENCYCLOPÉDIE DU VIVANT

Conçu comme le prolongement du Projet sur le génome humain, qui a abouti au séquençage complet du génome humain le 14 avril 2003, ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*) vise à identifier tous les éléments fonctionnels du génome humain : le séquençage complet de l'ADN, l'identification des gènes, de leurs promoteurs (ce qui permet le démarrage de la transcription de l'ADN en ARN) et des régions régulatrices (celles qui activent, éteignent, amplifient l'activité des gènes) ; la méthylation de l'ADN, c'est-à-dire les groupes méthyle (CH₃) qui viennent se fixer sur l'ADN des gènes ou des parties régulatrices afin d'en moduler l'activité ; la production d'ARN par les gènes ; etc. Ces données sont récoltées pour une grande variété de tissus (foie, estomac, poumons, etc.), de lignées cellulaires immortelles ou encore de cellules souches appartenant à des humains (*Homo sapiens*), des souris (*Mus musculus*), des mouches (*Drosophila melanogaster* et *Drosophila pseudoobscura*) ou des vers (*Caenorhabditis elegans*).

« C'EST COMME SI L'ON INSTALLAIT LES SANITAIRES DE L'APPARTEMENT DU DIXIÈME ÉTAGE CÔTÉ NORD ALORS QU'À TOUS LES AUTRES ÉTAGES, ILS SONT CÔTÉ SUD »

DENIS DUBOULE, PROFESSEUR AU DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION (FACULTÉ DES SCIENCES)

Il se trouve que cette formule pentadactyle a été fixée il y a 380 millions d'années environ et que l'on ne peut plus la changer. Même le cheval qui n'en a plus qu'un seul passe par une phase à cinq doigts lorsqu'il est un embryon. Il n'y a aucun avantage évolutif à cela. Il se trouve simplement que ce nombre dépend de la surface disponible pour faire des doigts dans le champ à disposition qui pousse au bout des bras au cours du développement embryonnaire. Changer cet état de fait reviendrait à effectuer un grand nombre d'autres modifications. C'est un peu comme si l'on installait les sanitaires de l'appartement du dixième étage côté nord alors qu'à tous les autres étages, ils sont côté sud : cela demanderait des travaux démesurés. Selon la même logique, on ne peut pas imaginer pouvoir plier les doigts indépendamment dans les deux sens (quel que soit l'avantage que cela pourrait procurer). Il existe en effet dans notre plan de fabrication le plus fondamental une symétrie dorso-ventrale et antéro-postérieure qui est inchangeable à moins de revenir à des structures peu polarisées comme celle des oursins. On ne peut donc pas faire n'importe quoi.

Ne pourrait-on pas améliorer les performances de l'être humain sans pour autant changer sa structure générale ?

Nous sommes le résultat d'un équilibre obtenu après des millions d'années d'évolution et d'adaptations successives à des conditions environnementales changeantes. Nous sommes un assemblage de parties imparfaites qui font de nous un être adapté autant que possible à son environnement. L'un des résultats de ce continuel perfectionnement, c'est que chaque gène sert à des tâches différentes. Changer l'un d'entre eux aurait forcément une influence sur un ou plusieurs autres avec comme résultat une diminution

générale de notre fonctionnalité. On ne peut pas tout avoir. Par exemple, si vous désirez disposer d'une mémoire visuelle impressionnante, comme certaines personnes souffrant du syndrome d'Asperger, mais sans les problèmes associés à ce trouble, il faut bricoler un agrandissement de la surface corticale nécessaire pour stocker plus d'images sans toucher aux autres fonctions cérébrales. Cela implique une augmentation de la taille du cerveau, donc celle du crâne. Mais pour soutenir tout cela, il faut aussi changer l'os occipital, puis la colonne vertébrale et donc la stature générale. En d'autres termes, il s'agit de passer à un autre équilibre qui ne correspond plus à celui de l'être humain actuel.

Bref, vous ne croyez pas aux surhommes.

J'ai peu d'espoir. Ce à quoi on pourra arriver de mieux, selon moi, ce sont des *Homo sapiens* qui vivront jusqu'à 110-120 ans avec, peut-être, une qualité de vie équivalente à des individus de 75 ans aujourd'hui. Cela sans être particulièrement plus heureux et tout en dépendant des assurances sociales. Cela dit, il ne faut pas totalement rejeter l'idée que l'on puisse un jour comprendre le fonctionnement du génome au point de l'assimiler à une « cause adéquate » au sens spinoziste.

C'est-à-dire ?

C'est-à-dire une cause (le génome, dans le cas présent) dont la connaissance serait suffisante pour en déduire tous ses effets. En d'autres termes, certains chercheurs sont convaincus qu'en connaissant parfaitement l'ensemble des mécanismes génomiques, on pourrait en calculer le résultat. Il faut préciser que d'autres scientifiques estiment en revanche qu'entre le génome (la cause) et le phénotype (le résultat visible), il existe une couche supplémentaire constituée de « propriétés émergentes », imprévisibles et qui instillent une dose d'aléatoire dans le processus. Mais si tel n'était pas le cas et si le génome était une cause adéquate, alors on pourrait imaginer disposer d'ordinateurs et de programmes assez puissants pour calculer le ou les effets possibles d'un génome donné. Il serait possible de vérifier si notre génome, qui s'apparente à une équation mathématique gigantesque, accepte une solution alternative à celle que l'on connaît déjà. On pourrait également réaliser des simulations de développements embryonnaires après avoir opéré des mutations plus ou moins importantes dans le code de base et tester ainsi, toujours par ordinateur, si l'on peut obtenir quelque chose d'intéressant et de fonctionnel qui soit différent du résultat actuel. Inutile de préciser que nous en sommes encore loin.





SANTÉ PUBLIQUE

« LE GÉNOME MÉDICAL COUVRE 0,3% DE TOUT L'ADN. POUR L'INSTANT »

UNE CLINIQUE DU GÉNOME A OUVERT SES PORTES IL Y A DEUX ANS À GENÈVE. DESTINÉE À FAIRE BÉNÉFICIER LA POPULATION DES AVANCÉES EN MATIÈRE DE MÉDECINE GÉNÉTIQUE, ELLE SÉQUENCE L'ADN DE PATIENTS SOUPÇONNÉS DE SOUFFRIR DE MALADIES RARES ET PARVIENT À POSER UN DIAGNOSTIC POUR 40% D'ENTRE EUX

Il existe à Genève depuis 2014 une clinique du génome. On n'y soigne pas l'ADN, mais on le séquence à la recherche de mutations responsables de maladies génétiques. En trois ans, près de 450 personnes se sont déjà présentées à la porte de cette institution, pionnière en Suisse, hébergée par le Service de médecine génétique des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Elles le font, car elles ont de forts soupçons de souffrir ou d'être porteuses d'une maladie dite mendélienne, ou monogénique, c'est-à-dire causée par la mutation d'un seul gène. Et leur démarche a de grandes chances de déboucher sur une réponse. Aujourd'hui, environ 40% des patients ressortent en effet de la consultation avec un diagnostic pour une de ces maladies génétiques rares. Un taux qu'il faut comparer aux 2 ou 3% d'avant le décryptage du génome humain en 2002 et qui est destiné à augmenter encore au cours des prochaines années, précise Stylianos Antonarakis, professeur au Département de médecine génétique (Faculté de médecine) et responsable de la clinique du génome.

Bénéficiant d'un environnement pluridisciplinaire (elle rassemble des médecins, des généticiens, des biologistes, des bio-informaticiens, des éthiciens, des économistes et même des juristes spécialisés dans le secteur de la santé), la clinique tente d'optimiser la prise en charge de chaque patient. En connaissant le défaut génétique précis, il existe parfois des traitements, comme c'est le cas pour la mucoviscidose contre laquelle deux médicaments bloquant l'activité du gène muté sont commercialisés. Lorsque la démarche ne donne aucun résultat, cela ne signifie pas forcément qu'il n'existe aucune

mutation génétique. Cette dernière peut très bien toucher un gène ou une région non codante mais régulatrice qui n'ont pas encore fait l'objet d'études assez poussées ou qui ne sont pas comprises dans le séquençage effectué à Genève.

« *Le succès de la clinique du génome ne fait qu'augmenter avec les années, explique Stylianos Antonarakis. De plus en plus de patients viennent nous consulter. Nous avons récemment convaincu l'Office fédéral de la santé publique de considérer le séquençage du génome – uniquement ses parties codantes, à savoir les gènes, pour être précis – comme un test faisant partie de la liste des analyses à effectuer chez des patients ayant une indication pour une maladie monogénique. Cela signifie que dans ces cas-là, cette analyse est remboursée par les assurances.* »

LA CLINIQUE DISPOSE DES DERNIÈRES TECHNIQUES DE SÉQUENÇAGE QUI PERMETTENT DE DÉCODER ET ANALYSER LES 20 000 GÈNES HUMAINS EN QUELQUES SEMAINES ET POUR SEULEMENT 1000 FRANCS

Séquençage haut débit La clinique dispose des dernières techniques de séquençage de l'ADN à haut débit qui permettent, à partir d'une prise de sang, de décoder et analyser les 20 000 gènes humains, soit 1,5% du génome entier, en quelques semaines et pour seulement 1000 francs. À titre de comparaison, il y a 15 ans, le premier génome d'*Homo sapiens* était publié après avoir englouti plus d'une

décennie de travail et un budget de 3 milliards de dollars. « *Sur ces 20 000 gènes, les chercheurs en ont pour l'instant identifié 3880 qui, lorsqu'ils sont touchés par une mutation, provoquent des maladies, précise Stylianos Antonarakis. Il s'agit de certaines formes de troubles du développement, de retards mentaux, d'épilepsie, des troubles neurologiques, sanguins, rénaux, osseux, etc. Toutes les mutations des maladies monogéniques n'ont*



pas encore été trouvées, mais d'ici à cinq ans, je pense qu'elles le seront. Et le taux de diagnostic de la clinique du génome devrait augmenter en conséquence.»

Les pathologies monogéniques sont rares, leur prévalence allant d'un sur 2000 pour les plus fréquentes jusqu'à moins d'un sur 100 000. Mais leur cumul fait que quasiment toutes les familles présentent au moins une de ces mutations dans leur génome sans forcément développer la maladie. Si cette dernière est récessive, il faudrait en effet que les deux copies du gène en question (celle de la mère et celle du père) soient touchées pour qu'elle se déclare. En revanche, une seule mutation suffit dans le cas de maladies monogéniques dominantes (1800 ont été identifiées comme telles à l'heure actuelle).

La clinique du génome propose d'ailleurs également de dépister les mutations pathogènes chez les parents proches des patients afin de découvrir d'éventuels porteurs sains. Cette information s'avère en effet utile lorsqu'il s'agit de vérifier si deux partenaires désireux de faire des enfants ne présentent pas le risque de leur transmettre une maladie génétique.

«À Genève, le diagnostic génomique est réservé aux patients ayant une indication de maladie monogénique, précise Stylianos Antonarakis. Aux États-Unis, il existe en revanche

des compagnies privées qui, pour quelques milliers de dollars, proposent aux futurs parents le séquençage de leurs 20 000 gènes ainsi qu'une analyse permettant de vérifier si la combinaison de leur ADN ne comporte pas de risques pour le bébé. Cette pratique se répandra très probablement en Europe d'ici à moins de cinq ans, quand les coûts auront encore baissé.»

Pour le chercheur, du moment qu'elles sont accréditées par les autorités, ces sociétés sont fiables. Les contrôles de qualité sont en effet rigoureux et il est notamment exigé que chaque nucléotide soit « lu » au moins 50 fois par la machine. La puissance de ce test se limite néanmoins pour l'instant aux 3880 gènes connus pour être associés à des maladies monogéniques, même si ce chiffre est en constante augmentation. D'ici à cinq ans, le diagnostic prénatal non invasif, actuellement en essai dans le cadre de la recherche scientifique, devrait lui aussi entrer dans la pratique courante. Il est en effet possible d'effectuer un test génétique sur le futur bébé en analysant l'ADN du fœtus présent dans le sang de la mère. Il sera possible du même coup de se passer de l'amniocentèse, plus invasive et donc plus risquée.

Cancer Les progrès dans le séquençage et l'analyse du génome ne bénéficient pas seulement aux maladies monogéniques. Le cancer, par exemple, est une maladie impliquant

non pas une mais toute une série de mutations, souvent propres à chaque patient. Depuis quinze ans, de grandes études ont permis d'identifier, pour l'ensemble des types de tumeurs, les plus importantes de ces mutations, celles qui favorisent la survie ou la reproduction des cellules (elles sont appelées *driver mutations*). Il est désormais possible d'établir là aussi un diagnostic génétique pour chaque cas de

sang des patients. D'ici à quelques années, on pourra donc poser un diagnostic à l'aide d'une prise de sang et même détecter de manière précoce l'apparition de métastases.»

De manière plus générale, la génomique est un des moteurs principaux actuels de la médecine dite personnalisée. L'analyse de l'ADN permet notamment de prévoir la réponse d'un organisme à un traitement donné, du moins pour les médicaments les plus récents étant passés par des tests de pharmacogénomiques avant leur commercialisation. L'idée consiste à calculer les doses à administrer ou encore à identifier à l'avance les patients susceptibles de développer des réactions excessives.

Dans un futur relativement proche, les chercheurs espèrent également pouvoir exploiter l'ARN messager, qui est le produit de l'ADN et fait lui aussi partie de ce qu'on appelle le « génome fonctionnel » au sens large. L'analyse régulière du transcriptome pourrait ainsi fournir des informations précieuses sur les prédispositions ou la détection précoce de certaines maladies à composante génétique, comme le diabète de type II.

En attendant, l'ADN n'a pas encore révélé tous ses secrets, loin de là. Ce que les chercheurs appellent le génome médical, c'est-à-dire la portion de l'ADN humain qui permet une action médicale, se limite aujourd'hui à des mutations localisées sur quelques milliers de gènes, soit à environ 0,3% du génome. Mais le potentiel est beaucoup plus important que cela. Si l'on prend en considération l'ensemble des gènes (environ 20 000), tous les sites qui codent pour des petits brins d'ARN régulant l'expression des gènes (les micro-ARN, environ 7 000 séquences), toutes les régions qui régulent directement les gènes par contact (un million de sites au moins) ainsi que toutes les séquences qui sont conservées entre les individus, voire les espèces et dont la probabilité est forte pour qu'elles soient fonctionnelles, on obtient un génome médical qui pourrait potentiellement recouvrir environ 45% du génome (les 55% restants ont une probabilité plus faible de servir à quelque chose).

«*Je pense qu'il faudra encore au moins cinquante ans de recherches avant que l'on comprenne tout cela*», admet toutefois Stylianos Antonarakis.

AUX ÉTATS-UNIS, IL EXISTE DES COMPAGNIES QUI PROPOSENT AUX PARENTS LE SÉQUENÇAGE DE LEURS GÈNES AFIN DE VÉRIFIER SI LA COMBINAISON DE LEUR ADN NE COMPORTE PAS DE RISQUES POUR LE BÉBÉ

cancer. Les chercheurs comptent exploiter cette connaissance pour, bientôt, ajuster le choix des médicaments à utiliser pour chaque patient ou décider d'un changement de thérapie en cas de récurrence. Un certain nombre d'études allant dans ce sens sont en cours, notamment concernant les cancers du poumon et du côlon.

«*Le diagnostic moléculaire du cancer est d'ailleurs sur le point de connaître une véritable révolution*, note Stylianos Antonarakis. *Comme dans le cas de l'ADN fœtal, on peut détecter l'ADN anormal appartenant à des cellules tumorales dans le*

TEL PÈRE, TEL FILS ?

L'ADN, UN FIL À REMONTER LE TEMPS

SI LA GÉNÉTIQUE EST ENCORE LOIN DE PERMETTRE À UN INDIVIDU DE RETROUVER SES ORIGINES, ELLE A DONNÉ UN SACRÉ COUP DE POUCE AUX ANTHROPOLOGUES EN PRÉCISANT CONSIDÉRABLEMENT L'HISTOIRE DU PEUPEMENT DE LA PLANÈTE

Vous souhaitez connaître vos origines géographiques, retrouver votre filiation ethnique ou déterminer si vous êtes d'ascendance juive ? A priori rien de plus simple pour autant que vous consentiez à vous délester de quelques centaines d'euros afin d'acquérir un kit permettant de collecter votre ADN puis de patienter entre six et dix semaines, le temps de le faire analyser. C'est du moins ce que prétendent les nombreux sites qui fleurissent sur Internet en faisant miroiter ce genre de promesses.

Dans les faits, pourtant, les choses sont loin d'être aussi simples. Selon Alicia Sanchez-Mazas, professeure à l'Unité d'anthropologie du Département de génétique et évolution (Faculté de sciences), il n'est pas possible à ce jour de répondre précisément à de telles questions à partir du profilage génétique d'un individu. Chaque enfant qui vient au monde est en effet le fruit d'un assemblage particulier. À sa naissance il reçoit la moitié de son bagage génétique de chacun de ses parents, lesquels l'ont eux-mêmes hérité de multiples ancêtres n'ayant pas forcément vécu au même endroit et pouvant descendre à leur tour de populations très distinctes. À cela s'ajoute le phénomène d'enjambement chromosomique qui contribue à brasser les gènes à chaque génération. Si bien que, plus on remonte le temps, plus l'image devient floue et imprécise. Pour démêler un tel patchwork généalogique, il faudrait non seulement que les chercheurs disposent de la totalité du génome de l'individu concerné – ce qui ne pose plus, aujourd'hui, de difficulté particulière –, mais qu'ils soient également en mesure d'identifier de façon précise de quelle population ancestrale provient quelle portion, perspective qui, pour l'heure, reste largement illusoire.

« Ces tests ADN sont essentiellement basés sur la présence ou non chez les individus de certains variants génétiques particuliers (c'est-à-dire de sites ou de portions de l'ADN qui varient entre individus), explique Alicia Sanchez Mazas. Le problème, c'est qu'il n'existe pas de variants génétiques spécifiques à chaque population, même dans les peuplades les plus isolées. Le mieux que l'on puisse faire aujourd'hui, c'est d'estimer la probabilité qu'un individu provienne d'une population donnée au sein de laquelle ses variants génétiques seraient plus fréquents. »

Pour ne rien arranger, sur l'ensemble des variations génétiques observées dans l'espèce humaine, seule une petite proportion (environ 15%) permet de discriminer les populations. Le reste de la diversité génétique, la majorité (85%), se retrouve, quant à elle, au sein de toutes les communautés humaines. Autrement dit, tous les individus qui peuplent actuellement la planète partagent un « pool » génétique extrêmement important en regard de ce qui les distingue.

« À partir du profil génétique d'un unique individu, on peut donc reconstituer plusieurs histoires qui sont différentes, précise la chercheuse genevoise. À l'inverse, une histoire semblable peut être racontée à

propos de deux individus qui n'ont pas le même profil génétique. » Dans de telles circonstances, on comprend que la perspective de pouvoir déterminer un trait culturel, comme le fait d'avoir des origines juives par exemple, relève d'une démarche purement commerciale que peu de scientifiques sont aujourd'hui enclins à cautionner. Même des populations qui, pour des raisons socioculturelles, sont plus endogames que d'autres partagent en effet la majorité de leurs variants génétiques avec des populations géographiquement proches bien que culturellement très distinctes.

TOUS LES INDIVIDUS QUI PEUPELNT ACTUELLEMENT LA PLANÈTE PARTAGENT UN « POOL » GÉNÉTIQUE EXTRÊMEMENT IMPORTANT AU REGARD DE CE QUI LES DISTINGUE



Ce qui relève du fantasme à l'échelle individuelle devient en revanche une véritable discipline scientifique lorsqu'on choisit comme unité d'étude des groupes de personnes. La génétique des populations, puisque c'est de cela qu'il s'agit, a d'ailleurs accompli des progrès considérables depuis le décryptage du génome humain, il y a une quinzaine d'années. En s'appuyant notamment sur des banques de données toujours plus vastes et des programmes permettant des simulations informatiques, elle a ainsi pu valider un certain nombre de scénarios portant sur l'évolution de l'espèce humaine.

« Notre discipline est basée sur l'étude de la distribution géographique des variants génétiques et des changements de fréquences de ces variants au sein des populations au cours du temps, poursuit la chercheuse. De nombreux paramètres peuvent expliquer des différences que l'on détecte entre populations: les migrations, qui les répartissent à plus ou moins grande échelle sur le plan géographique, l'environnement, qui va sélectionner certains traits plutôt que d'autres parce qu'ils présentent un avantage adaptatif, ou encore la démographie. Lorsqu'un sous-groupe d'individus quitte son lieu d'origine pour aller s'installer plus loin, par exemple, il n'emporte avec lui qu'une partie du patrimoine génétique de la population de départ. » C'est en tenant compte de l'ensemble de ces facteurs que les chercheurs tentent de reconstituer l'histoire du peuplement humain depuis ses origines. Pour ce faire, ils sont aujourd'hui en mesure de tester différentes hypothèses par la modélisation en incluant

toutes sortes de paramètres moléculaires, géographiques, démographiques et environnementaux.

C'est sur la base des résultats apportés par ces nouveaux outils statistiques et informatiques que la plupart des spécialistes s'accordent sur le scénario selon lequel tous les humains modernes (l'espèce *Homo sapiens*) seraient issus d'un foyer unique situé quelque part en Afrique de l'Est. Une vision étayée par le fait que les populations de ce continent présentent aujourd'hui encore une plus grande diversité génétique que celles du reste du monde.

Selon l'hypothèse dominante, les choses se seraient passées ainsi: il y a 100 000 à 200 000 ans, la petite population d'origine des humains modernes – qui devait compter quelques dizaines de milliers d'individus tout au plus – aurait connu une importante phase d'expansion démographique. De petits groupes seraient ensuite successivement sortis d'Afrique pour partir à la conquête du monde. En chemin, ceux-ci auraient remplacé des populations humaines archaïques préexistantes (comme Néandertal) avec seulement quelques cas d'hybridation, hypothèse notamment soutenue par les récents travaux de Mathias Currat, maître d'enseignement et de recherche au sein du Département de génétique et évolution.

« Ces populations migrantes n'ont jamais cessé d'échanger des gènes entre elles au hasard des rencontres, complète Alicia Sanchez-Mazas. Les informations génétiques dont nous

disposons actuellement montrent que l'humanité n'a pas évolué en grands groupes séparés suivant des routes indépendantes pour donner naissance à différentes « races » – notion désuète qui ne trouve aucune justification d'un point de vue biologique. Il faut plutôt se figurer notre évolution comme un vaste réseau de migrations entre populations voisines qui s'est déployé progressivement à partir d'une origine unique à travers tous les continents et dont certains maillons se sont parfois retrouvés plus isolés que d'autres par la présence de barrières naturelles, ce qui a laissé des traces repérables dans les profils génétiques. »

Pour repérer ces fameuses traces au milieu de la vaste nébuleuse formée par les myriades de génomes humains, les chercheurs font appel à différents jeux de données. L'une des approches les plus répandues actuellement consiste à se focaliser sur le plus grand nombre possible de variants ponctuels du génome au sein de notre espèce (variations d'une seule paire de base ou *single nucleotide polymorphism*, SNP). Ceux-ci sont très fréquents puisqu'il en existe près de 3 millions entre deux personnes prises au hasard sur la planète. Ils sont distribués sur tout l'ADN génomique et touchent donc principalement les parties non codantes de cette molécule (les gènes codants ne couvrent en effet que 1,5% du génome).

L'analyse de plus d'un demi-million de SNP avait déjà porté ses fruits en 2008 lorsqu'une équipe de l'Université de Californie à Los Angeles avait dressé une carte génétique détaillée des Européens sur laquelle chaque individu participant à l'étude avait été projeté en fonction de son profil génétique. Or, cette carte génétique ressemblait comme deux gouttes d'eau à la carte géographique de l'Europe. Ce type d'analyse permet, par exemple, de déterminer de quelle population actuelle n'importe quel individu est le plus proche d'un point de vue génétique.

De son côté, l'équipe d'Alicia Sanchez-Mazas se concentre depuis de nombreuses années sur l'étude des gènes impliqués dans le système immunitaire et en particulier ceux du groupe HLA qui jouent un rôle crucial dans la défense contre les pathogènes et dans le processus de rejets de greffes. « Les gènes HLA – on en compte une dizaine – sont très utiles aux généticiens parce qu'ils sont extrêmement polymorphes, explique la chercheuse. Chacun d'eux possède un grand nombre de variants génétiques, parfois plusieurs milliers. »

Exploités en 2004 déjà pour retracer les migrations de population dans le Sud-Pacifique et en particulier sur l'île de

Taiwan (lire *Campus* n° 72), les gènes HLA ont également permis à l'équipe d'Alicia Sanchez-Mazas de reconstruire la carte de l'Europe – à l'instar des SNP génomiques – et de conforter l'hypothèse selon laquelle l'est de l'Asie aurait été colonisée par deux routes distinctes passant respectivement par le nord et par le sud de l'Himalaya.

L'étude des gènes HLA a, par ailleurs, permis de répondre à d'autres questions, nettement plus spécifiques, et pas uniquement en lien avec l'histoire des migrations. L'équipe d'Alicia Sanchez-Mazas a ainsi récemment mené une étude sur le variant B53 du gène HLA-B qui semble offrir à l'individu qui le possède une meilleure protection contre la

« IL FAUT SE FIGURER NOTRE ÉVOLUTION COMME UN VASTE RÉSEAU DE MIGRATIONS ENTRE POPULATIONS VOISINES QUI S'EST DÉPLOYÉ À PARTIR D'UNE ORIGINE UNIQUE À TRAVERS TOUS LES CONTINENTS »

malaria. « Nos conclusions montrent qu'il y a une forte corrélation entre la fréquence de ce variant et la prévalence de cette maladie infectieuse en Afrique, commente la chercheuse. Partant de là, ce qui nous intéresse désormais c'est de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui gouvernent l'évolution de cette partie si complexe du génome et d'arriver à expliquer comment le système immunitaire évolue dans les populations lorsqu'il est confronté à l'apparition d'un pathogène. »

LES EXPERTS

À LA RECHERCHE DE LA PREUVE INFINITÉSIMALE

MEURTRES, AGRESSIONS SEXUELLES, VOLS AVEC EFFRACTION, IDENTIFICATION DE DÉPOUILLE: L'ADN EST DEvenu UN AUXILIAIRE INCONTOURNABLE DE LA JUSTICE. EXPLICATIONS AVEC VINCENT CASTELLA, RESPONSABLE DE L'UNITÉ DE GÉNÉTIQUE FORENSIQUE DU CENTRE UNIVERSITAIRE ROMAND DE MÉDECINE LÉGALE, UNE UNITÉ QUI TRAITE PLUS DE 20 000 ÉCHANTILLONS CHAQUE ANNÉE

La justice est, paraît-il aveugle. Grâce aux progrès accomplis dans le domaine de la génétique depuis le tournant des années 2000, sa vue ne cesse pourtant de s'améliorer. À l'heure actuelle, il suffit ainsi de quelques jours aux experts de génétique forensique pour fournir le nom d'un suspect aux enquêteurs. Mieux, ils sont capables de le faire à partir de traces toujours plus infimes (à partir de quelques picogrammes d'ADN seulement) y compris lorsque l'échantillon contient des résidus d'ADN provenant de plusieurs individus. Exigeant précision et inventivité, ce travail est le lot quotidien de la vingtaine de spécialistes employés par l'Unité de génétique forensique, une structure rattachée au Centre universitaire romand de médecine légale (CURML) et dirigée par Silke Grabherr, professeure de la Faculté de médecine de l'UNIGE. L'empreinte génétique a été utilisée pour la première fois dans le cadre d'une affaire judiciaire au milieu des années 1980 dans le cadre du viol et du meurtre de deux filles de Narborough, dans le centre de l'Angleterre. Avec succès puisque cette méthode a non seulement permis d'innocenter un suspect accusé à tort, mais également de confondre le coupable, qui dort depuis en prison.

Basé sur l'échantillonnage de séquences du code génétique hautement variables (les minisatellites), le procédé, inventé par le biologiste moléculaire britannique Alec Jeffreys,

repose sur l'idée que si un échantillon de cellules présente une empreinte génétique similaire à celle d'un individu donné, on peut soutenir que ces cellules proviennent soit de cet individu, soit d'un éventuel jumeau monozygote.

«La technologie utilisée à l'époque était très différente de celle dont on dispose aujourd'hui», note Vincent Castella, responsable de l'Unité de génétique forensique du CURML. Il fallait alors

utiliser des mécanismes d'hybridation assez lourds et on ne disposait pas encore du moyen de dupliquer *in vitro* et en grand nombre (avec un facteur de l'ordre du milliard) une séquence d'ADN à partir d'une faible quantité d'acide nucléique comme c'est le cas aujourd'hui grâce à l'amplification par polymérase (PCR). Comparés aux empreintes génétiques d'Alec Jeffreys, les profils ADN actuels présentent par ailleurs le double avantage d'être facilement reproductibles en laboratoires et de produire des résultats peu volumineux – donc faciles à manipuler à l'intérieur de bases de données.

La Suisse, de son côté, s'est lancée dans la course en juillet 2000, lorsqu'elle a décidé de créer une

banque nationale de profils ADN utilisant une dizaine de marqueurs, système qui a perduré une dizaine d'années.

«Depuis 2010, tous les pays membres de l'Union européenne sont tenus de faciliter l'échange de ce type d'informations au nom de la collaboration policière et de l'entraide judiciaire», explique Vincent Castella. Cette évolution était notamment nécessaire

«DEPUIS 2010, TOUS LES PAYS DE L'UNION EUROPÉENNE SONT TENUS DE FACILITER L'ÉCHANGE D'INFORMATIONS GÉNÉTIQUES AU NOM DE LA COLLABORATION POLICIÈRE ET DE L'ENTRAIDE JUDICIAIRE»



parce qu'en s'en tenant à une dizaine de marqueurs, compte tenu de l'accroissement du nombre de données mises en commun – plus de 10 millions de profils ADN à l'échelle de l'Europe –, le risque de tomber sur des correspondances fortuites devenait plus important.»

La norme est depuis fixée à une quinzaine de marqueurs choisis dans la partie non codante du génome et qui sont identiques dans l'ensemble des pays de l'Union européenne ainsi qu'en Suisse. «*Ce nombre, poursuit le chercheur, est le fruit d'un compromis entre le besoin de limiter les correspondances fortuites et celui de disposer d'une information qui reste rapidement disponible.*»

Alimentée par les sept laboratoires de génétique forensique suisses, la banque nationale de profils ADN compte, début 2017, quelque 250 000 références, ce qui, en regard de sa population, place notre pays dans le top 10 européen. On y trouve les profils réalisés à partir de frottis buccaux de suspects et de condamnés ainsi que ceux provenant d'échantillons « anonymes » de sang, de salive ou de sperme prélevés par la police sur les lieux d'infraction. Chaque personne perdant de minuscules lambeaux d'épiderme chaque fois qu'elle saisit un objet ou qu'elle touche un autre individu, s'y ajoutent de nombreuses traces dites « de contact ».

Représentant 85 % des échantillons actuellement traités par le CURML, ces traces sont autant d'indices susceptibles d'aider les enquêteurs dans leur tâche. La difficulté, c'est de les faire parler. Car ces résidus sont souvent infimes – une dizaine de cellules peuvent aujourd'hui suffire à l'analyse – et il arrive fréquemment qu'ils ne soient pas purs, l'échantillon contenant des éléments appartenant à plusieurs personnes.

Dans un tel cas de figure, plusieurs options s'offrent aux généticiens forensiques. Si le mélange contient beaucoup d'ADN féminin et peu d'ADN masculin, comme

c'est souvent le cas lors d'une agression sexuelle, il est possible d'exploiter uniquement des marqueurs situés sur le chromosome Y. Une alternative développée actuellement par l'équipe de Vincent Castella consiste à séparer l'ADN des spermatozoïdes de celui des cellules épithéliales de la victime avant la prise de l'échantillon en marquant les premiers à l'aide d'anticorps. À l'inverse, l'analyse peut aussi être ciblée sur le chromosome X ou l'ADN mitochondrial quand il s'agit de rechercher une lignée maternelle.

Lorsque l'ADN est de mauvaise qualité ou en trop faible quantité, les chercheurs ont par ailleurs la possibilité d'exploiter des profils partiels avec une précision qui ne cesse de croître.

«*En utilisant un nouveau marqueur identifié par notre unité (les DIP-STR), nous sommes désormais capables de retrouver des*

L'UNITÉ DE GÉNÉTIQUE FORENSIQUE FOURNIT CHAQUE SEMAINE UNE QUARANTAINE DE NOMS DE SUSPECTS AUX ENQUÊTEURS ROMANDS

contributeurs très minoritaires dans un mélange de deux ADN, ce qui est difficile avec les marqueurs classiques, explique Vincent Castella. Habituellement, si l'ADN d'une personne représente moins de 5 à 10% de la quantité totale d'ADN présent dans l'échantillon, il reste en effet invisible aux yeux des chercheurs. Avec cet outil spécifique, on abaisse ce seuil à moins de 0,1%, ce qui augmente considérablement la sensibilité de nos analyses.»

Au final, environ la moitié des échantillons qui parviennent au Centre universitaire romand de médecine légale contiennent suffisamment de matériel génétique pour être exploités. Après analyse, les traces anonymes sont identifiées dans un cas sur deux, l'Unité de génétique forensique fournissant chaque semaine une quarantaine de noms de suspects aux enquêteurs romands.

«Les techniques que nous utilisons permettent, dans l'immense majorité des cas, de fournir des éléments probants à la justice, précise Vincent Castella. Cela étant, ce n'est pas le travail du généticien de déterminer qui est à l'origine de la trace. C'est au magistrat de le faire. Notre mission consiste à livrer une interprétation probabiliste qui détermine dans quelle mesure nos résultats analytiques soutiennent l'hypothèse selon laquelle le suspect est à l'origine de la trace plutôt qu'une autre personne.»

Quant à la perspective de pouvoir dresser un jour un portrait-robot à partir d'une trace génétique, elle reste pour

l'heure relativement lointaine. D'une part, parce que la législation suisse interdisait jusqu'à l'an dernier d'utiliser l'ADN pour déterminer des «caractéristiques propres à la personne», c'est-à-dire des informations relatives à son apparence et à ses prédispositions aux maladies.

De l'autre, parce que le domaine est complexe dans la mesure où la taille, la couleur des cheveux ou la pigmentation de la peau sont des traits contrôlés par un grand nombre de gènes qui, individuellement, ont peu d'effet. Cependant un certain nombre d'associations, parfois assez fortes, ont pu être établies ces dernières années entre des caractéristiques physiques et des marqueurs génétiques. Une doctorante de l'Unité de génétique forensique travaille d'ailleurs sur l'estimation de l'âge à partir de marqueurs situés sur le chromosome Y, certains sites ayant des taux de méthylation qui varient avec l'âge.

«Une fois encore, l'idée n'est pas de pouvoir un jour arrêter un individu possédant un phénotype particulier mais d'aider la police à limiter autant que possible le nombre de suspects dans une affaire donnée, explique Vincent Castella. C'est une approche qui génère encore certaines réticences autant dans la classe politique que dans l'opinion publique. Pourtant, il ne s'agirait en fin de compte que d'une forme de témoignage moléculaire, qui plus est, associé à une probabilité.»

LA QUÊTE DU PÈRE

En plus de ses activités liées aux affaires judiciaires (lire ci-dessus), l'Unité de génétique forensique du Centre universitaire romand de médecine génétique (CURML) effectue chaque année près de 300 expertises en liens de parenté dont une grande majorité concerne des tests de paternité. Contrairement à ce qui se passe dans un certain nombre de pays voisins, dont la France, la législation suisse autorise en effet les personnes privées à entreprendre des démarches pour tester des liens de parenté en utilisant les ressources de la génétique.

La loi stipule toutefois que toutes les personnes concernées doivent donner au préalable leur consentement écrit et se présenter en personne au laboratoire agréé qui effectue le prélèvement. «Cette mesure permet d'éviter que des tests ne soient effectués à l'insu d'une personne, à partir d'un mégot de cigarette ou d'une couche usagée, par exemple, comme le proposent certains sites sur Internet», précise Vincent Castella, responsable de l'Unité de génétique forensique du CURML. Quant à la méthode utilisée, c'est, grosso modo, la même que pour

l'identification judiciaire. Après prélèvement d'un frottis buccal, ce sont les mêmes marqueurs génétiques qui sont utilisés pour dresser le profil des personnes concernées. Ceux-ci sont ensuite comparés, dans le cas des paternités, si la moitié des éléments au moins sont communs, le père présumé n'est pas exclu comme étant le père biologique de l'enfant. «Comme dans les affaires judiciaires, nous utilisons toujours une approche probabiliste pour exprimer nos résultats, poursuit le généticien. Nous déterminons le degré de probabilité d'obtenir un

tel résultat selon qu'on considère que l'individu concerné est bien le père ou qu'il ne l'est pas. Selon la jurisprudence actuelle, nous pouvons conclure que la paternité est pratiquement prouvée lorsque cette probabilité est supérieure à 99,8%.» Que la réponse soit positive ou négative, les résultats de l'expertise sont envoyés par courrier aux personnes concernées ou transmises aux autorités compétentes. En cas de question, les mandants ont la possibilité de s'adresser au CURML pour des compléments d'informations.