« Enjeux éthiques de la médecine prédictive », *Droit, déontologie et soin*, 2007, 7 (2) : 169-194

Agnès RICROCH[1] & Catherine DEKEUWER[2]

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire et la connaissance croissante du génome humain ont permis d'envisager un nouveau type de médecine : la médecine prédictive. A l'aide de tests génétiques, on espère prévoir et prévenir l'apparition de certaines maladies. Des tests génétiques prédictifs sont réalisés aujourd'hui pour deux grands types de maladie. D'une part, lorsque le gène ou l'anomalie chromosomique responsable d'une maladie sont identifiés, un diagnostic présymptomatique est envisageable dans les familles de malades. D'autre part, des diagnostics de prédisposition peuvent être proposés pour les maladies multifactorielles qui résultent de la combinaison d'un ensemble de facteurs génétiques et de facteurs liés à l'environnement. Dans les deux cas, le test génétique permet d'évaluer un risque de maladie ; il est alors parfois possible de prévenir l'apparition des symptômes ou de proposer des mesures de surveillance qui diminuent le risque de décès. La médecine prédictive pose ainsi un diagnostic biologique qui ne peut être un diagnostic de certitude. Certains médecins soulignent que c'est une "médecine probabiliste" (Ruffié, 1993. Dausset, 1998). Des recommandations formulées par des comités de bioéthique ont inspiré la législation française qui fixe les conditions d'utilisation des tests génétiques et impose des précautions particulières de réalisation de ces tests pour les personnes asymptomatiques. Les nouveaux outils génétiques constituent les bases d'une

[1] Agnès RICROCH
Maître de conférences - HDR
Institut National Agronomique Paris-Grignon
Chaire de Génétique évolutive et amélioration des plantes
16, rue Claude Bernard. F-75231 Paris cedex 05
Phone : +33-1 44 08 18 14 Fax : +33-1 44 08 72 57
agnes.ricroch@inapg.fr
&
Université Paris-Sud. CNRS. UMR 8079
Laboratoire d'Evolution et systématique
Bat 360. F-91405 Orsay cedex
Phone : +33-1 69 15 56 65 Fax : +33-1 69 15 46 97
[2] Catherine DEKEUWER
Agrégée et Docteur en philosophie
Institut d'Histoire et Philosophie des Sciences et des Techniques (ENS, CNRS, Université Paris-1)
13, rue du Four
75006 Paris
catherine.dekeuwer@laposte.net

médecine de prédiction dont on espère qu'elle ouvrira de nouvelles voies pour la prévention d'handicaps à la naissance ou d'affections au cours de la vie. La réflexion éthique ne peut manquer de s'interroger sur la difficulté de proposer de tels tests génétiques qui ne prédisent que des risques, sans qu'une prévention efficace soit envisageable dans tous les cas. De plus, on peut se demander si l'offre toujours croissante de tests génétiques, relayée par les médias, ne crée pas, *ipso facto*, un devoir de savoir. Alors même que les recommandations de bioéthique insistent sur le respect de l'autonomie des personnes, on peut se demander comment dans ces conditions garantir la liberté des personnes face au choix de réaliser des tests génétiques. Il convient d'abord de comprendre les limites de l'outil génétique puis de rappeler les valeurs affirmées dans le contexte de l'encadrement normatif de ces pratiques afin de développer ce problème éthique.

1/ Différents types de maladies sont concernées par la médecine prédictive

A) Les maladies monogéniques sont liées à des modifications d'un seul gène porté par un chromosome non sexuel (autosome) ou sexuel. Pour ces maladies, on peut affirmer que l'identification de la mutation du gène est nécessaire et suffisante pour prédire l'apparition de la maladie avec une très forte probabilité.

Mutations autosomiques à hérédité dominante :

Les 46 chromosomes d'un être humain contiennent l'ADN hérité de ses parents. Les 22 chromosomes non sexuels forment des paires, chacun des deux chromosomes étant hérité de l'un des deux parents. Dans le cas des maladies autosomiques à hérédité dominante, la présence d'un seul gène muté sur l'un des deux autosomes concernés suffit à l'apparition de la maladie. C'est le cas notamment de l'achondroplasie, une forme de nanisme. La probabilité qu'un parent malade avec un parent sain donne naissance à un enfant atteint est alors de cinquante pour cent.

Mutations autosomiques à hérédité récessive :

Certaines maladies n'apparaissent que chez les individus qui portent deux versions d'un gène muté. On parle alors de maladie à transmission récessive. La

mucoviscidose, une affection touchant principalement les bronches et le pancréas, est l'une des maladies liées à des mutations autosomiques récessives. Dans ce cas, si les deux parents sont porteurs d'une mutation, la probabilité que leur enfant soit malade est de 25 pour cent (un quart).

Mutations liées au chromosome X :

Certaines mutations sont portées par les chromosomes sexuels. Les femmes ayant deux chromosomes X, la présence d'un gène porteur de la mutation n'a pas, en général, de conséquences pour elles ; leur second chromosome compense le défaut porté par le premier. Cependant, elles peuvent transmettre le chromosome X porteur de la mutation à leur fils, ce qui provoquera chez celui-ci le développement de la maladie. La myopathie de Duchenne, une myopathie due à l'altération de la dystrophine, est l'une des maladies liées à l'X.

Des formes particulières de mutations dynamiques :

Certaines maladies sont dues à une amplification de triplets de nucléotides, c'est-à-dire une répétition de la même séquence de nucléotides dans un même gène. Le nombre de triplet augmente progressivement d'une génération à l'autre. C'est par exemple le cas pour des retards mentaux liés à la fragilité du chromosome X ou pour une maladie neurodégénérative appelée la maladie de Huntington.

Dans le cas des mutations dynamiques, la maladie apparaît de plus en plus tôt et peut être de plus en plus grave de génération en génération. Ce phénomène invite à souligner que si des tests génétiques présymptomatiques permettent de prédire avec une forte probabilité l'apparition d'une maladie, ils ne permettent pas de prédire ni l'âge de l'apparition des symptômes ni la gravité de la maladie. Pour souligner ces limites de l'interprétation des tests génétiques, il faut ajouter au phénomène d'amplification les phénomènes de pénétrance incomplète, d'expressivité variable, et d'empreinte parentale. Certaines maladies génétiques sont à pénétrance incomplète, ce qui signifie que chez certains individus porteurs du gène muté, les symptômes caractéristiques de la maladie n'apparaissent jamais. L'expressivité variable des maladies monogéniques désigne le fait que l'identification d'une mutation ne permet pas de prédire les symptômes exacts que présentera l'individu. Par exemple,

certains malades atteints de mucoviscidose ne développent pas d'insuffisance pancréatique. Enfin, certains gènes ne s'expriment pas de la même manière selon qu'ils sont transmis par le père ou par la mère. Pour la maladie de Huntington par exemple, la maladie est plus sévère si elle est transmise par le père. Cet ensemble de phénomènes rend souvent difficile l'interprétation des arbres généalogiques et des résultats des tests génétiques, et il semble interdire de considérer la prédiction d'une maladie monogénique comme une prédiction certaine. Le devenir médical de l'individu testé reste en grande partie inconnu.

B) Les maladies dues à des anomalies chromosomiques sont parfois considérées comme appartenant au domaine de la médecine prédictive. Ces maladies peuvent être liées à un surnombre de chromosomes, comme dans le cas de la trisomie 21. Elles peuvent aussi être corrélées à la présence ou à l'absence d'un fragment chromosomique sur l'un des chromosomes. Pour la trisomie 21, il convient de noter que des formes plus ou moins sévères de la maladie sont répertoriées, et qu'il est difficile de prédire le niveau de gravité de la maladie future par une simple analyse du caryotype.

C) Pour les pères de la médecine prédictive, Jacques Ruffié et Jean Dausset, **les maladies multifactorielles** constituent le véritable objet de la médecine prédictive. Ces maladies résultent de la rencontre d'un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux. A l'inverse des maladies monogéniques, pour les maladies multifactorielles le rôle de l'environnement dans le déclenchement du processus pathologique n'est plus considéré comme mineur. De plus, ces maladies peuvent être liées à des mutations de plusieurs gènes. On distingue alors deux types de maladies. Des maladies multifactorielles se transmettent dans certaines familles de la même manière que les maladies autosomiques dominantes à pénétrance incomplète. C'est le cas par exemple des cancers du sein et des ovaires dits héréditaires, ou de certaines formes de la maladie d'Alzheimer. On considère que ces maladies sont liées à la présence d'un gène majeur de susceptibilité. Dans d'autres cas, les maladies multifactorielles sont plus fréquentes dans certaines familles sans qu'il soit possible d'identifier un mode de transmission classique. On parle alors de maladie complexe, dont l'apparition est influencée par un grand nombre de facteurs génétiques dont les effets sont additifs. Cela pourrait être le cas

de maladies telles que la schizophrénie. Quand il est impossible d'identifier un gène majeur de susceptibilité, il est très difficile d'identifier les facteurs génétiques impliqués dans le processus pathologique et de mettre au point des tests génétiques prédictifs. Une évaluation probabiliste du risque qu'a un individu de développer une maladie multifactorielle donnée est parfois possible ou en cours d'étude.

Tableau 1

Exemples de maladies pour lesquelles des tests génétiques dits présymptomatiques sont effectués en France ou en Belgique ou aux Etats-Unis :

Anémie de Fanconi, Ataxies cérébelleuses à transmission héréditaire, Ataxie de Friedreich, Défaut d'Alpha-1-antitrypsine, Drépanocytose, Dystonies familiales, Glaucome, Hémochromatose, Hémophilies A et B, Hyperplasie congénitale des surrénales, Maladie de Charcot-Marie-Tooth, Maladie de Gaucher, Maladie de Huntington, Maladie de Tay-Sachs, Mucoviscidose, Myopathies de Duchenne et de Becker, Myotonie de Steiner, Neurofibromatose de type 1, Phénylcétonurie, Rétinoblastome, Sclérose latérale amyotrophique (formes autosomiques dominantes), Syndrome de l'X fragile, Syndromes de Prader Willi et d'Angelman, Thalassémies.

Exemples de maladies pour lesquelles un test génétique dit de prédisposition peut être réalisé en France, en Belgique ou aux Etats-Unis :

Cancer du sein et de l'ovaire (BRCA1 et BRCA2)
Cancer colorectal non polypeux héréditaire (HNPCC)
Polypose adénomateuse familiale (FAP)
Maladie de von Hippel-Lindau
Maladie d'Alzheimer (APOE)

Exemples de facteurs de susceptibilité :

Maladie ou trait	**Gène dont certains allèles confèrent un risque accru de maladie**
Hypertension artérielle	Angiotensinogène

Diabète insulinodépendant	Insuline / HLA
Diabète non insulinodépendant	Calpaïne 10
Emphysème	Alpha1 antitrypsine
Thrombose veineuse	Facteur V Leiden
Hypertriglycéridémie	Lipoprotéine lipase
Sclérose en plaque	HLA
Polyarthrite rhumatoïde	HLA
Spondylarthrite rhumatoïde	HLA
Spondylarthrite ankylosante	HLA
Maladie coeliaque	HLA

Sous-entités mendéliennes de pathologies multifactorielles :

Pathologie	**Fréquence de la forme mendélienne de la maladie**	**Gène**
Diabète non insulinodépendant	5%	MODY 1 HNF – 4 alpha MODY 2 Glucokinase
		MODY 3 HNF – 1 alpha
		MODY 4 IPF -1
Hypercholestérolémie	**4%**	**Récepteur LDL**
		Apolipoprotéine B
		FH3 (1p32)
Cancer du sein	8%	BRCA1
		BRCA2
Maladie d'Alzheimer	**2/1000**	**APP**
		Préséniline 1
		Présiniline 2
Sclérose latérale amyotrophique	10%	SOD-1

2/ Médecine prédictive : les tests génétiques, leur utilisation et leur encadrement bioéthique et législatif

Le programme de séquençage du génome humain, qui a permis de déchiffrer l'intégralité de notre patrimoine génétique, a contribué à accélérer l'essor de cette médecine prédictive. Mais la possibilité de réaliser des tests génétiques pose problème : est-il souhaitable qu'un individu asymptomatique dispose d'une liste des probabilités qu'il aurait de développer les maladies auxquelles il est génétiquement le plus vulnérable ?

A) Champ d'application des tests génétiques

Les tests génétiques présymptomatique et de prédisposition peuvent être utilisés pour estimer des risques individuels ou des risques pour la descendance.

a) Evaluation des risques génétiques pour l'individu

On peut rassembler les tests génétiques présymptomatiques et les tests génétiques de prédisposition sous le titre de « tests génétiques prédictifs » : que le risque prédit soit plus ou moins élevé, tous ces tests mettent en évidence l'existence d'une anomalie génétique avant d'éventuelles manifestations cliniques. Ces tests peuvent être effectués juste après la naissance et au cours de la vie adulte.

Dans de nombreux cas, des mesures de prévention existent. Par exemple, le diagnostic néo-natal de la phénylcétonurie, systématique en France depuis 1980, permet de mettre en place un régime adapté afin d'éviter que l'enfant ne développe un retard mental sévère. On peut citer également le glaucome aigu à angle ouvert, l'hémochromatose, le syndrome de Marfan, les cancers du sein et de l'ovaire dits héréditaires : pour toutes ces affections, des mesures (certes parfois lourdes) de prévention permettent d'empêcher, d'atténuer ou de retarder l'apparition et la sévérité des symptômes.

Pour certaines maladies, cependant, aucune mesure de prévention n'existe. La maladie de Huntington, diagnostiquée chez des individus majeurs, est emblématique à cet égard et pionnière dans l'histoire de la médecine prédictive. Première maladie grave de l'adulte pour laquelle un test génétique prédictif est devenu possible, elle a fait l'objet d'une réflexion approfondie et bénéficie de la plus longue expérience en matière de diagnostic présymptomatique. Des tests génétiques sont réalisés en France depuis les années 1990 sans qu'aucune mesure de prévention ni aucun

traitement ne soient connus. Il semble que le bénéfice attendu soit, dans ce cas, un bénéfice psychologique : certains individus asymptomatiques préfèrent ne pas vivre dans l'incertitude. De même, il n'existe à l'heure actuelle pour la maladie d'Alzheimer aucune prévention ni traitement efficaces.

Enfin, pour certaines maladies, des mesures de surveillance adaptées peuvent être mises en place. Dans ce cas, il ne s'agit pas à proprement parler de prévenir la maladie, mais de la dépister dès les premiers symptômes, le plus tôt possible, afin d'augmenter les chances de guérison. Par exemple, lorsqu'un test génétique prédictif révèle un risque accru de cancer du sein chez une femme jeune, des dépistages par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) sont préconisés, afin de détecter le plus précocement possible une anomalie qui pourrait être un cancer du sein. Dans ce cas, la surveillance a pour fin d'augmenter les chances de guérison (Eisinger, 2004).

b) Evaluation des risques génétiques pour la descendance

Des tests génétiques sont réalisés dans le cadre du diagnostic prénatal et préimplantatoire[3]. Parfois, la naissance d'un premier enfant malade révèle le statut « à risque » du couple pour une grossesse ultérieure. Des tests génétiques peuvent être proposés à ces couples : ils visent à prévenir la naissance d'enfants atteints d'affection d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic. Une proposition d'interruption thérapeutique de grossesse peut éventuellement suivre le résultat du test génétique.

B) Encadrement bioéthique et législatif de la médecine prédictive

L'encadrement législatif français des pratiques de médecine prédictive suit largement les textes de recommandations émis par le Comité Consultatif National d'Ethique, le Conseil de l'Europe, le Parlement Européen et l'UNESCO.

a) Encadrement bioéthique et législatif : les textes

Dans la législation française, les premières dispositions en matière de tests génétiques datent des Lois dites de bioéthique du 29 Juillet 1994. L'utilisation des tests génétiques est limitée dans le Code civil et le Code de la santé publique à des

[3] Elger (1998) propose une analyse détaillée des problèmes éthiques impliqués par ces pratiques.

finalités précises, « médicales ou de recherche scientifique ». La loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique encadre les pratiques de médecine prédictive. Le titre II de cette loi est intitulé : « droits de la personne et caractéristiques génétiques » ; cet encadrement législatif est repris dans le titre III du premier livre du Code de la santé publique intitulé « Examen des caractéristiques génétiques, identification génétique et recherche génétique ». Les conditions de prescription et de réalisation des tests génétiques à des fins médicales et à des fins de recherches sont définies. Les modalités de prise en charge des personnes asymptomatiques sont établies (cf. *infra*, Références législatives françaises encadrant les pratiques de médecine prédictive).

Des textes européens et internationaux fixent des normes de bonne pratique médicale ainsi que le cadre d'utilisation des tests génétiques. Il s'agit, dans ce cas, de recommandations non contraignantes. En 1997, l'UNESCO propose une *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme*, ratifiée le 9 décembre 1998 par l'assemblée générale des Nations Unies. L'OMS publie la même année une *Proposition de directive internationale sur les problèmes éthiques dans la génétique médicale et les services génétiques.* L'Europe n'est pas en reste : la convention d'Oviedo, aussi connue sous le nom de *Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain concernant la biologie et la médecine* est proposée à partir de 1997 à la signature des Etats membres. Ces textes sont écrits dans l'esprit des droits de l'homme ; les valeurs de la dignité des personnes, de leur liberté et de leur droit à la vie privée sont soulignées. On peut également citer la recommandation R92 (3) du Comité des ministres du Conseil de l'Europe sur les tests et le dépistage génétique à des fins médicales.

En France, deux avis du Comité Consultatif National d'Ethique concernent plus particulièrement la médecine prédictive. L'avis n°46, intitulé « Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention » rendu public en 1995 examine les différents problèmes éthiques soulevés par la médecine prédictive. L'avis n°76 du 24 avril 2003, « A propos de l'obligation d'information génétique familiale en cas de nécessité médicale », pose un problème spécifique à la médecine prédictive. En effet, la réalisation d'un test génétique ne concerne jamais seulement un individu, mais toujours aussi ses apparentés. Le médecin est donc souvent en possession d'informations potentiellement utiles aux apparentés de son client. Le ministre de la santé Jean-François Mattéi a donc saisi le Comité Consultatif National d'Ethique pour

lui poser la question de l'opportunité d'inscrire dans la loi l'obligation pour une personne d'informer son entourage familial si une prédisposition ou l'existence d'une maladie génétique grave pouvant faire l'objet pour les autres membres de la famille d'un traitement et/ou d'une prévention efficace a été découverte chez elle (cf. Decamps-Mini, 2006).

Plusieurs problèmes éthiques sont fréquemment soulevés dans ces textes de recommandations. Ils concernent d'une part l'individu dans son rapport à la société, d'autre part l'individu seul ou dans son rapport à sa famille biologique.

b) Solutions juridiques et bioéthiques aux problèmes éthiques relatifs aux rapports entre individu et société

b1) Le problème du consentement

Comme pour les autres pratiques médicales ou de recherche, le consentement libre et éclairé par une information préalable est nécessaire à la réalisation des tests génétiques prédictifs. On peut penser que cette obligation a pour fin de lutter contre un éventuel paternalisme médical et contre l'utilisation des sujets humains à des fins de recherche sans leur consentement. En France, le consentement individuel doit être donné par écrit et des sanctions sont prévues pour toute personne qui ferait un usage non médical des informations génétiques (Code civil, article 16-10. Code de la santé publique, articles L1131-1 et R1131-4). Pourtant, il est souvent difficile de savoir si, et à quel degré, les informations médicales sont comprises et le consentement libre.

b2) La discrimination

L'article 16-13 du Code civil affirme clairement : « Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques » (cf. également la loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé). Cette affirmation est conforme à l'article 11 de la Convention d'Oviedo. Trois types de discriminations basées sur les résultats de tests génétiques sont en effet envisageables.

1) L'augmentation du nombre de tests génétiques disponibles fait craindre à certains une extension de la catégorie des « handicapés ». De plus, puisque la prévention des naissances serait possible précisément grâce aux tests génétiques, l'exclusion de ces nouveaux « handicapés » pourrait être beaucoup plus marquée (cf. Buchanan, 2001).
De manière plus générale, les individus testés peuvent éprouver un sentiment d'anormalité. Dans le contexte d'une dénonciation des dérives possibles de la médecine prédictive, on souligne ainsi qu'avec les tests génétiques, l'individu n'est plus identifié selon des signes sociaux tels que son nom, son prénom, son domicile ou sa profession. Alors que ces signes sont extérieurs à l'individu et semblables pour tous, dans le cas des tests génétiques, l'individu est identifié par des informations très personnelles qui soulignent des particularités intimes. Dès lors, l'individu peut paraître condamné à son identité biologique et génétique « anormale » et incapable de se révéler socialement de manière égalitaire par rapport aux autres.

2) Les tests génétiques prédictifs favorisent-ils la discrimination de certains individus dans le cadre de l'emploi ? Cette question doit d'abord être posée dans le contexte du Code du travail (article L122-45), qui interdit toute discrimination à l'embauche d'une personne en raison de son état de santé ou de son handicap. Le Code du travail précise dans l'article L122-45-4 qu'une différence de traitement fondée sur une « inaptitude constatée par le médecin du travail (…) en raison de l'état de santé ou du handicap » ne constitue pas une discrimination lorsqu'elle est objective, nécessaire et appropriée. Un exemple d'une telle inaptitude serait, pour un hémophile, de travailler dans une boucherie. Cependant, les pratiques de médecine prédictive semblent rentrer difficilement dans ce cadre législatif : comment utiliser un test génétique *prédictif*, par exemple pour la maladie de Huntington ? Certes, les symptômes *déclarés* rendent difficiles de confier des postes de sécurité (par exemple conducteur de train) à des personnes atteintes de cette maladie. Mais comment utiliser la valeur *prédictive* du test, qui permet de savoir à l'avance qu'un candidat à l'emploi âgé de vingt ans pourra développer cette maladie vers cinquante ans ?

Selon l'article L. 230-2 du même code, l'employeur est tenu de prendre les mesures nécessaires pour « assurer la sécurité et assurer la santé des travailleurs ». Dans ce

contexte, certains tests génétiques prédictifs peuvent être utiles pour assurer le maintien de la santé du travailleur. Par exemple, les polymorphismes génétiques des gènes GSTM1 ou CYP2D6 sont liés à des risques élevés de cancer du poumon en cas d'exposition à l'amiante. Dans ce cas, un test génétique de prédisposition permettrait d'éviter une exposition à l'amiante, particulièrement dangereuse pour la personne à risque. Mais comme le fait remarquer Suzanne Rameix (2003), l'amiante est dangereuse pour tous, et le dépistage des prédispositions génétiques ne devrait pas conduire à un relâchement des mesures d'hygiène et de protection collectives.

Enfin, on peut envisager le cas où un employeur voudrait utiliser des tests génétiques prédictifs sans rapport avec l'activité professionnelle ou avec l'exposition à des facteurs de risque dans le cadre de cette activité. La tentation de sélectionner les individus à partir de leurs caractéristiques génétiques paraît grande pour les entreprises, et les employeurs ont déjà manifesté leur intérêt pour les tests génétiques, notamment aux Etats-Unis[4]. En France, à partir de travaux consacrés à « la médecine prédictive appliquée au travail », Martine Aubry (Ministre de l'Emploi et de la Solidarité) et Bernard Kouchner (secrétaire d'Etat à la Santé) précisent le 7 janvier 1998 qu'il est exclu d'utiliser des tests génétiques pour procéder à une quelconque sélection dans le monde du travail. Ils tiennent à rappeler que la loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain interdit de telles pratiques puisqu'elle précise : « l'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherches scientifiques ». Il n'est en aucun cas envisagé de permettre l'utilisation des données génétiques, dont le recueil nécessite le consentement préalable de la personne, à d'autres fins que celles prévues par la loi, ni de modifier celle-ci dans un sens qui pourrait donner lieu à des dérives contraires aux principes éthiques.

3) La question de savoir si l'existence de tests génétiques prédictifs pourrait conduire à une discrimination dans le domaine de l'assurance demande à être développée selon deux axes. En effet, sélectionner des individus semble mettre en cause les principes fondamentaux d'égalité en droits et de solidarité entre les êtres humains et être, de ce fait, contraire à l'éthique des droits de l'homme défendue dans les

4 Cf. Council on Ethical and Judicial Affairs, 1991. Council for Responsible Genetics, 1999.

recommandations de bioéthique. Néanmoins, deux types d'assurances doivent être distingués.

En France, le système d'assurance maladie est fondé sur le principe de la solidarité. Les cotisations, dans ce système, sont basées sur le revenu d'un individu et non sur ses risques en matière de santé. En conséquence, deux individus, l'un prédisposé au cancer du sein et l'autre non prédisposé au cancer du sein par exemple, et qui gagnent le même salaire, paient la même cotisation. Les tests génétiques prédictifs ne remettent pas en question ce système ni le principe de solidarité. Ces tests génétiques ne remettent pas non plus en question les pratiques actuelles des assurances santé complémentaires qui, pour une large majorité, ne font pas dépendre la souscription du contrat d'un questionnaire de santé.

En revanche, il est possible qu'une société et un individu contractent librement une assurance invalidité ou décès, en particulier dans le cadre de l'octroi d'emprunts. Le plus souvent, pour accéder à la propriété par exemple, un crédit n'est accordé qu'avec la garantie d'une assurance décès. Dans ce cas, les tests génétiques permettraient l'évaluation des risques chez l'assuré et une sélection dans la prise en charge ou non de celui-ci. La loi du 4 mars 2002, reprise dans le code de la santé publique (L.1141-1), interdit explicitement la prise en compte des résultats de l'examen de caractéristiques génétiques d'une personne pour garantir des risques d'invalidité ou de décès, même quand ces résultats sont spontanément transmis par la personne.

Pour proposer des pistes de réflexion concernant les éventuels dangers de la mise sur le marché de tests génétiques prédictifs, les caractéristiques de ce système d'assurance et des tests génétiques méritent d'être rappelées. Tout d'abord, un système d'assurance de ce type ne peut fonctionner que si les risques sont correctement évalués, et ce dans l'intérêt de l'assureur comme dans celui de l'assuré. Le manque d'information ou l'asymétrie de l'information ruine ce type de système, et on peut se demander dans quelle mesure l'interdiction énoncée par la loi du 4 mars 2002 ne mettrait pas en danger ce système d'assurance. Ensuite, la majorité des tests génétiques prédictifs, en l'état actuel, ne sont pas suffisamment fiables ni précis pour être pris en compte par les assureurs (Rameix, 2003 ; Eisinger,

2005). Dans ces conditions, l'usage des tests génétiques prédictifs dans l'assurance demande de prendre en compte leur utilité réelle, qui n'est pas toujours évidente.

La question de la discrimination doit sans doute être posée à un autre niveau, qui est politique. Les assurances décès sont difficilement contractées par des individus qui ont un risque médical aggravé, que celui-ci soit évalué par l'assureur à l'aide d'un simple questionnaire médical ou du résultat d'un test génétique. Ces individus sont, de ce fait, inassurables ou paient une surprime élevée, ce qui les empêche par exemple d'accéder à la propriété. On peut alors penser qu'une réflexion politique concernant les systèmes de solidarité pourrait permettre de résoudre ce type de difficultés, par exemple en proposant une aide aux individus à risque médical aggravé. Nous voyons ici que l'information génétique n'est pas nécessairement à traiter d'une autre manière que d'autres informations médicales. Mais il semble que les réflexions éthiques reposent sur le postulat que l'information génétique est d'un type particulier, plus intime ou plus « essentielle » que d'autres informations médicales. Ce serait finalement la peur d'un accès à des informations intimes, qui remettent en question l'intégrité de la personne, qui motiverait l'attachement, dans la réflexion bioéthique, à considérer les informations génétiques « à part » des autres données médicales. Pourtant, y a-t-il une grande différence à ce qu'un assureur évalue un risque à partir d'un polymorphisme génétique ou à partir du taux de cholestérol présent dans le sang du malade ?

c) Solutions juridiques et bioéthiques aux problèmes éthiques relatifs à l'individu et à sa famille biologique

c1) L'individu et l'information génétique

Quatre principes régissent les règles de bonne pratique en médecine prédictive : le respect de l'autonomie, du choix éclairé et du droit de ne pas savoir du consultant d'une part, la confidentialité des résultats d'autre part. Le CCNE[5] rappelle qu'un test génétique ne peut pas être réalisé comme un examen de routine puisque le résultat touche à travers lui sa famille (passée, présente et à venir), et peut être ressenti comme une anormalité, voire une discrimination ou une stigmatisation. Le CCNE souligne que « le respect de la personne invite à prendre des précautions

[5] Avis n°25 (1991) et n°46 (1995).

particulières dans la proposition d'un test génétique, l'annonce et la confidentialité du résultat », et que « le respect des relations familiales conduit à renforcer ces précautions ». En conséquence, le CCNE dans ses recommandations affirme le droit d'accepter ou de refuser le test génétique, le droit « de savoir ou ne pas savoir » le résultat. Et dans tous les cas, le secret médical doit être respecté vis à vis des tiers, y compris les membres de la famille.

Les règles de bonne pratique sont alors les suivantes :

1) Chaque personne qui demande un test génétique doit recevoir toutes les informations nécessaires pour pouvoir prendre sa décision de manière éclairée. Elle doit être à risque pour la maladie, donc être apparentée à un malade, et avoir atteint l'âge de la majorité. Aucune demande formulée par un tiers (famille ou médecin), ni par des parents pour un enfant mineur, ne peut être prise en considération.
Pour les mineurs, il existe un problème éthique : des parents peuvent-ils demander un test génétique prédictif pour leur enfant ? L'avis du CCNE n°25 du 24 juin 1991 répond : « les parents peuvent demander l'analyse d'un génotype de leur enfant, seulement si la maladie liée à ce génotype peut se déclarer avant 18 ans ou peut bénéficier de mesures préventives instaurées avant 18 ans ». En France, les mineurs sont protégés par le décret du 23 juin 2000 (articles R. 145-15-4 et R. 145-15-5). Si le mineur est déjà malade, un test génétique peut être prescrit à condition que le résultat permette une meilleure prise en charge de celui-ci ou aide d'autres membres de sa famille. Si le mineur est asymptomatique, la réalisation du test génétique est subordonnée à une condition : le résultat du test génétique doit permettre de mettre en place immédiatement des mesures préventives ou curatives. S'il est impossible d'envisager une meilleure prise en charge médicale immédiate du mineur, la loi interdit la réalisation du test génétique jusqu'à la majorité.

2) La communication des résultats est principalement régulée par les articles R. 1131-4 et R. 1131-5 du Code de la santé publique et le décret du 23 juin 2000. Les résultats doivent être communiqués par un médecin qui, par sa compétence, peut expliquer au sujet testé leur signification. Cet article précise que les résultats de l'examen génétique ne doivent être communiqués qu'à la seule personne concernée, dans le cadre d'une consultation individuelle. L'équipe médicale ou le laboratoire ne

peuvent dévoiler l'information génétique à un tiers que sur demande expresse et écrite de la personne testée. Le législateur garantit ainsi la confidentialité des informations génétiques. Le décret d'application n°2000-570 du 23 juin 2000 prévoie que la prescription « ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle », une fois que l'intéressé a donné son consentement écrit « libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée de l'examen ». Le compte rendu d'analyse « doit être adressé exclusivement au prescripteur », qui doit communiquer les résultats seulement à la personne concernée ou à son représentant légal. Cette communication s'effectue « dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, sous une forme claire et appropriée ». Enfin, l'archivage des documents doit assurer sécurité et confidentialité. De manière générale, les recommandations de bioéthique insistent sur le respect de la vie privée : il s'agit d'empêcher toute diffusion d'une information sur le sujet testé et sa famille (par exemple une fausse paternité). La commercialisation de tests génétiques par correspondance, qui existe déjà à l'étranger, pose alors problème : comment dans ce cas garantir la compréhension de la portée médicale des résultats d'un test génétique et leur confidentialité ?

3) Dans le contexte de la médecine prédictive, un protocole de prise en charge est défini, qui comprend les étapes de l'information du consultant, de la préparation au test génétique et à l'annonce des résultats, de la communication du résultat, et d'un suivi du consultant. Selon le décret du 23 juin 2000, « le médecin prescripteur doit œuvrer au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques », et « cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au ministre chargé de la santé » (les modalités de cette déclaration ont été définies dans un arrêté publié le 12 mai 2001). Le protocole type de prise en charge est le suivant : avant la réalisation du test génétique, plusieurs entretiens avec chaque membre de l'équipe soignante (au moins un avec chacun) sont espacés sur une période d'au moins un mois. Au terme de cette préparation, l'intéressé garde le choix de poursuivre ou non sa démarche, et doit informer l'équipe soignante de sa décision de réaliser ou non le test génétique. Puisqu'il est inconcevable de lui imposer une information non désirée, le résultat ne peut lui être communiqué par courrier ou par téléphone ; il lui est annoncé dans le cadre d'une

consultation qu'il est libre de solliciter ou non. Après cette consultation, un suivi psychologique, social et médical est systématiquement proposé.

Ces mesures ont essentiellement pour fin de protéger la liberté, l'autonomie et l'intimité des personnes. A la lecture des textes bioéthiques français, européens et internationaux, il semble en effet que ce soit tout particulièrement la protection de l'intimité et de l'intégrité des personnes qui justifie l'importance de la confidentialité et un droit de ne pas connaître ses caractéristiques génétiques, droit reconnu dans toutes les recommandations de bioéthique et dans la loi française de 2004 (cf. Dekeuwer, 2006).

c2) L'individu et ses apparentés

Un « droit de ne pas savoir » est garanti par la loi française ; il est justifié dans les recommandations de bioéthique. Mais ce droit semble difficilement conciliable avec la responsabilité de la personne à l'égard de sa famille biologique. On peut en effet se demander si la personne n'a pas l'obligation morale de réaliser un test génétique si ce dernier peut aider certains membres de sa famille. On peut penser que, si une personne réalise un test génétique, elle a la responsabilité de prévenir les proches concernés par le résultat. En pratique, le médecin est tenu de convaincre le consultant, si un test génétique est réalisé, d'informer les apparentés pour qui cette information serait pertinente. Un rôle de « messager » est alors dévolu au consultant, ce qui n'est pas sans poser de problèmes psychologiques (Bonadona et Saltel, 2005). L'obligation morale de diffusion de l'information médicale dans la famille attribuée au consultant constitue parfois une lourde charge.

La maladie génétique ne concerne pas seulement un individu, mais aussi sa famille biologique. La personne vient seule consulter le médecin et il est prévu que le résultat du test génétique soit délivré lors d'une consultation médicale individuelle. Cependant, le médecin collecte des informations concernant la famille du consultant et les résultats du test génétique effectué par ce dernier concernent aussi ses apparentés. Que faire alors lorsque le consultant refuse de transmettre ces informations ? La loi française et le CCNE ont tranché la question, en essayant de maintenir un équilibre entre le respect de la vie privée du consultant, le secret médical, et la mise en danger de tiers.

La loi du 4 mars 2002 admet une limitation du droit de ne pas savoir (Code de la santé publique, article L.1111-2) : « la volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission ». Dans ce cas, l'obligation d'informer le patient semble affirmée. Néanmoins, la transmission n'est pas ici spécifiquement génétique, et le législateur visait probablement la transmission de maladies infectieuses telles que le sida (Decamps-Mini, 2006). La loi du 6 août 2004 (article L. 1131-1 du Code de la santé publique) précise alors que le médecin ne doit communiquer les résultats concernant les caractéristiques génétiques qu'au seul individu concerné. L'importance du secret médical est réaffirmée et l'absence de responsabilité de la part du consultant qui ne souhaite pas communiquer l'information génétique même s'il existe des mesures préventives et curatives est admise. L'obligation qui incombe au médecin est alors d'informer le patient des risques qu'il fait courir à ses apparentés et de lui remettre un document contenant cette information. Certaines situations familiales délicates, par exemple la possibilité d'informer un frère avec qui l'on ne communique plus depuis des années, trouvent une solution. L'article L. 1131-1 du Code de la santé publique permet au patient de faire transiter l'information par le biais de l'agence de biomédecine et le médecin du patient si le patient refuse de le faire lui même.

3/ Questions éthiques concernant la médecine prédictive

Les recommandations de bioéthique insistent sur le respect de l'autonomie des personnes. Néanmoins, dans le contexte de la médecine prédictive, il est possible de distinguer deux obstacles à l'exercice de l'autonomie. Le premier concerne la nature de l'information apportée par le test génétique : comment faire comprendre au patient que seul un risque de maladie lui est annoncé ? Le second est relatif à l'influence des représentations culturelles de l'action des gènes sur les principes éthiques énoncés dans les recommandations de bioéthique. Les représentations fortement déterministes de l'action des gènes ne devraient-elles pas être critiquées avec vigueur ?

A) Annoncer un risque de maladie

Le terme « prédiction », en médecine, désigne ce que fait le médecin quand il annonce à un consultant sa probabilité de développer une maladie. Deux difficultés relatives à la notion de risque ont des conséquences éthiques.

a) Certitude et probabilités

Lorsque l'objet de la médecine prédictive est défini, il est habituel de distinguer les tests génétiques présymptomatiques qui permettent un « diagnostic de certitude » des tests génétiques de prédisposition qui rendent possible un diagnostic « seulement probable » (par exemple Dausset, 1993). Cette distinction classique est reprise dans le contexte bioéthique, et en particulier dans l'avis n°46 du CCNE. On peut néanmoins s'interroger sur la distinction ainsi établie. Le langage de la certitude est utilisé et l'appellation « tests génétiques présymptomatiques » véhicule l'idée d'un déterminisme génétique fort. L'enjeu éthique de ce qui n'est peut-être qu'une manière de parler est important : l'individu testé peut être considéré comme un malade, alors même qu'il ne ressent aucun symptôme. A l'inverse, le statut d'un individu « à risque » est plus difficile à définir : être prédisposé à une maladie, est-ce déjà être malade ? Il convient de s'arrêter sur la distinction apparente entre tests génétiques de prédisposition et tests génétiques présymptomatiques : peut-on réellement séparer ces deux types de tests génétiques du point de vue de la connaissance, comme le laisse supposer l'opposition entre certitude et risque ? Autrement dit, existe-t-il un fondement épistémologique solide qui permette de distinguer certitude et probabilité ? Dans le cas où la réponse serait négative, c'est alors le statut de l'individu testé qui serait remis en question : d'un malade potentiel ou d'un malade qui s'ignore, ce dernier deviendrait un « individu à risque », notion qu'il s'agirait alors de définir.

L'entrée « médecine prédictive » du *Larousse Médical* affirme qu'elle est la « partie de la médecine qui s'attache à rechercher les risques génétiques que présente un individu d'être victime au cours de son existence d'une maladie » (2000 : 638). Les exemples de maladies proposés sont la trisomie 21, l'hypertension artérielle et le diabète non insulinodépendant. La trisomie 21 relève de la médecine prédictive, selon cet article, parce qu'un test génétique permet son diagnostic précoce. Mais il est précisé que l'hypertension artérielle et le diabète non insulinodépendant, parce qu'elles sont des maladies impliquant plusieurs gènes,

constituent le « véritable domaine » de cette branche de la médecine. Ce double usage de l'expression « médecine prédictive » semble justifié parce que la notion de prédiction renvoie, dans les deux cas, à l'annonce anticipée de l'apparition de la maladie.

Cependant, dans *La naissance de la médecine prédictive* (1993), Jacques Ruffié insiste sur la nécessité de distinguer entre prévision et prédiction pour comprendre le projet d'une médecine prédictive. Selon lui, si l'avenir est anticipé par la prévision comme par la prédiction, la distinction des deux notions renvoie pourtant à deux pratiques médicales différentes. La médecine de prévision ou préclinique « consiste à faire le diagnostic d'une maladie avant que les signes cliniques traditionnels apparaissent » (1993 : 72). La médecine prédictive au contraire envisage « non pas une pathologie constituée, fût-ce à l'état moléculaire, mais la sempiternelle dialectique hérédité-environnement qui, dans certains cas, lorsque deux séries de facteurs, les uns génétiques, les autres mésologiques, se rencontrent, va donner lieu à des maladies plus ou moins graves » (1993 : 74). Selon Ruffié, le généticien qui trouve dans les cellules d'un fœtus trois chromosomes 21 ne prédit pas une trisomie 21 : il constate son existence. Dans ce cas, le diagnostic est précoce et certain, et en ce sens il n'a rien de prédictif, même s'il anticipe des symptômes à venir. Par opposition, prédire l'apparition d'une maladie consiste à quantifier une susceptibilité génétique pour une maladie qui ne se déclenchera qu'à la faveur de facteurs environnementaux particuliers. Cette quantification est exprimée par la mesure d'un risque. Elle est nécessairement probabiliste, selon Ruffié, puisqu'il est impossible d'anticiper l'ensemble des facteurs environnementaux auquel un individu sera soumis pendant sa vie.

Pourtant, deux arguments au moins invitent à mettre en question l'idée selon laquelle les tests génétiques présymptomatiques permettraient l'annonce « certaine » d'une maladie ou un « diagnostic de certitude ». Les phénomènes de pénétrance incomplète, d'amplification, d'expressivité variable et d'empreinte parentale limitent l'interprétation des tests génétiques présymptomatiques (cf. *supra*). Autrement dit, il est difficile, à partir de la connaissance d'un génotype, de prédire la sévérité d'un phénotype. Deuxièmement, dans le cas des maladies mendéliennes comme dans le cas des maladies complexes, la prédiction repose sur une méthodologie statistique. Depuis les années 1980, une technique statistique, le Lod score, permet d'identifier des marqueurs liés au « gène de maladie », et l'association entre génotypes et

phénotypes fait l'objet d'études statistiques. Par exemple, la banque *HbVar* recense toutes les mutations associées aux différentes formes de thalassémie. Dans ce cas, l'observation répétée d'associations entre certains polymorphismes et le développement de symptômes est la base de l'interprétation des tests génétiques.

Comment dès lors expliquer l'idée prégnante d'un déterminisme fort et d'une prédiction certaine ? Un argument historique peut ici être rappelé. La localisation de « gènes de maladie » est suivie, à partir de 1986, de l'identification de leurs séquences. Le séquençage de l'ADN permet le développement d'une démarche, appelée génétique inverse, dans laquelle la relation de causalité entre gène et maladie prend un sens fort. On peut penser que la connaissance de la « cause génétique » de la maladie explique pourquoi la prévision de la maladie est qualifiée de « certaine » : le lien de causalité identifié entre le gène et la maladie serait le garant de la certitude de la connaissance anticipée de l'apparition de la maladie. L'exemple de la mucoviscidose est fréquemment cité pour illustrer non seulement la démarche mais aussi l'importance de la génétique inverse, et il est utile de le rappeler ici. En 1989, le gène de la mucoviscidose est séquencé alors que la cause de la maladie, autrement dit, dans le langage des articles scientifiques, le défaut biochimique primaire expliquant l'ensemble des symptômes caractéristiques de cette maladie, est à cette époque inconnu. Or, à partir de la connaissance de la séquence du gène, il a été possible d'identifier la protéine dont le défaut est considéré comme la cause des symptômes de la maladie (Riordan *et al.* 1989). Dans ce contexte, établir un lien de causalité revient à expliquer les unes par les autres l'ensemble des étapes qui conduisent de la variation génétique aux symptômes. Par exemple, il est possible d'expliquer un symptôme caractéristique de la mucoviscidose, la diarrhée chronique, par la mutation du gène. Des mutations du gène peuvent en effet entraîner l'absence où le dysfonctionnement d'une protéine, un canal chlorure, contribuant au contrôle du transport de l'eau et des électrolytes entre les cellules et leur milieu. Au niveau du pancréas, lorsque la protéine est absente où lorsque son activité est réduite, les ions chlores ne sont plus transportés à travers les membranes des cellules et les ions bicarbonates s'accumulent. La composition du produit de sécrétion du pancréas est donc modifiée : il est plus épais et concentré. Les canaux pancréatiques sont en conséquence bloqués, voire détruits, et cette insuffisance pancréatique conduit à des perturbations digestives telles que la diarrhée (Becq, 2003). Le gène est donc la « cause de la maladie » parce que la conséquence de

ses mutations sur la protéine permet d'expliquer de proche en proche l'ensemble des processus physiologiques conduisant aux symptômes caractéristiques de maladie.

Donner le statut de cause au variant du gène corrélé à une fréquence élevée de maladie parce qu'il permet d'en expliquer les symptômes peut donner l'impression de sortir d'un contexte statistique. L'ambiguïté attachée à la notion de « prédiction certaine » peut alors être levée par la distinction de deux concepts de causalité utilisés en médecine prédictive. Selon le premier, la relation de causalité est assimilée à la relation d'explication. Comme une explication des symptômes est possible à partir de la connaissance de la séquence du gène, ce dernier est posé comme la cause de la maladie. Selon le second concept de causalité, qui n'exclut pas le premier, le gène est une cause de la maladie au sens où l'occurrence du variant du gène augmente la probabilité de l'occurrence de la maladie. Dans ce cadre, la connaissance de la cause permet de prédire une probabilité plus grande de l'effet. D'un point de vue théorique, une notion de certitude qui n'exclut pas les probabilités peut alors être dégagée. Si la certitude désigne ce dont il est impossible de douter, force est de constater que l'explication pas à pas de l'enchaînement des phénomènes, qui permet de poser un lien de causalité entre gène et maladie, ne suffit pas à qualifier la prédiction de certaine. La relation entre génotype et phénotype est en effet insuffisamment univoque et stricte pour que la connaissance de la cause permette de prédire à coup sûr l'apparition de l'effet. Josué Feingold (2000) rappelle ainsi que les résultats des tests diagnostics ou présymptomatiques des maladies dont la cause génétique est pourtant connue sont difficiles à interpréter. Feingold prend l'exemple de l'hémochromatose : les résultats d'un test génétique sont difficiles à interpréter, puisque même si le gène responsable de la maladie et ses mutations délétères sont identifiés, tous les porteurs de mutations délétères ne sont pas malades. De plus, certains sujets malades ne sont pas porteurs de ces mutations. Enfin, l'influence des facteurs environnementaux sur la sévérité des symptômes des maladies mendéliennes est parfois importante (Weatherall, 2000). Il est donc difficile de prédire à l'avance et avec certitude, pour ces maladies, si et comment les symptômes caractéristiques de la maladie vont apparaître. Par conséquent, en médecine prédictive, pour les diagnostics de « certitude » qui mettent en évidence la mutation d'un gène, la prédiction du phénotype est limitée. La notion de certitude, dans ce contexte, ne peut sans doute recevoir qu'un sens probabiliste. La formule de Nancy Wexler (1992 : 238) est, à cet égard, révélatrice : « il est traumatisant d'être

complètement en bonne santé, et de savoir avec *presque* cent pour cent de certitude que la maladie de Huntington est dans votre avenir » (nous soulignons). La certitude est ici quantifiée par une fréquence et elle peut être comprise dans le contexte de la théorie des probabilités. Est certain, en ce sens, un événement dont la probabilité est égale à 1 ou dont la fréquence relative est égale à 100%.

b) Prédiction d'un risque individuel

Pour ce qui concerne les maladies multifactorielles, la médecine prédictive est soumise à un second type de critique. Par exemple, lorsqu'un médecin dit à une consultante : « vous avez un risque de 65% de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans », cette phrase a le sens suivant : « des études montrent que 65 femmes sur 100 dans votre situation vont développer un cancer du sein avant 70 ans ». La prédiction d'un risque repose en effet sur des études statistiques, et c'est précisément pour cela qu'une critique est adressée à l'encontre de la médecine prédictive. On peut résumer cette critique de la manière suivante **:** le risque, puisqu'il est une mesure statistique, n'a pas de sens pour un individu. André Pichot (1995) ou Lucien Sfez (1995) vont même plus loin : ils affirment que sous le prétexte fallacieux de se préoccuper de la santé des individus en leur annonçant leur risque individuel de maladie, la médecine prédictive ne fait que surveiller des populations, puisque le risque annoncé est en réalité une fréquence relative, exprimée en pourcentage, et n'a en tant que telle aucun sens pour un individu. Selon cette critique, la relation du médecin et du consultant serait donc fondamentalement biaisée, puisque le consultant cherche à connaître son risque individuel, alors que le médecin ne possède qu'une connaissance valable pour une population. Lucien Sfez, dans *La santé parfaite. Critique d'une nouvelle utopie* (1995), explique ainsi : « on observe alors trop rarement, ou même jamais, que les tests de diagnostic sont seulement inférentiels et que leur interprétation repose sur une conception du « normal » purement statistique (…) Par ailleurs, on fait semblant de s'intéresser au patient, mais en réalité ces tests ne l'interrogent que pour s'agréger en statistiques, tout en ignorant les comportements individuels. En d'autres termes, une nouvelle médecine tend à naître, qui ne soigne plus le malade, mais une catégorie » (1995, p. 165). Les

« tests de diagnostic » dont parle ici Sfez sont des tests génétiques prédictifs : l'analyse qui précède cette citation concerne en effet les tests « qui indiquent une virtualité de maladie génétique », ce que l'on peut comprendre comme un risque de maladie. Ses exemples sont empruntés au domaine des maladies psychiatriques, pour lesquelles il est question de tests prédictifs. La critique porte ici sur une hypocrisie : on « *fait semblant* se s'intéresser au patient », mais en réalité, on ne s'y intéresse que comme un cas particulier appartenant à une catégorie. Dans quelle mesure cette critique est-elle justifiée ?

D'après Sfez, parce que l'on utilise des inférences statistiques, le véritable but des tests génétiques est de faire des études statistiques, et non de prendre soin de l'individu. Les statistiques ne peuvent concerner l'individu, dont les comportements ne peuvent être prédits. Les comportement individuels, comme faire un régime, arrêter de fumer ou faire du sport, sont en effet autant de difficultés pour le statisticien : les statistiques sont construites à partir de catégories qui supposent soit que le fait de changer de comportement n'a pas de conséquences sur l'étude menée, soit que le comportement individuel ne change pas. Par exemple, un article de *Médecine Sciences* de février 2005 recense tous les facteurs de risque associés au cancer du sein. Parmi ceux-ci, l'allaitement ou le régime alimentaire sont des comportements individuels et découlent de choix. On conçoit donc que, dans une étude qui vise à mettre en évidence l'influence de ces comportements sur le risque de cancer du sein, on suppose que les individus ne changeront pas de comportement. S'ils en changent, alors ils sortent de l'étude ou l'étude est biaisée. L'individu est donc conçu comme celui qui est capable d'échapper aux catégories parce qu'il peut décider de changer de comportement. Finalement, on peut ressaisir cette hypocrisie en une distinction conceptuelle : l'opposition de la médecine qui prend en compte le malade et de la médecine qui prend en compte la catégorie renvoie à l'opposition entre l'individu en tant que différent des autres individus par son comportement et sa capacité à prendre des décisions, et l'individu en tant que représentant d'une catégorie, c'est-à-dire semblable aux autres individus de la même catégorie.

Un détour par la philosophie des probabilités permet d'éclairer le fondement théorique de la critique de Sfez. L'une des interprétations des probabilités consiste à dire qu'une probabilité est une fréquence relative. Mais si une probabilité, ou un risque, est une fréquence relative, comment comprendre la probabilité d'un cas

unique ? Si, en effet, une probabilité est définie comme le nombre de fois qu'un événement est observé dans une série, on voit mal quel sens donner à la probabilité individuelle ou probabilité d'un événement unique. Quelle est par exemple la probabilité de « tomber sur 6 » pour un dé à 6 faces que l'on lance une seule fois et que l'on détruit tout de suite après ? La notion d'individu à laquelle fait appel Sfez renvoie bien à un cas unique, pour laquelle il est impossible de calculer une fréquence relative.

Pourtant, la prédiction d'un risque est-elle totalement dénuée de sens pour un individu qui vient consulter en médecine prédictive ? Un exemple de modélisation du risque en médecine prédictive montre comment ce problème du cas unique peut être résolu : l'individu ne semble pas considéré comme un cas unique, mais comme un cas individuel dans une série. Les calculs de risques individuels reposent sur la mise en évidence de facteurs de risque par des études d'association. La prédiction est alors une démarche statistique, définie comme « la tentative de prédire les valeurs individuelles d'une variable aléatoire, basée sur un modèle statistique. Souvent, ce modèle est l'un de ceux qui rapportent une variable de réponse, qui est à prédire, à un ensemble de variables explicatives » (Elston *et al*., 2002 : 642). Pour comprendre cette définition statistique de la prédiction, il est commode de s'appuyer sur l'exemple des recommandations du *Cancer Family Study Group* britannique concernant le suivi des femmes présentant une histoire familiale de cancer du sein (Eccles *et al*., 2000). Les auteurs invitent en effet les médecins à utiliser, dans certaines conditions, le modèle statistique de Claus qui permet de prédire, pour une femme, son risque de cancer du sein. Il s'agit donc de la prédiction d'une variable individuelle aléatoire. Dans ce contexte, la variable de réponse est le risque de maladie et les variables explicatives sont l'ensemble des facteurs de risque. Dans l'exemple considéré (Claus, 2001 : 201), ces facteurs de risque sont l'âge de la patiente, l'âge des apparentés au premier et au second degré qui ont eu un cancer du sein, le type et la localisation des tumeurs familiales et la probabilité de la présence d'un déterminant génétique à transmission dominante. Le modèle statistique permet de calculer la fluctuation de la variable de réponse en fonction de la fluctuation relative des facteurs de risque. Les valeurs des différentes variables explicatives sont intégrées et leurs contributions relatives au risque de cancer du sein sont pondérées. Appliqué à un cas individuel, le modèle permet de prédire, c'est-à-dire de calculer, un risque. Concrètement, un logiciel informatique, le *Breast Cancer Risk Assessment Tool* est

disponible sur le site Internet du National Cancer Institute. Le médecin peut entrer, pour chaque consultante, ses facteurs de risque particuliers, et son risque de cancer du sein est calculé à cinq ou dix ans. Dans ce contexte, puisque les modèles statistiques sont basés sur des données empiriques, les articles du type « recommandations pour le clinicien » invitent toujours à choisir, parmi les modèles existants, le modèle adapté à la femme qui consulte.

La notion de risque est donc construite à partir des fréquences observées. Ces fréquences sont des « fréquences relatives », c'est-à-dire relatives à une classe de référence finie. Elles varient en fonction de la population sur laquelle les études empiriques qui servent à construire le modèle de prédiction ont été menées. Le risque de maladie est alors défini comme la probabilité de la maladie A dans la classe de référence B, probabilité comprise comme la fréquence des cas observés dans cette série. En même temps, lorsque l'on passe de l'observation à la prédiction, la probabilité est bien définie comme probabilité individuelle : les données entrées dans le calcul sont bien des données individuelles. En utilisant un modèle, le médecin fait donc *comme si* la consultante était un cas dans la série de référence. Ce « comme si » est régulé : il faut que la consultante présente un certain nombre de ressemblances avec la série d'origine, et il faut choisir le modèle adapté à ses facteurs de risque. Si une hypocrisie devait être dénoncée en médecine prédictive, ce devrait donc être celle qui consiste à cacher au consultant le véritable sens du risque qui lui est annoncé. Mais il ne semble pas que considérer le consultant comme un représentant d'une catégorie soit une pratique propre à la médecine prédictive. En effet, d'autres branches de la médecine, si ce n'est la médecine tout entière, se base sur une connaissance obtenue par inférence pour soigner des individus. Le fait que le consultant soit, pour la prédiction d'un risque, le représentant d'une catégorie, n'empêche pas qu'il soit en même temps un individu au sens fort pour lequel le médecin sera attentif à ses préférences en matière de prévention. On peut même aller plus loin : expliquer le sens statistique de la notion de prédiction au patient permettrait au consultant de ne pas se sentir victime d'un « oracle » rendu par le médecin.

B) Influences des représentations culturelles de l'action des gènes sur les recommandations de bioéthique

Les questions éthiques concernant la discrimination ou la confidentialité partent du principe que l'information génétique touche à une dimension intime de l'être humain. L'information génétique, de ce point de vue, serait plus personnelle qu'une autre information médicale. En outre, les questions éthiques relatives à l'éventuelle extension de la catégorie des « handicapés » ou à l'utilisation abusive des tests génétiques dans le domaine de l'assurance semblent supposer une conception très forte du déterminisme génétique. On peut soupçonner que ces points de départ des réflexions éthiques sont influencés par des représentations scientifiquement inexactes mais culturellement répandues du déterminisme génétique.

a) Un exemple : l'avis n°46 du CCNE et la culture française

Dans son rapport éthique, l'avis n°46 du CCNE sur la médecine prédictive propose des « Éléments de réflexion concernant la dignité de l'individu dans notre société ». Les progrès de la médecine prédictive sont anticipés, et il est supposé que les tests génétiques de prédisposition se multiplieront. De plus, il est supposé que ces tests permettront de prédire non plus seulement des pathologies graves mais aussi des « défauts ». D'après cet avis, « cela amène à se poser la question, difficile, de la destinée et de la liberté confrontées à la connaissance des prédispositions génétiques ». Selon cet avis, « l'ignorance est rarement facteur de liberté (…) il est après tout admis par tous que c'est en assumant son destin que l'on peut exercer au mieux sa réelle liberté, qui ne serait sans cela que velléité ». Puisque cet avis utilise la catégorie de « destin », on peut se demander si cette manière de poser les problèmes éthiques impliqués par la médecine prédictive ne repose pas et ne véhicule par une représentation fortement déterministe de l'influence des gènes sur les pathologies et les comportements.

On retrouve cette catégorie du destin dans la culture française, et plusieurs exemples méritent ici d'être cités. Le 2 mars 2001, un article de Jordan intitulé « Séquence, destin ? » paraît dans *Le Monde*. En 2004, un film de France 2 télévision sur la maladie de Huntington porte le sous-titre « oseront-ils le test qui prédit un destin ? ». Certaines bandes dessinées illustrent une conception forte du déterminisme génétique. Bretécher brosse ainsi dans *les Mères* (1982) le portrait féroce d'une maman qui refuse un fils dont le gynécologue prédit qu'il aura une tendance à l'embonpoint et un peu de myopie : « Docteur, nous ne le prenons pas ». Quant au

héros des plus petits, Titeuf, il nous apprend que s'il a zéro en maths, c'est à cause des gènes transmis par son papa (Zep, 2000).

A la frontière de la culture et de la science, les expressions « test génétique de prédisposition » et « test génétique présymptomatique » véhiculent toutes deux une conception fortement déterministe de l'influence des gènes dans le développement des maladies (cf. Juengst, 1998). Le paradoxe est alors le suivant : si d'un point de vue scientifique il est largement admis que le déterminisme génétique n'est pas strict, dans la culture, des représentations strictement déterministes de l'action des gènes circulent. On peut alors se demander si une attention particulière ne doit pas être portée à l'écho que peuvent avoir ces expressions en bioéthique. D'un point de vue éthique, il paraît en effet important de souligner que les craintes de discriminations ainsi que la question de savoir s'il est souhaitable qu'un individu ait connaissance de ses prédispositions génétique sont souvent posées dans un contexte fortement déterministe, qui paraît moins fondé sur des données scientifiques que sur des représentations communes de l'action des gènes.

b) Les « traditions de notre culture »

L'importance de la question posée apparaît lorsque l'on considère le statut des principes de bioéthique. Si ce statut est l'objet d'un débat déjà ancien, puisqu'il remonte à la naissance de la bioéthique dans les années 1970, un exemple mérite d'être analysé. Le *Rapport de la Commission Nationale des Etats-Unis pour la Protection des Sujets Humains dans le cadre de la Recherche Biomédicale et Béhavioriste* du 18 avril 1979, aussi appelé « Rapport Belmont » est l'un des textes fondateurs de la bioéthique et constitue toujours aujourd'hui un texte de référence. Or, quel est le statut des principes qui y sont proposés ? Ce rapport ne cherche pas à réfléchir philosophiquement sur les principes éthiques qui doivent encadrer la recherche sur des sujets humains, mais seulement à définir « des principes de base, parmi ceux qui sont généralement reconnus dans les traditions de notre culture » (1982, p.236). C'est cette référence aux traditions de notre culture qui demande de prêter une attention particulière aux représentations communes du déterminisme génétique. Comment ces représentations influencent-elles les principes éthiques de base que nous adoptons ?

Conclusion

Pour certaines maladies, la médecine prédictive est une réalité encadrée de façon assez stricte par des principes éthiques défendant l'autonomie et la dignité de l'individu. Pour d'autres maladies, plus complexes, une médecine qui permettrait d'éviter l'apparition des maladie est encore largement un projet, voire une utopie.
D'un point de vue éthique, la force de cette utopie ou du désir de prévenir les maladies, de n'être même pas malade, explique peut-être les raccourcis multiples qui invitent à simplifier le déterminisme génétique. Mais les problèmes éthiques et les principes encadrant la médecine prédictive ne seront sans doute bien posés et définis que lorsque les représentations simplistes de l'action des gènes, le vocabulaire déterministe et la croyance en une « prédiction certaine » seront abandonnées.

Références législatives françaises encadrant les pratiques de médecine prédictive

Code civil :
Articles 16-10 à 16-13
Code de la santé publique :
Articles L 1131-1 à 1131-7
Articles R 1131-1 à R 1131-14
Code du travail :
Article L 122-45, L 122-45-4
Article L 230-2

Nous remercions **Dominique DECAMPS-MINI**, Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche, LERADP, Faculté des sciences juridiques, politiques et sociales de l'Université de Lille 2 de sa relecture.

BIBLIOGRAPHIE

BECQ F., 2003 : « CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose », *Archives de pédiatrie*, 10, suppl. 2 : 325s-332s

BONADONA, V., P. SALTEL, 2005 : « La mission de messager dévolue au patient consultant en oncogénétique : enjeux psychologiques », in C. JULIAN-REYNIER, J. PIERRET, F. EISINGER (coord.), *Prédisposition génétique aux cancers : questions psychologiques et débats de société,* Paris, John Libbey Eurotexte

BRETÉCHER, C., 1982 : *Les mères*, Éditions Bretécher

BUCHANAN, A., D. BROCK, N. DANIELS, D. WIKLER, 2001 : *From chance to choice. Genetics and Justice*, Cambridge, Cambridge University Press

COUNCIL ON ETHICAL AND JUDICIAL AFFAIRS, 1991 : « Use of genetic testing by employers », *Journal of the American Medical Association*, 266 :1827-1830

CLAUS, E. B., 2001 : « Risk models used to counsel women for breast and ovarian cancer : a guide for clinicians », *Familial Cancer*, 1 : 197-206

DAUSSET, J., 1993 : « La bio-éthique et la médecine prédictive », *Revue de l'infirmière*, 8 : 28-31

DAUSSET, J., 1998 : *Le sceau de l'individu. La grande histoire du HLA*, Paris, Odile Jacob

DECAMPS-MINI, D. 2006 : " La question de la transmission d'une information génétique à caractère familial" in *Questions éthiques en médecine prédictive* A. De Bouvet, P. Boitte, et G. Aiguier (coord.), Paris, John LIBBEY EUROTEXT

DEKEUWER, C., 2006 : *Liberté de choix et destins individuels. Examen des concepts et des problèmes éthiques impliqués par la médecine prédictive*, Thèse de doctorat de philosophie, Université de Paris-1 Panthéon-Sorbonne

EDWIN, B., 2004 : *La vie comme elle vient. Oseront-ils le test génétique qui prédit un destin ?* France 2 télévision

EISINGER, F. (coord.), 2004 : « Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires au cancer du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004) », *Bulletin du Cancer*, 91 (3) : 219-237

EISINGER, F., 2005 : « Tests génétiques en cancérologie et discriminations », in C. JULIAN-REYNIER, J. PIERRET, F. EISINGER (coord.), *Prédisposition génétique aux cancers : questions psychologiques et débats de société,* Paris, John Libbey Eurotexte

ELGER, B., 1998 : *Médecine prédictive et décisions procréatives et prénatales*, Genève, Médecine et Hygiène

ELSTON, R., J. OLSON, L. PALMER (eds.), 2002 : *Biostatistical Genetics and Genetic Epidemiology*, Chichester, J. Wiley & Sons

Feingold J., 2000, « Maladies monogéniques : pouvoir prédictif parfois limité du test génétique ? », in *Les tests génétiques : grandeur et servitude*, *La lettre de l'Espace Ethique*, Hors série n°2 : 22

JORDAN, B., 2001 : « Séquence, destin ? », *Le Monde*, 2 mars 2001

JUENGST, E., 1998 : « Caught in the middle again : professional ethical considerations in genetic testing for health risks », *Genetic Testing*, 1 (3) : 189-200

MORIN, Y. (dir.), 2000 : *Larousse Médical*, Paris, Larousse

NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, 18 avril 1979 : *The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research*, Washington D. C., US Govt Printing Office. Trad. fr., 1982 : « Rapport Belmont, Principes éthiques et directives concernant la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche », in *Médecine et expérimentation. Cahiers de bioéthique n°4*, Québec, Presses de l'université de Laval

PICHOT, A., 1995 : *L'eugénisme ou les généticiens saisis par la philanthropie,* Paris, Hatier

RAMEIX, S., 2003 : « Médecine prédictive : enjeux et problèmes éthiques », in D. DREYFUSS, F. LEMAIRE, H. OUTIN, S. RAMEIX (dir.), *La médecine prédictive : liberté ou fatalité ?* , Paris, Flammarion

RIORDAN, J. R., J. M. ROMMENS, B. KEREM, N. ALON, R. ROZMAHEL, Z. GRZELCZAK, *et al.*, 1989 : « Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA », *Science*, 245 : 1066-73

RUFFIE, J., 1993 : *La naissance de la médecine prédictive*, Paris, Odile Jacob

SFEZ, L., 1995 : *La santé parfaite. Critique d'une nouvelle utopie*, Paris, Seuil

WEATHERALL, D.J., 2000, « Single gene disorders or complex traits : lessons from the thalassemias and other monogenic diseases », *British Medical Journal,* 321 : 1117-1120

WEXLER, N., 1992 : « Clairvoyance and caution. Repercussions from the Human Genome Project », in D. J. KEVLES, L. HOOD (eds.), *The Code of codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*, Cambridge (Mass.), Harvard University Press

ZEP, 2000 : *Titeuf*. *Lâchez-moi le slip*, Grenoble, Glénat

Textes législatifs : http://www.legifrance.gouv.fr

Avis du CCNE : http://www.ccne-ethique.fr

Recommandations européennes :http://conventions.coe.int

Recommandations de l'UNESCO : http://portal.unesco.org

Base de donnée concernant les thalassémies : *A database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia (HbVar)* : http://globin.cse.psu.edu

Avis du Council for Responsible Genetics, 25 octobre 1999 : http://www.gene-watch.org/programs/privacy/predictive.html