



REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

#2 / 2019

Génétique et liberté



■■■■■
PRÉSENTÉE PAR

BRICE POREAU / CHRISTOPHE GAULD

Sommaire

GÉNÉTIQUE ET LIBERTÉ

2019, VOLUME 2 (2)

REVUE SCIENTIFIQUE
SEMESTRIELLE
INTERDISCIPLINAIRE
DE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

**Cofondateurs
et
codirecteurs de publication :**

Brice Poreau
Christophe Gauld

Adresse mail :
medecineetphilosophie
@gmail.com

Site de la revue :
medecine-philosophie
.com

ISSN :
2679-2069

e-ISSN :
2650-5614

Imprimeur :
Centre Littéraire d'Impression Provençal.
04 91 65 05 01
contact@imprimerieclip.com

Crédit Photo :
Enzo Zeylstra
Instagram @enzozey

Revue semestrielle gratuite,
en libre accès
Mentions légales consultables sur
le site internet

Éditorial : Marie Darrason.....5

Laurent Pasquier. Les enjeux du développement des tests génétiques pour un meilleur exercice de sa liberté.....7

Sarah Carvallo, Aline Chassagne, Jean-Philippe Pierron. Pourquoi la génétique humaine a-t-elle besoin des sciences humaines et sociales ?.....14

Emmanuel Hirsch. Entre responsabilité à anticiper et assignation à savoir, qu'en est-il de la réflexion éthique ?24

Marie-Hélène Boucand. L'incertitude en médecine.....29

Catherine Bourgain, Claire Beaudevin. Au-delà de la technologie : travailler à la fiabilité de la prédiction génétique.....34

Armelle Corpet. Épigénétique : nous sommes plus que la séquence de nos gènes40

F. Houdayer, G. Bertolone, A. Chassagne, A. Pelissier, C. Peyron, E. Gautier, A. Baurand, C. Swaka, C. Philippe, C. Binquet, C. Lejeune, D. Geneviève, C. Thauvin-Robinet, L. Faivre. Les données additionnelles issues du séquençage pangénomique : une mise en tension entre le droit de savoir du patient et le devoir de ne pas lui nuire.....50

Henri Jautrou. Le concept de médicalisation à l'épreuve des auto-tests génétiques.....60

Diane Van Haecke D'Audiffret. Génétique ou ôter le voile d'Isis ?75

Mathieu Garcia. La généticisation de l'agression. Enjeux ontologiques, éthiques et juridiques.....83

Brice Poreau. Génétique et liberté : les actes comme constitution de l'être, une vision existentialiste.....91

Christophe Gauld. Synthèse du Plan France Médecine Génomique 2025.....95

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

NUMÉRO 2 : ÉDITORIAL

Marie Darrason



Depuis les années soixante, les rapports entre génétique et médecine ont profondément changé. Alors que la génétique ne concernait que marginalement la médecine et s'occupait principalement d'un petit nombre de maladies rares héréditaires mendéliennes et monogéniques, elle est désormais également impliquée dans le diagnostic, la compréhension et le traitement de presque toutes les maladies y compris les maladies communes, comme les maladies cardiovasculaires, les cancers, ou les maladies psychiatriques. En parallèle de cette évolution conceptuelle, les techniques de génétique moléculaire ont fait des progrès consid-

érables avec l'avènement de nouvelles méthodes de séquençage, de plus en plus facilement disponibles pour un coût toujours moindre. Ces développements conceptuels et technologiques ont abouti à une massification progressive des tests génétiques dont la diversité est vertigineuse : selon qu'ils cherchent à déterminer une prédisposition héréditaire ou une anomalie somatique, qu'ils concernent un panel de gènes identifiés ou un exome entier, qu'ils soient effectués en « auto tests », dans le cadre d'un marché international libre privé ou dans un contexte réglementaire et législatif médical français. Cette massification des tests génétiques va encore s'accroître, alors que le plan gouvernemental France Génomique 2025, dont l'objectif est de promouvoir le développement d'une filière industrielle française de médecine génomique, se concrétise peu à peu, sans qu'on sache exactement quelles seront les indications des nouveaux tests génétiques de pointe qui seront disponibles en pratique courante, comme le séquençage de l'exome entier ou du génome entier.

Ce déluge de données génétiques constitue-t-il un moyen de mieux maîtriser notre identité et notre santé ou bien un enfermement dans une conception déterministe d'un destin génétique ? Comment concilier les droits d'accès et de restriction à ces informations et la liberté de chacun, alors même que les conséquences de ces informations dépassent parfois l'individu testé ? Quelles sont les conditions d'exercice de notre liberté à l'heure de la génétisation de la médecine et comment la société peut-elle les garantir ?

Pour répondre à ces questions, il paraît urgent de développer une réflexion multidisciplinaire,

associant la génétique et l'ensemble des sciences humaines et sociales, mais aussi l'ensemble des acteurs concernés (institutions, praticiens, patients), et dont les modalités exactes restent encore à définir (Carvallo et al). Il s'agit d'abord de relativiser l'importance de la contribution de la génétique à notre identité physique et morale (Garcia), au regard de la complexité des interactions entre génétique, environnement et épigénétique (Corpet). Du fait de cette complexité, l'information génétique est inévitablement ambiguë et difficile à interpréter, nécessitant un travail considérable mais souvent invisible des généticiens (Bourgain et al), impliquant souvent non seulement le patient mais également d'autres membres de la famille, permettant (parfois) d'avoir la réponse à une question précise mais aussi, d'avoir des réponses à des questions qui n'avaient pas été posées, comme c'est le cas avec les données additionnelles (Houdayer et al). Une telle complexité interroge forcément le développement de masse des auto tests génétiques (Jautrou) sans la médiation médicale et soulève la question du droit à l'ignorance et du devoir de savoir (Hirsch), les conditions d'exercice de la liberté de chacun (Pasquier) et le type de « révélations » que nous pouvons attendre de la multiplication des tests génétiques (D'Audiffret). Pour que ces informations fassent sens pour les patients sans les enfermer dans un destin génétique, d'aucuns promeuvent une éthique de l'adaptabilité où la reconnaissance de l'incertitude serait centrale, pour le médecin, comme pour le patient – une incertitude qui n'est pas seulement « épistémique », liée aux limites de nos connaissances actuelles, mais qui est surtout une incertitude ontologique (Boucand). Dans ce contexte de généticisation de la maladie, c'est paradoxalement donc l'incertitude qui semble la condition première de notre liberté.

Marie Darrason

Les enjeux du développement des tests génétiques pour un meilleur exercice de sa liberté

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Pasquier Laurent*

* Service de Génétique Médicale, Centre Référence Maladies Rares "Déficiences Intellectuelles",
Hôpital Sud - CHU Rennes, 16 boulevard de Bulgarie - BP 90347, 35203 RENNES cedex 2,
laurent.pasquier@chu-rennes.fr

RÉSUMÉ

Dans un contexte d'accès à l'ensemble des données du génome maintenant devenu aisé (techniquement et financièrement), le nombre de tests génétiques, à visée médicale mais également à visée généalogique, augmente constamment. Par ailleurs, en France, les tests génétiques sont également caractérisés par un encadrement juridique contraignant de par leurs spécificités en termes d'informations aux apparentés (risque héréditaire) ou de possibilités d'examens prédictifs (risque discriminatoire). C'est ce cadre réglementaire qui n'existe pas ou peu à l'étranger que certains voudraient faire disparaître pour permettre à toute personne d'avoir « librement » accès à son génome. Dans cet article, nous proposons des pistes de réflexion autour des conditions effectives de l'exercice de la liberté de chacun en matière de tests génétiques à visée médicale. En la matière, une grande prudence s'impose. En effet, la pratique de la médecine génomique est caractérisée par un décalage important entre l'essor technologique de la connaissance du génome et les applications concrètes dans la pratique médicale pour le diagnostic, le traitement ou la prévention. Alors que les techniques sont disponibles, elles ne sont pas toutes pertinentes dans la démarche de soin et leurs conditions d'utilisation doivent donc encore être encadrées. La complexité de l'interprétation des tests génétiques et les différents enjeux pour la société toute entière sont telles qu'il serait illusoire que le consentement seul de la personne suffise à lui garantir l'exercice de sa liberté.

MOTS-CLÉS : liberté ; autonomie ; test génétique ; interprétation.

Préambule : pour des questions de lisibilité et de connaissances pratiques apportées par mon expérience de terrain de médecin généticien au sein d'un centre hospitalier universitaire, le propos de cet article se concentre sur la réalisation de tests génétiques à visée médicale et les enjeux associées à leur généralisation sans restriction. Pour toute question concernant les modifications génétiques (thérapie génique, CRISPR-Cas9...), l'accès aux origines, les enjeux liés aux big data, merci de vous reporter à d'autres références.

Introduction

Toute innovation apporte son lot d'avantages et d'inconvénients. Comme l'a théorisé le penseur contemporain Paul Virilio¹, le progrès de la technique est également le progrès de la catastrophe. Si la technique peut rendre la vie plus aisée, elle possède également une

capacité potentielle de nuisance accrue (par exemple inventer le navire, c'est inventer le naufrage...). Il en va de même concernant les tests génétiques. D'un côté, un test génétique révélant tel marqueur anormal peut exposer à une probabilité de développer tel problème impactant la santé. Ainsi cette personne pourrait bénéficier d'un traitement préventif, d'un suivi orienté, à adapter son mode de vie en vue de diminuer le risque d'apparition de la maladie ou à modifier ses projets

¹ <https://www.nouveau-magazine-litteraire.com/idees/paul-virilio-pris-de-vitesse>

professionnels et familiaux selon la gravité attendue. En ce sens, le test génétique permettrait de pouvoir anticiper, augmenter ses capacités de décision sur sa santé, son autonomie et ainsi augmenter sa liberté. D'un autre côté, la connaissance de ce même facteur génétique anormal par un employeur ou l'assureur de cette personne pourrait conduire à mettre un terme à un contrat professionnel ou à augmenter fortement sa cotisation voire l'en exclure. En ce sens, cette personne faisant l'objet d'une telle discrimination, le test génétique réduirait l'exercice de sa liberté au sein de la société.

Quelles sont les spécificités d'un test génétique à visée médicale et dans quelles circonstances sa réalisation chez une personne viendrait impacter l'exercice de sa liberté ?

Pour débiter, il est utile de distinguer deux définitions de la liberté² : d'une part, la liberté serait ce pouvoir pour tout un chacun d'exercer sa volonté ou d'opérer des choix, c'est-à-dire cette faculté à faire ce qu'il regarde comme devant lui être utile ou agréable. Dans l'état social, cette liberté naturelle est restreinte par les lois d'utilité commune, par la morale, par la distinction du droit et du devoir, par les limites imposées par la loi et le respect des droits d'autrui. D'autre part, la liberté serait cet état qui permet à chaque personne de pouvoir agir et penser sans contrainte. Cette liberté de jugement autorise chacun à se former une opinion en dehors de toute influence, de tout préjugé (liberté d'esprit, d'action, de choix). En France, la liberté d'une personne est en principe garantie non seulement par la loi mais également par la Constitution. Mais afin d'être pleinement respectée, la liberté devrait conduire cette personne à se former une opinion en dehors de toute influence. La balance bénéfices/risques de la connaissance du statut génétique d'une personne devrait donc être évaluée préalablement en fonction de la connaissance des nombreux enjeux qui lui sont associés. D'emblée il faut remarquer que la multiplicité et la complexité de ces enjeux sont difficiles à saisir pour une personne qui n'a pas été formée à la génétique médicale. C'est dans ce contexte que la réglementation française³ ou les principes éthiques internationaux⁴ régulent nécessairement la pratique de ces tests notamment en vue de la protection des personnes les plus vulnérables. Il apparaît donc particulièrement important de rappeler que les données génétiques possèdent les caractéristiques suivantes : toujours *identifiantes* (non anonymisables) et *immuables* (stables de la conception au décès), souvent *prédictives* pour un risque de santé, potentiellement *héréditaires* (transmissibles). C'est-à-dire que les tests génétiques réalisés dans un cadre « récréatif » notamment pour mieux connaître l'origine de ses ascendants dans une visée généalogique procèdent du même matériel biologique et des mêmes techniques que les tests génétiques à visée médicale. Ainsi, la distinction

entre tous ces tests apparaît bien fragile.

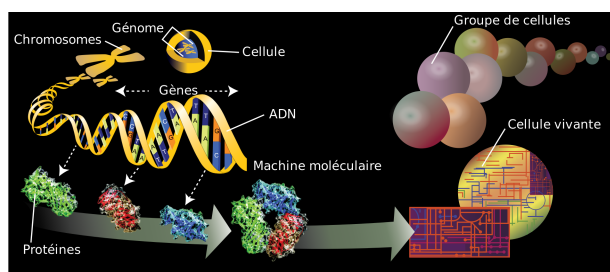


Figure 1 La cellule et son noyau

Localisés à l'intérieur des noyaux des cellules, les chromosomes portent l'information génétique propre à chaque individu. Chaque cellule contient normalement 46 chromosomes, et environ 22 000 gènes, dont la plupart code pour une protéine. L'ensemble de ce patrimoine génétique d'un individu, comptant 3 milliards de bases appelées A, T, G, C, est appelé génome. Les parties du génome qui contiennent l'information génétique sont appelées exons. On parle d'exomes pour désigner l'ensemble des exons du génome. Le rôle de chaque gène n'est pas encore connu, mais une variation de la séquence, une variation du nombre de copies ou de la cartographie d'un ou plusieurs de ces gènes peut être à l'origine d'une maladie génétique. Cette variation génétique peut survenir pour la première fois chez une personne ou être héritée d'un parent ou des deux.

Pourquoi se poser la question maintenant d'une tension entre ce principe de liberté à valeur constitutionnelle et cette matière génétique utilisée depuis plus de 20 ans en matière médicale ou dans le cadre d'une procédure d'identification judiciaire ? Ces dernières années, une véritable révolution technologique permet actuellement un accès beaucoup plus facile aux données génétiques puisqu'il est maintenant possible d'obtenir le résultat d'un génome (c'est-à-dire la lecture des 3 milliards de lettres qui constituent la séquence d'ADN de tout individu) en quelques heures et pour quelques centaines d'euros. En lien avec le développement de cette génétique, différents enjeux se dévoilent dans différentes disciplines (pour une revue générale de ces enjeux, consulter l'expertise collective INSERM sur les tests génétiques datant de 2008⁵) : médecine, économie, sociologie, psychologie, éthique etc. Ainsi, là où autrefois cette génétique concernait quelques patients touchés par une maladie rare et non connue du grand public, cette génétique peut maintenant concerner tout un chacun par le biais de quelques clics sur Internet et pour une somme relativement modique. C'est donc véritablement le changement d'échelle de l'accès au génome qui est aujourd'hui questionné.

A chaque génome séquencé, 3 millions de variations sont mises en évidence. Il est fondamental de comprendre qu'une variation n'est pas synonyme d'anomalie (ou mutation). Toute variation par rapport à un ADN de référence fait l'objet d'un traitement bio-informatique et d'une discussion clinico-biologique avant d'être éventuellement retenue comme étant à l'origine de la

² Dictionnaire de l'Académie Française – 9ème édition

³ En premier lieu le Code civil qui affirme dans son article 16-10 « Nul peut être discriminé en fonction de ses caractéristiques génétiques »

⁴ Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo du conseil de l'Europe concernant les tests génétiques en matière médicale, Strasbourg, 27/11/2008 (<http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/html/203.htm>). Le protocole a été signé par la France en 2011 mais non ratifié à ce jour. Le protocole est entré en vigueur le 1er juillet 2018

⁵ Tests génétiques : questions scientifiques, médicales et sociétales, INSERM (dir.). Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 35, 351p. - (Expertise collective) - <http://hdl.handle.net/10608/107>

symptomatologie. Toute la difficulté est d'interpréter ces variations pour identifier la mutation à l'origine de la maladie. D'autres questions peuvent persister après l'identification de cette variation pathogène : quelle est la sévérité du phénotype associé ? Quelle est la probabilité d'expression de la maladie ? L'anomalie est-elle nécessaire et suffisante pour conduire à cette maladie ? Quelle est la responsabilité de facteurs d'environnement associés ? Et si la maladie doit apparaître, à quel âge les premiers signes se manifesteront ? Notre connaissance accrue des mécanismes génétiques fins fait apparaître une complexité telle que la plupart des maladies dites génétiques sont en fait des maladies multifactorielles, c'est-à-dire incluant un ou plusieurs facteurs génétiques et des facteurs d'environnement dont le poids respectif est complexe à déterminer (notion d'hérédité). Cette complexité se situe également au sein des maladies dites mendéliennes, rares voire ultra-rares, qui répondent essentiellement à l'implication d'un seul gène muté : en effet certains variants clairement en cause chez certains malades peuvent provoquer des symptômes différents chez d'autres personnes voire même aucun symptôme. Ainsi, sous l'effet de phénomènes subtils de régulation des gènes et des protéines comme l'épigénome, un autre niveau de complexité et un nouveau champ de recherche est actuellement en pleine expansion.

Alors que toutes les cellules d'un organisme multicellulaire ont le même génome (ADN), les différents types cellulaires (cellules nerveuses, musculaires, du rein ou du foie par exemple) expriment leurs propres transcrits (ARN), produisent des protéomes (protéines) spécifiques et ont ainsi des fonctions différentes. Cette différenciation cellulaire requiert une activation et une répression spécifique d'un set de gènes, propre et stable au sein de chaque lignée cellulaire. Cette hérédité cellulaire est liée à un ensemble de régulations (comprenant entre autres la méthylation de l'ADN ou les molécules d'ARN non codants), appelé épigénome. Ces marques épigénétiques pourraient-elles être transmises dans les générations suivantes ? Cela est bien établi pour les plantes, les nématodes (vers), certains types de mouches ou les abeilles. Ces dernières naissent toutes avec le même ADN. L'influence de la nutrition sur le développement des larves va modifier l'épigénome en favorisant notamment l'évolution en reines si ces larves sont nourries avec de la gelée royale. Pour les mammifères, depuis une dizaine d'années, un grand nombre d'articles scientifiques rapportent la transmission à travers plusieurs générations de facteurs épigénétiques en réponses à des stimuli environnementaux (traumatisme, nutrition) notamment chez des rats ou souris (Bohacek, Farinelli Mansuy, 2015). Chez les humains, un phénomène proche a été suspecté pour des femmes enceintes ayant subi de graves carences nutritionnelles aux Pays-Bas lors de la 2^{de} guerre mondiale (Lumey et al., 2007). Cette condition de sous-nutrition a ainsi modifié la programmation génétique de leurs fœtus et les cellules de la reproduction (germinales) de ces fœtus pour entraîner une augmentation du risque cardiovasculaire et d'un syndrome métabolique chez leurs enfants et petits-enfants. Sur ce concept d'hérédité épigénétique transgénérationnel, d'autres auteurs sont plus prudents. Dans un article récent (Horsthemke, 2018), il est rappelé les difficultés à mettre en évidence ce type de risques héréditaires chez les humains, indépendamment d'autres

facteurs culturels qui ont probablement un poids plus important comme la communication, l'imitation, l'éducation et les apprentissages.

En conclusion de cette partie un peu technique, indispensable pour comprendre les enjeux, il n'y a pas de "destin génétique" et il serait illusoire de séparer les parts respectives des gènes et de l'environnement ; La génétique n'est plus un programme qui se déploie mais un potentiel qui va s'exprimer ou non en fonction de ses interactions avec l'environnement⁶. Ainsi, peut-on facilement réfuter la légitimité à rendre complètement libre la réalisation de tests génétiques notamment par le biais d'Internet. Les problèmes soulevés sont multiples :

- Absence d'encadrement technique pour éviter les risques d'erreur au niveau du prélèvement, vérifier la validité des résultats et contrôler la qualité du laboratoire. Certains articles scientifiques soulignent les erreurs d'interprétation ;
- Absence d'encadrement médical de la personne autour des principaux éléments suivants : l'indication ou l'intérêt du test avec une utilité clinique, l'interprétation et le rendu des résultats, la prise en charge médicale du patient une fois le résultat connu, l'information de la famille ;
- Absence d'encadrement éthique et juridique sur la protection de l'identité de la personne, la nature du consentement, le fait qu'il soit possible de tester des mineurs sans contrôle, le fait que les résultats des tests puissent conduire à des interruptions de grossesse pour convenance comme cela peut être le cas avec la détermination du sexe fœtal pour des raisons sociales ou culturelles, l'absence de protection de ces données personnelles, sensibles dès lors qu'elles sont hébergées en dehors du sol français ou européen⁷ avec des risques de l'utilisation des tests à des fins discriminatoires ou abusives (pressions de l'entourage familial, d'un employeur, d'une compagnie d'assurance...).

La généralisation des tests génétiques vient également bousculer la notion même de maladie. Auparavant, elle était fondée sur une plainte physique ou psychique d'une personne ou sur des signes cliniques inhabituels ; puis certains signes biologiques ou d'imagerie ont aidé le développement d'une médecine préventive en vue de dépister et donc de traiter la personne en amont de l'apparition de symptômes. Cette médecine actuelle permet d'espérer un traitement efficace voire une guérison et justifie des campagnes d'information publiques (dépistage du cancer du sein ou du colon) ; Enfin le développement de l'identification des marqueurs génétiques « différents » contribuera probablement à redéfinir notre rapport à la maladie et le moment où la personne devient malade en révélant de façon précoce (à la majorité, à la naissance ou pendant la grossesse) *un certain risque* de maladie. Dans ce sens et selon la définition de la maladie selon l'OMS⁸, la prophétie du Dr

⁶ Pr Gourraud, <https://www.franceculture.fr/conferences/universite-de-nantes/lhereditaire-genetique-en-question>

⁷ A ce titre, Le Règlement général sur la protection des données (RGPD) qui s'applique depuis le 25 mai 2018 pour tous les résidents du territoire de l'Union Européenne, assure un niveau de protection particulièrement adapté et bienvenu ; cf. le site Internet de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) : www.cnil.fr

⁸ Organisation Mondiale de la Santé : « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité »

Knock (Romains, 1924) : « toute personne en bonne santé est un malade qui s'ignore » devient réalité.

Nous sommes conditionnés par les gènes que nous recevons de chacun de nos deux parents, par certaines marques épigénétiques que nos parents (ou grands-parents) ont eux-mêmes acquises pendant leur vie, par l'environnement dans lequel nous avons évolué pendant notre vie intra-utérine (facteurs d'exposition maternels), puis à partir de la naissance, par notre culture (alimentation, éducation...) et enfin par la société dans laquelle nous vivons ; nous sommes également contraints par l'arsenal juridique en vigueur (obligation de la transmission d'une information à la parentèle cf. § suivant) et par l'environnement du pays dans lequel nous vivons et enfin par le mode de vie et les tendances sociétales que la mondialisation nous imposent. Ainsi, la pratique d'un test génétique pourrait apparaître avant tout comme une perte significative de l'exercice de notre liberté : si le test révèle une anomalie alors cette personne pourrait devoir assumer de nouvelles contraintes médicales, professionnelles, familiales ou encore sociétales en matière de choix de couple ou procréatifs. En effet, il existe un lien indissociable entre liberté et responsabilisation au sein d'une société donnée. Comme le remarque Joël de Rosnay (2019) : « *L'épigénétique montre que nos comportements ont une influence sur l'expression de nos gènes et récuse le déterminisme de la génétique classique. Chacun peut décider de mettre en place des actions concrètes pour se prémunir des maladies chroniques, vivre et vieillir en meilleure santé. [...] L'épigénétique ouvre ainsi une nouvelle voie à la responsabilisation et à la liberté des êtres humains* ». La liberté de faire ou de ne pas faire tel acte ne conduit-elle pas à devoir ensuite assumer la conséquence de cet acte ? Et lorsque cet acte entraîne notamment une dépense publique que cette société n'est pas prête à assumer (en refusant l'augmentation des impôts pour assurer cette nouvelle exigence de solidarité), alors cette liberté est irrémédiablement réduite voire contrainte à ce que la société exprime, puisqu'il s'avère le plus souvent impossible d'assumer l'acte seul (enfant porteur d'une maladie génétique grave par exemple) ; Ainsi, en augmentant ce pouvoir d'agir, sous des prétextes d'autonomie et de liberté croissante, cette (pseudo) liberté apparaît en réalité factice.

Par ailleurs, un test génétique peut ne pas concerner une seule personne mais également toute sa famille biologique. La transmission d'un patrimoine génétique caractérisant de façon consubstantielle les liens familiaux, le résultat d'un test génétique pour une personne engage également ses apparentés. Ce fait biologique a trouvé une traduction juridique dans la loi de Bioéthique en 2011⁹. En effet, afin de préserver le droit des tiers, cette loi a maintenant établi qu'une personne est tenue de transmettre une information à caractère génétique aux membres de sa famille potentiellement concernés. Cette obligation d'informer ses apparentés, sous peine d'une potentielle procédure judiciaire des membres de sa famille s'estimant victime d'un préjudice, vise et restreint un droit fondamental de l'usager : son droit au secret médical. Même lorsqu'il est capable au sens juridique du terme (c'est-à-dire qu'il est un adulte en possession

de ses moyens), il peut se retrouver incapable de droit non pour des raisons de santé publique (comme dans les déclarations obligatoires pour certaines maladies contagieuses) mais au potentiel bénéfice de quelques apparentés. La réalisation d'un examen de génétique remet-elle en cause l'autonomie de la personne ? Ces observations conduisent donc à faire l'hypothèse qu'il se révélerait paradoxalement plus délétère pour la liberté d'une personne de mieux connaître ses caractéristiques génétiques l'exposant à un risque de santé. Pourtant il existe des situations où la recherche génétique peut être bénéfique pour une personne.

Finalement, quelles sont les conditions pour réaliser un test génétique au bénéfice de sa santé et qui justifieraient une atteinte à la liberté ?

Une personne peut bénéficier d'un test génétique une fois informée des enjeux associés aux résultats : fiabilité du test, utilité médicale concrète (outils de prévention, suivi ou traitement), conséquences pour la descendance ou le reste de la famille. Citons en exemple la situation d'une femme appartenant à une famille dont l'histoire ponctuée de nombreux cancers du sein ou ovaires a permis d'identifier un facteur de risque génétique et héréditaire. En identifiant la présence de ce facteur génétique anormal chez cette femme, elle peut ainsi bénéficier d'un suivi adapté et itératif par imagerie, dès l'âge de 30 ans (soit bien avant les recommandations de dépistage en population générale qui débute à l'âge de 50 ans) en vue de dépister un cancer du sein à un stade très précoce et espérer une guérison. Cette gestion du risque ouvre de nouveaux possibles qui sont la condition d'un exercice accru de la liberté de chacun. Ces risques doivent être gérés de manière rationnelle pour en comprendre la mesure, et en expliquer les enjeux grâce à une information préalable. Cette information ne peut actuellement se faire en France qu'au cours d'une consultation médicale auprès d'un professionnel formé. Compte tenu de la diversité des enjeux, de la complexité d'appréhender la balance bénéfices / risques pour une personne peu sensibilisée à la science biologique ou juridique, il apparaît très important de maintenir une information individuelle et de sensibiliser le grand public aux mésusages de la génétique par différents supports (comme le fait le site internet de l'Agence de la Biomédecine par exemple¹⁰). Il apparaît également fondamental de maintenir un cadre juridique protecteur en vue de maintenir la solidarité nationale et de ne pas faire de l'usage de la génétique un instrument d'asservissement individuel mais bien en faveur d'une liberté effective.

Une personne peut-elle ne pas réaliser de tests génétiques afin de ne pas se placer dans une situation de devoir assumer les résultats et toutes les contraintes qui y sont associées ? La personne exercerait ainsi sa liberté de ne pas savoir, mention inscrite dans le droit français mais fragile compte tenue d'une formulation ambiguë autour du risque de transmission (est-elle applicable à la génétique ou bien

⁹ Cf. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique et décret n° 2013-527 du 20 juin 2013

¹⁰ <https://www.genetique-medicale.fr/>

à des maladies infectieuses par exemple)¹¹. L'exercice de ce droit reste-t-il possible ? En effet, la norme sociale est beaucoup plus restrictive que la norme biologique. Par exemple, la personne porteuse d'une trisomie 21 est généralement en bonne santé physique et psychique pendant plusieurs dizaines d'années. C'est l'association constante avec une déficience intellectuelle à l'origine d'un handicap (concept difficile à accepter dans une société caractérisée par la recherche d'efficacité économique maximal) qui conduit généralement les couples à demander une interruption de grossesse pour un motif médical en France. Ce regard normatif peut également se manifester pour des couples qui souhaitent accueillir un enfant porteur d'une trisomie 21 dont le diagnostic a été fait pendant la période prénatale. Ils doivent alors souvent faire face à des interrogations voire à l'incompréhension de leur entourage ou du milieu médical.

On peut donc s'interroger sur ce regard social autour de qui mérite de naître. Quels sont alors les critères de cette normalité ? Par exemple, la génétique vient en appui de justifications culturelles. Dans certains pays, des interruptions volontaires de grossesse pour des fœtus de sexe féminin repérés par un test génétique maternel précoce en sont une illustration concrète et inquiétante. Le danger est donc que les nouvelles possibilités techniques, en matière de génétique notamment, contribuent à rendre possible la réalisation des normes qui autrefois restaient de l'ordre du phantasme. En définitive, la condition du vivant (dans ses composants, ses remaniements constants, ses altérations possibles) est un fait biologique ; mais la décision de mesure, d'investigation, d'intervention – à tel moment et pour tel motif – reste un fait social (dans ses dimensions individuelles, familiales, de finalité politique publique et finalement de gestion des avantages et des dommages visant à assurer l'ordre social choisi).

Le développement de cette mesure compulsive de la génétique, et cette évolution juridique vis-à-vis de la responsabilité à l'égard de son entourage, expose à deux dérives possibles :

- *L'essentialisation* : ce mouvement, au 18^{ème} siècle (dont Linné en 1758), a contribué à la racialisation des individus en associant des valeurs morales aux caractéristiques génétiques. Actuellement les découvertes, régulièrement à la une des médias, autour de l'identification du « chromosome du crime » ou du « gène de l'homosexualité » apparaissent surtout comme des supercheries pseudo-scientifiques destinées à des fins politiques ou financières ;
- *L'hygiénisme* : Cette science, issue du 19^{ème} siècle, avait comme objectif de favoriser le développement physique et mental de l'être humain en assainissant le milieu dans lequel il évolue mais aussi en infléchissant son mode de vie et ses comportements. L'hygiénisme fait d'abord appel à la rationalité de l'homme et à son intelligence en l'éduquant, puis dans un second temps, si cela ne fonctionne pas, à la contrainte. À notre époque, cela se traduit notamment par la lutte contre le tabagisme, l'abus de consommation d'alcool puis plus récemment la lutte contre l'obésité. Les incitations à la vaccination, à une alimentation équilibrée, à une vie saine sans tabac

sont des signes quotidiens d'un « biopouvoir », selon l'expression de Michel Foucault dans *Surveiller et Punir* (1975), qui vise à réglementer l'usage privé que chacun est en droit de faire de son propre corps¹². Dans nos sociétés, la technologie renforce le contrôle des individus, en s'infiltrant dans les interstices de la vie privée et fait du sujet un objet potentiellement transparent, livré à toute forme d'investigations et de mesures. Cette évolution de la génétique à grande échelle pourrait également alimenter le sentiment de dépossession, voire d'humiliation. Evidemment les regards portés sur le développement de « biopouvoir » sont à nuancer selon que les thématiques concernent la personne seule (ou sa famille), comme la génétique, ou celles qui peuvent impliquer un groupe ou la société, comme la vaccination. À cet égard, rappelons que les premières décisions contraignantes en santé publique l'ont été justement pour prévenir le développement d'épidémies particulièrement meurtrières.

Comme cela a déjà été noté, « la santé est devenue une valeur de surplomb qui autorise la société à dire le bien et le mal et à faire la leçon aux récalcitrants » (Morelle et Tabuteau, 2010). Dans le domaine de la génétique, cette dérive s'est déjà manifestée, au cours de la première moitié du 20^{ème} siècle, dans un vaste mouvement de pensée ayant emporté une partie des médecins de l'époque : l'eugénisme. Est-il actuellement à l'œuvre en France ? D'un point de vue quantitatif, selon les données de l'Agence de la Biomédecine¹³, en France, le nombre d'attestations de particulière gravité délivrées par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en vue d'une interruption de grossesse pour un motif médical du fœtus (malformations, maladies chromosomiques, géniques ou infectieuses) est resté stable avec 7134 pour 819 191 naissances (soit 8,71 pour 1000 naissances) en 2012 et 7045 pour 772 128 naissances (soit 9,12 pour 1000 naissances) en 2016. Malgré les nouvelles possibilités en matière de diagnostic prénatal (dépistage prénatal non invasif analysant l'ADN fœtal grâce à une prise de sang maternelle) ou en matière d'étude du patrimoine génétique (analyse techniquement et financièrement accessible de la totalité de l'ADN), il est possible de dire qu'il n'y a donc pas, actuellement, de dérive eugénique.

Pendant, d'un point de vue qualitatif, les médecins généticiens observent un glissement de l'évolution des indications de diagnostic prénatal ; initialement réservé à des maladies graves de révélation infantile (mucoviscidose, maladies métaboliques ou pourvoyeuses d'une déficience intellectuelle), il existe actuellement des demandes pour des maladies graves de révélation plus tardive voire à l'âge adulte (risques de cancers après 20 ou 30 ans ou de maladies neurodégénératives). De plus, le développement de nouvelles thérapeutiques dans toutes les disciplines médicales conduit l'imaginaire collectif et individuel (la médecine ne peut-elle pas presque tout ?) à une perception plus difficile à supporter de la maladie encore incurable. La réduction de cet espace psychique, qui permettait auparavant d'accueillir la possibilité d'une vulnérabilité induite par la maladie, la rend maintenant davantage intolérable. Cette évolution se

¹¹ Code de la santé publique, Art 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

¹² Culture générale 2^{ème} édition – PEARSON France, 2013

¹³ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/diag-prenat/02-centres/synthese.htm>

conjugue également avec des demandes de tests génétiques avant même la naissance d'un enfant malade dans une famille, rendue possible par les nouvelles possibilités techniques de diagnostic génétique prénatal voire préconceptionnel (demande légalement possible dans certains pays mais pas en France). Cette dernière demande sociétale, dont le principe a été validé de façon surprenante par le CCNE en 2018 dans le cadre de la révision de la loi sur la Bioéthique¹⁴, qui pourrait apparaître légitime pour des maladies graves et incurables, se heurte à plusieurs difficultés, actuellement non résolues : difficultés techniques comme la définition de la liste de maladies à rechercher ou d'interprétation des résultats. Même si cette évolution ne concerne que des maladies graves impactant fortement la morbi-mortalité infantile, sans aller jusqu'à l'idée utopiste d'un enfant « parfait », elle alimente indéniablement l'idée d'une médecine qui permet d'éviter à l'enfant certaines défauts génétiques dont le seuil de gravité pourrait évoluer vers des maladies moins sévères.

Ainsi, si la liberté de chacun à pouvoir bénéficier de tout type de test génétique (préconceptionnel, prénatal, présymptomatique...) est assumée, comme le souligne A. Le Dorze, « *pourquoi ne pas être favorable à l'usage de ce qui pourrait conférer les meilleures aptitudes aux embryons puisque nous le faisons déjà, avec l'éducation, après la naissance* » (Le Dorze, 2010) ? En ce sens, certains médecins, chercheurs et politiciens défendent une législation beaucoup plus libérale en matière de l'usage des tests génétiques afin qu'ils soient librement mis à disposition de tout personne souhaitant connaître ses caractéristiques génétiques. Ils militent pour une plus grande autonomie de la personne et plébiscitent le *consentement* préalablement donné. Celui-ci résulterait de l'exercice de sa liberté.

Hormis le fait que les liens d'intérêts de ces militants de « la génétique partout et pour tous » ne sont pas toujours clairement explicités, deux arguments viennent limiter ce raisonnement :

- Le faible niveau de connaissance en matière de génétique compromet l'exercice du choix. Il convient nécessairement de vérifier la compréhension des personnes : à quoi consentent-elles réellement ? La plupart des généticiens français défendent une éthique de l'anticipation qui revient à plaider pour un accompagnement par une tierce personne bienveillante et compétente dans le domaine¹⁵. C'est cet accompagnement qui permettra d'offrir la garantie que la personne consent en toute connaissance de cause aux implications d'un tel test. C'est finalement le respect de sa décision individuelle. Loin d'un paternalisme médical qui n'a plus sa place dans nos sociétés ou de la défense d'une spécialité (la prescription de tests génétiques ne leur est pas réservée¹⁶), les médecins généticiens attestent que « *la liberté de tout savoir nuit à l'autonomie de la personne en la saturant d'informations qu'elle n'est pas en mesure d'interpréter* » (selon les termes du rapport du Conseil d'État)¹⁷. Dans le domaine biomédical, la place du médecin est très spécifique. Il est autorisé à exécuter des gestes

sur le corps humain, qui, dans un autre cadre, sont juridiquement interdits. Comme le soulignait déjà Paul Valéry dans son Discours aux chirurgiens (1938), le paradoxe du geste chirurgical est emblématique : on agresse un corps, en le découpant, pour le sauver. La finalité de l'acte le rend légitime¹⁸. Ainsi, selon la réglementation française, un acte médical ne peut être réalisé sur une personne qu'aux conditions réunies et cumulées suivantes¹⁹ : une nécessité médicale pour cette personne, qu'elle ait donné son consentement éclairé après avoir reçu une information claire, loyale et adaptée et une raison proportionnée c'est-à-dire une juste proportion entre la gravité de l'état de santé du patient, les risques encourus et les bienfaits escomptés. Comme tout acte médical, les tests génétiques s'inscrivent pleinement dans cette nécessaire régulation afin de préserver l'autonomie et la liberté de la personne.

- Le consentement ne suffit pas à rendre légitime tout acte. Au nom de quoi pourrait-on obliger un individu à mettre une ceinture lorsqu'il conduit, si celui-ci consent à prendre des risques ? Selon Michela Marzano (2018), les droits de l'Homme sont inaliénables et la liberté en fait partie. Comme tout acte volontaire, le *consentement suppose la visée d'un bien pour soi*. D'où le fait qu'on ne peut pas consentir à son propre esclavage. Concernant la génétique, il est à craindre des conséquences majeures sur l'équilibre psychique d'une personne et de sa famille lors d'un diagnostic présymptomatique d'une maladie notamment lorsqu'elle n'est pas accessible à un traitement ou à une prévention très lourde. On peut entrevoir tous les risques psychologiques associés à l'identification d'une prédisposition pour une maladie évolutive *sans* information préalable ou préparation liée à l'histoire familiale. Or, rappelons que lorsqu'un test génétique complet (génomique) est réalisé, il est impossible d'anticiper chacun des risques médicaux qui pourrait être potentiellement identifié.

Conclusion

A ce jour, les connaissances du génome sont encore très imparfaites en termes d'utilité médicale pour la personne (alors que l'accès aux données génétiques est facile par les techniques de séquençage haut-débit). De plus, il existe des risques discriminatoires et donc sociétaux. Enfin, de puissants enjeux financiers et économiques sous-jacents peuvent inciter des décideurs à encourager et libéraliser la réglementation autour des tests génétiques. Au vu des dérives que l'eugénisme a engendrées (stérilisations forcées, avortements ou encore euthanasies) et compte tenu des incertitudes scientifiques associées à la connaissance du génome, les généticiens contemporains ont généralement une attitude particulièrement prudente afin d'éviter toute mesure excessivement libérale ou coercitive fondée sur la génétique.

Le niveau de connaissances des professionnels de santé, des patients et du grand public, sur les enjeux liés à l'utilité et la pertinence médicale ou aux répercussions sur notre système de soins et l'équilibre de notre société toute entière, paraît à ce jour très insuffisant pour libéraliser ces

¹⁴ Avis n°129, Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), 25 septembre 2018

¹⁵ Audition Fédération Française de Génétique Humaine par la commission des Affaires Sociales du Sénat – 14 février 2019

¹⁶ Art L1131-1-2, Code de la santé publique

¹⁷ L'étude a été adoptée par l'assemblée générale du Conseil d'État le 28 juin 2018 sous le titre Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ?

¹⁸ Culture générale 2ème édition – PEARSON France, 2013

¹⁹ Art. 16-3 du Code civil pose un principe fondamental : autonomie de la personne qui décide seul des actes sur son corps

tests génétiques hors du domaine médical. La généralisation des tests génétiques serait envisageable aux conditions suivantes : (i) une formation scolaire ou destinée au grand public et une formation professionnelle renforcée, (ii) une augmentation significative des connaissances autour du génome, (iii) des études pilotes montrant la supériorité des tests génétiques, en terme de bénéfices pour la personne et la société, au regard des autres outils médicaux de prévention et (iv) une prise en charge financière assurée par la solidarité nationale pour éviter une discrimination économique supplémentaire, comme recommandé par le CCNE²⁰.

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement tous les lecteurs attentifs et bienveillants dont les commentaires pertinents ont rendu le texte plus lisible et précis, en particulier Laurence et Marie Pasquier, Bertrand Isidor et Guy Minguet, ainsi que Philippe Denizeau. Je remercie également Elise pour la traduction anglaise du résumé.

RÉFÉRENCES

- Lumey, L. H., Stein, A. D., Kahn, H. S., Van der Pal-de Bruin, K. M., Blauw, G. J., Zybert, P. A., Susser, E. S. (2007). Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study. *International journal of epidemiology*, 36(6), 1196-1204.
- Bohacek, J., Farinelli, M., Mirante, O., Steiner, G., Gapp, K., Coiret, G., ... Moreau, J. L. (2015). Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress. *Molecular psychiatry*, 20(5), 621.
- Le Dorze, A. Humanisme et psy : la rupture ?, Paris, L'Harmattan, 2010
- Marzano, M. L'éthique appliquée, Que sais-je, Presses Universitaires de France, 3ème édition, 2018
- Morelle A. et Tabuteau D. La santé publique, Paris, Que sais-je ?, Presses Universitaires de France, 2010
- Horsthemke, B. (2018). A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nature communications*, 9(1), 2973.
- Foucault, M., Mailänder, E. (1975). Surveiller et punir (Vol. 225)
- Pasquier, L. (2018). GÉNÉTIQUE et SOCIÉTÉ, *Revue Contraste, ERES*, 47(1), 113 à 132
- Romains, J. (1971). Knock ou le triomphe de la médecine [1924]. Paris, Ed.
- De Rosnay, J. (2018). La symphonie du vivant: comment l'épigénétique va changer votre vie. Éditions Les Liens qui libèrent.
- Valéry, A. P. T. J. (1938). Discours aux chirurgiens. Gallimard.

²⁰ Avis n°129, Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), 25 septembre 2018

Pourquoi la génétique humaine a-t-elle besoin des sciences humaines et sociales ? Le cas de la FHU du GIMI-CHU de Dijon

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Sarah Carvallo*, Aline Chassagne**, Jean-Philippe Pierron***

*Professeure en philosophie des sciences à l'Université Franche Comté, membre du laboratoire Logiques de l'agir, et membre de la FHU,

**Chercheuse associée au Laboratoire de Sociologie et d'anthropologie de l'université Bourgogne Franche-Comté et ingénieure d'étude et de recherche au CHU de Besançon,

***Professeur de philosophie à l'Université de Bourgogne, membre de L'UMR Georges Chevrier et directeur de la Chaire Valeurs du soin

RÉSUMÉ

L'introduction récente du séquençage haut débit du génome détermine une situation complexe marquée du sceau de l'accélération ; elle pose des problèmes éprouvés par les patients, les médecins ou les chercheurs à partir d'expériences de pratique clinique ou de recherche. Ces pratiques situées suscitent un besoin de réflexivité souvent difficile à assumer dans l'urgence de l'action et la segmentation encore forte des métiers. La Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD Bourgogne Franche Comté constitue une structure pluridisciplinaire et plurielle pour encadrer l'arrivée du séquençage haut débit dans le soin. Ne préjugant pas de ses objets, fonctions ou champs, elle se situe d'abord en situation d'écoute des difficultés rencontrées par les médecins, les chercheurs, les patients et les familles pour essayer de formuler la question sous-jacente et enquêter sur les éléments permettant de comprendre l'expérience des acteurs impliqués et de chercher ensemble à qualifier le problème, voire à ouvrir des pistes d'action ou de recherche. Trois dimensions sont ici particulièrement développées : anthropologique et sociologique, épistémologique, éthique.

MOTS-CLÉS : pluridisciplinarité ; accélération ; décalage ; réflexivité ; déontologie ; bioéthique ; syndémie ; soin.

Introduction

Depuis les années 1970, la génétique a profondément renouvelé la manière de comprendre et pratiquer la médecine. Certes, l'on peut débattre de la radicalité de cette transformation : constitue-t-elle un changement de nature ou de degré ? En l'insérant dans une histoire longue de la médecine, on repère en effet d'autres ruptures fortes – cognitives ou technologiques – qui désormais font partie de la routine médicale : la pratique usuelle de l'anatomie par dissection au XIV^e siècle, l'introduction des statistiques entre le XVII^e et le XIX^e siècle qui souleva des débats immenses sur leur nécessité, leur pertinence et leur statut scientifique ; la découverte

des microbes et le développement des mesures de prophylaxie au XIX^e siècle. Nul doute que la génétique ne fasse bientôt partie des procédures normales de la prévention, du diagnostic et du soin. Comme chaque transformation, le développement rapide de la génomique pose des questions nouvelles, face auxquelles les réponses traditionnelles demeurent obsolètes. Ces questions relèvent de plusieurs ordres : anthropologique, épistémologique, social, éthique, économique, politique. Elles traversent les frontières disciplinaires et appellent des méthodes de recherche innovantes toujours soucieuses des enjeux pratiques – thérapeutiques et sociaux – qui se profilent dans un avenir proche.

Ces questions générales mobilisent *hic et nunc* des ac-

teurs, des projets, des institutions particulières, qui constituent autant de points du réseau de la médecine en train de se transformer avec et par la génomique. La Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD Bourgogne Franche Comté¹ constitue un de ces nœuds, qui rassemble généticien, pédiatre, médecin en santé publique, bio-informaticien, biostatisticien, biologiste, psychologue, économiste, sociologue, anthropologue, philosophe. Elle inclut aussi des représentants des usagers ou d'associations de patients dans son comité pédagogique ou son conseil scientifique. Elle constitue ainsi une structure intégrée à l'Institut de Médecine Génomique des CHU et Universités de Dijon et Besançon (GIMI), qui permet de mobiliser des ressources et acteurs pluriels au cœur des transformations des pratiques de soin à l'hôpital. Par son statut et sa composition, la FHU TRANSLAD prend donc au sérieux la nécessité de l'interdisciplinarité et de la pluralité des enjeux pour encadrer l'arrivée du séquençage haut débit dans le soin. Ne préjugant pas de ses objets, fonctions ou champs, elle se situe d'abord en situation d'écoute des difficultés rencontrées par les médecins, les patients et les familles pour essayer de formuler la question sous-jacente et enquêter sur les éléments permettant de proposer des pistes de réponses. A cet égard, elle suit une démarche pragmatique d'enquête au sens de Dewey ([1938] 1967) et elle répond à un besoin éprouvé par les acteurs impliqués d'une manière ou d'une autre en génomique. Si les chercheurs, praticiens ou patients rencontrent un problème, de quoi auraient-ils besoin pour essayer de le résoudre ? La génomique détermine une situation complexe, qui entrelace des liens tissés entre des personnes, des objets, des enjeux, des temporalités ; elle pose des problèmes éprouvés à partir d'expériences de pratique ou de recherche. Ces pratiques situées suscitent un besoin de réflexivité souvent difficile à assumer dans l'urgence de l'action et la segmentation encore forte des métiers. Il convient alors de prendre le temps et la peine de dresser un état des lieux, de comprendre l'expérience des acteurs impliqués et de chercher ensemble à qualifier le problème, voire à ouvrir des pistes d'action ou de recherche. Cet article décrit la logique et le fonctionnement de l'enquête pratiquée au sein de la FHU TRANSLAD en focalisant l'analyse sur trois types de questions correspondant à des besoins : anthropologique et sociologique, épistémologique, éthique. Non que ces trois enjeux s'avèrent plus importants que d'autres – par exemple,

psychologiques, économiques ou épidémiologiques –, mais parce qu'ils illustrent déjà amplement la nécessité d'aborder les questions que soulève la génomique en faisant dialoguer médecine et sciences humaines.

Sociologie et anthropologie

Des chercheurs issus des sciences humaines et sociales participent à la FHU et contribuent au développement de certains axes, comme l'axe « humaniser », tout en s'engageant dans des projets de recherche, de leur conception à leur valorisation. Dans le cadre de la FHU et des recherches émergentes du collectif, les équipes médicales attendent souvent des sciences humaines et sociales une application de leurs méthodes et théories pour résoudre des problèmes, apaiser des tensions éthiques qui se posent au cours de la pratique clinique et vis-à-vis de certains objets. L'introduction récente du séquençage haut débit de l'exome², et plus récemment encore du génome, cristallise certaines tensions, qui semblent fécondes pour analyser les enjeux de la médecine génomique tant au niveau biologique, psychique que social. Si l'interdisciplinarité de la FHU a pour enjeu de formuler clairement un problème ancré dans la réalité du terrain hospitalier autour du séquençage des gènes et d'enquêter à plusieurs voix pour résoudre le problème et proposer des solutions, cette démarche ne va pas de soi.

Éclairer des rapports sociaux et culturels de la santé transformée par la génétique

Contrairement à la recherche clinique qui a comme objectif principal d'améliorer la prise en charge médicale du patient en développant de nouvelles stratégies thérapeutiques ou diagnostiques, la sociologie tout comme l'anthropologie « ne guérit pas, elle éclaire une partie des rapports sociaux et culturels entre un malade et ceux qui vont le soigner » (Godelier, 2011). Loin d'être en opposition, ces deux champs de recherche peuvent contribuer ensemble au développement des savoirs, au questionnement des pratiques et *in fine* produire des changements dans les systèmes de santé. L'intérêt de la socio-anthropologie est d'apporter un nouveau regard par rapport aux études épidémiologiques en utilisant d'autres supports méthodologiques, comme l'approche qualitative. Par ce nouveau regard, le monde médical attend une analyse des facteurs organisationnels, sociaux, environnementaux ou culturels qui irait au-delà de l'approche biologique de la maladie et de l'aspect psychologique de l'individu (Hubert, 1995). Parallèlement, cet accès au terrain est un espace privilégié pour les socio-anthropologues, pour analyser la médecine, le soin, la relation soignant/soigné au regard des concepts de leur discipline. L'amalgame de ces deux champs d'étude au sein d'une même recherche compose la difficulté du travail en interdisciplinarité. Le risque étant peut-être de solliciter le chercheur en sciences humaines comme un ingénieur maîtrisant une technique d'enquête (Bourdieu, 1997), ou encore, pour produire des données qui légitimeraient certains modes d'action plus que d'autres. Le chercheur doit en effet répondre à la fois à une requête qui émane du monde médical, et, aux exigences de sa discipline tout en maintenant une pensée critique sur ce qui l'entoure.

¹ Les FHU (Fédérations hospitalo-universitaires) sont des structures répondant à un appel à projet lancé à l'échelle des CHU visant à créer des unités de recherche pluridisciplinaires entre les hôpitaux, l'INSERM, le CNRS et les universités. Trois FHU ont intégré une dimension génétique en lien avec leur thématique centrale (NeurogenyCS à Strasbourg, SURFACE en Normandie, MARCHE à Marseille qui n'existe plus) ; seule la FHU Bourgogne Franche Comté est dédiée entièrement à la médecine translationnelle (TRANSL) concernant les maladies rares avec anomalies du développement (AD) dans le contexte du séquençage haut débit pangénomique pour le diagnostic et la recherche. <http://www.translad.org/> Elle regroupe trois centres de références maladies rares, deux centres référents sur les troubles du langage et des apprentissages, deux centres de ressource autisme, quinze services cliniques (pédiatrie et médecine adulte), une unité fonctionnelle d'innovation en diagnostic génomique des maladies rares, six laboratoires de recherche, deux centres d'investigation clinique. Ce qui représente une soixantaine de personnes. Des réunions, colloques et ateliers de travail permettent à l'ensemble des acteurs de se retrouver et travailler ensemble ; de plus petits groupes de travail interdisciplinaires se structurent de façon plus étroite autour de projets ou d'actions ; des formations interdisciplinaires sont proposées dans le cadre du DIU Médecine personnalisée. Les chercheurs en SHS sont systématiquement intégrés dans les études cliniques.

² L'exome désigne l'ensemble des parties codantes du génome, soit environ 20 000 gènes chez l'homme.

Ainsi, les différents champs disciplinaires composant la FHU tentent de répondre ensemble aux questions soulevées par l'introduction du séquençage au débit (SHD) et son usage dans un service de génétique. Cette innovation technologique introduit de nouvelles contingences à la fois vis-à-vis des personnes qui consultent dans des services de génétique, mais aussi des professionnels qui évoluent dans cet environnement³. Ces situations complexes, en prise avec la production d'informations génétiques multiples, dépassent la sphère médicale. En effet, ces données de nature génétique peuvent avoir des implications sur la trajectoire de santé, mais aussi sur les modes de vie, les relations familiales, les activités de temporalisation des individus, leurs projections, leurs rapports au corps. A partir de réunions menées autour du séquençage haut débit, une myriade de questions naît au cœur de la FHU, dont celles de l'information et du consentement, de la prise de décision, de la transmission d'informations génétiques et de ses effets. En effet, comment recueillir un consentement éclairé ? Que dire aux patients qui consultent en génétique et à leur famille ? De quelle façon l'information peut-elle être loyale et claire ? Comment se construit la prise de décision des patients et de leur famille ? Quelles sont leurs attentes quant aux résultats possibles ? Quel niveau d'information révéler : les données pour lesquelles un traitement est possible, les données trouvées par hasard, les données de signification inconnue (c'est-à-dire dont la pathogénicité n'est pas identifiable de façon univoque) ? A quel moment est-il opportun de rendre des résultats ? Le temps du médecin peut-il être synchronisé au temps du malade ? Comment les familles/personnes vivent-elles la consultation dédiée à l'interprétation des résultats ? Puis, cette information a-t-elle un effet sur leur identité ? Quelles émotions produit-elle ? De l'inquiétude, de la satisfaction, du soulagement, de l'incertitude... A-t-elle un impact sur les modes de vie ?

Autrement dit, ces questions correspondent à trois temporalités, celles de l'anticipation (avant de faire le test), celles du moment de la décision (accéder au test ou pas), puis celles liées aux effets induits par les résultats obtenus. Comprendre l'expérience des patients et des familles à ces différentes étapes peut permettre d'identifier les conditions d'information et d'accompagnement nécessaires pour anticiper la transition de la recherche aux soins pour que les patients puissent bénéficier de technologies innovantes dans de bonnes conditions.

La démarche engagée par la FHU se veut interdisciplinaire et ancrée dans la réalité des expériences des acteurs, au plus proche du vécu des malades. Par conséquent, le point de vue des patients/famille apparaît incontournable pour appréhender les attentes des malades et de leurs proches, ainsi que leurs expériences. Enquêter au plus près des personnes directement concernées permet d'atteindre leurs représentations de la situation⁴. Pour produire ce type de données, la méthodologie déployée mobilise des

techniques d'enquête compréhensive à partir de temps d'observation et d'entretiens qui ont été menés dans plusieurs services de génétique. L'observation des consultations permet d'analyser les interactions entre médecins et patients au cours de la présentation du SHD et de la prise de décision d'accéder au test. La description des relations, des questions, des doutes, des attentes des patients/familles aiguille parallèlement la formalisation de documents réglementaires, tels que les consentements ou les documents informatifs. La réalisation d'entretiens permet de comprendre le vécu personnel des patients/familles suite à des consultations de rendu de résultats, incluant un panel de résultats possibles en termes de diagnostic primaire et de données secondaires. Une fois les entretiens et les notes d'observation retranscrits, l'idée est d'analyser le discours en le triant par thématiques afin de rendre intelligibles les récits d'expériences tout en restant fidèles à la parole des patients/familles rencontrés. Ce travail d'analyse ne doit pas être précipité, il nécessite une certaine temporalité, animé par un travail de lectures et d'écritures successives, qui vient nuancer l'interprétation des données. Ce travail de maturation des résultats a pour objectif de mettre en évidence la singularité des personnes, leurs univers de sens, mais ne permet pas de présenter des résultats en termes de représentativité. L'intérêt d'une telle approche est certainement de pouvoir dévoiler les incompréhensions et les malentendus entre les mondes. Le socio-anthropologue peut dans ce sens être comme un traducteur des attentes et malaises des patients/familles, dans un monde où les mots sont difficilement accessibles aux personnes non-expertes.

Accélération générale et décalages temporels

Les différents acteurs de la FHU n'agissent pas toujours au regard des mêmes temporalités, mais peut-être qu'ils ont comme point commun de vivre une accélération du tempo. Il est vrai qu'en quelques décennies le domaine de la génétique a été traversé par plusieurs ruptures et découvertes : ainsi il semble intégré que les connaissances ont cette caractéristique d'évoluer, d'être obsolètes et remplacées rapidement. Aussi, le contexte national avec le plan France génomique montre un questionnement de la sphère politique à l'égard de la place de la génomique dans la société et de ses enjeux, notamment par le soutien apporté à des programmes de recherche, qui alimenteront les recommandations au niveau français. Enfin, le contexte international présente déjà de nombreuses recherches sur les enjeux du SHD, et des recommandations. Toutefois, les recherches concernent beaucoup les Etats-Unis et quelques pays européens et offrent généralement une approche épidémiologique et /ou économique. Les recherches de type compréhensif sont peu nombreuses comparativement aux recherches quantitatives.

Ce climat d'accélération continue produit plusieurs disjonctions temporelles (Lionel Pourtau, Agnès Dumas et Philippe Amiel, 2011) autour du SHD : un premier niveau se situe entre la recherche et la clinique ; puis une deuxième discontinuité entre le contexte français et le contexte international. Premièrement, la juxtaposition entre la recherche et la clinique a pour effet de dessiner des frontières poreuses, dans des espaces où le distinguo

³ Le service de Dijon comprend deux centres de référence, l'un dédié aux anomalies du développement et syndromes malformatifs, l'autre à la déficience intellectuelle.

⁴ L'étude SEQUAPRE (F. Houdayer, O. Putois et al., Quelles préférences et attentes du séquençage à haut débit ?) a enquêté auprès de 157 couples parents pour comprendre les attentes et les vécus des parents en situation de séquençage génétique sur leur enfant en 2015.

entre recherche et pratique habituelle n'est pas visible. Si c'est le cas dans des services de génétique fortement impliqués dans la recherche, il existe toutefois une grande hétérogénéité entre les centres de génétique au niveau national au regard de l'utilisation du séquençage d'exome. Ainsi, en France, les points de vue sont très variables en fonction du lieu. Troisièmement, le contexte international peut exercer une forme de pression à l'égard de la production de résultats et des sujets de recherche. Lors du dernier conseil scientifique international de la FHU⁵, l'une des recommandations faites par les experts et adressée au groupe de la FHU fut d'orienter les futures recherches sur la période anténatale et de questionner les attentes des couples qui attendent un enfant sur l'usage du SHD. Ainsi, les analyses sur les recherches en cours n'étaient pas encore terminées, que le conseil scientifique amenait déjà les acteurs de la FHU à déployer d'autres projets sur une population très différente. Aussi, les experts s'étonnaient de ne pas voir plus de publications des chercheurs en SHS, rappelant le décalage temporel pouvant exister entre les disciplines et les méthodes utilisées quant à la manière de collecter, d'analyser et de publier les données. En effet, de nombreuses disjonctions temporelles sont présentes entre la production de données, le temps de les analyser et le besoin d'avoir des réponses rapides pour guider l'action. Dans ce contexte, l'interdisciplinarité peut représenter un atout car, en produisant des ralentissements, des freins (par les méthodes de recueil et les méthodes d'analyse), elle peut parallèlement mettre du doute, des hésitations et ouvrir des espaces de réflexivité. Mais elle peut aussi paraître parfois comme un frein à la rapidité des publications, requise par l'expertise de projet en vue de financement.

Réflexivité versus orientation de l'action

Face à l'introduction d'une nouvelle technologie en génétique, il existe un réel besoin d'enquêter tant les situations produisent de la complexité et de l'incertitude. Il existe des conflits, des désaccords dans la communauté des généticiens à l'égard de l'usage possible et attendu du séquençage des gènes. Certains pourraient espérer que les analyses et les résultats permettent d'orienter l'action vers telle ou telle possibilité. Comme souvent en sciences humaines et sociales, demeure le risque de confondre l'analyse et le conseil du Prince, la sociologie et la politique. Or, les SHS ne peuvent pas porter cette responsabilité. De même qu'elles ne souhaitent pas renforcer la légitimité de certaines pratiques ou conventions ou encore certaines formes de contrôle sur les personnes, leurs corps, leurs relations familiales.

Si la réponse se doit d'être collective, des enjeux de pouvoir entre les disciplines demeurent. Quel poids peut avoir un chercheur en SHS face à un généticien, qui maîtrise parfaitement la clinique et a une forte expérience des attentes des patients. Quelle possibilité de changement, d'ouverture semble faisable et raisonnable ?

Le chercheur en sciences humaines peut s'impliquer comme un traducteur d'expériences, et par les différents points de vue dévoilés, ralentir l'action, introduire du

doute, ce qui permet de construire collectivement un lieu réflexif. La construction de l'interdisciplinarité repose sur la possibilité de parler un même langage, de se comprendre, dans un but commun d'humanisation de la médecine, de reconnaissance des patients en tant que personne, d'éclaircissement sur les enjeux politiques et sociaux.

Épistémologie

L'approche épistémologique ressaisit ces interrogations d'un autre point de vue en interrogeant le statut *scientifique* de la génomique : de quels savoirs dispose aujourd'hui véritablement un centre de génétique ? Quels sont les enjeux théoriques suscités par les données génétiques ? Qui sait quoi dans une équipe interdisciplinaire ? Comment garantir l'impartialité et l'objectivité de ces connaissances ? L'épistémologie contemporaine invite en outre à reconnaître que la science n'est pas qu'un savoir, mais aussi une valeur, au sens où nous attendons d'elle des progrès sociaux et thérapeutiques, voire de la croissance économique. Nous croyons en la génomique ou nous en avons peur. Nous croyons qu'elle est vraie. En fait, il serait bien difficile de déterminer précisément les caractéristiques ou les critères, qui garantissent la scientificité d'un savoir – surtout à un moment d'accélération et d'innovation comme celui que connaît la médecine génomique. L'épistémologie prend au sérieux cette difficulté et se constitue comme une dimension de l'enquête qu'effectue la FHU. Là encore elle propose un moment de réflexivité sur les pratiques et les théories scientifiques. L'histoire des sciences montre en effet que la difficulté de définir la science et de comprendre ses enjeux s'accroît en situation de changement de paradigme. Or la génomique cristallise une telle situation de transformation, qui se caractérise par l'apparition de savoirs, de méthodes, d'acteurs et d'enjeux, qui demandent à repenser la génétique humaine à la fois comme savoir, pratique, valeur, institution. Nous soulignerons seulement deux aspects du questionnement épistémique : le premier concerne la définition de la médecine, le second la définition de la pathologie.

Le paradigme syndémique

Premièrement, la génomique s'inscrit clairement dans un nouveau modèle de la santé, qui requiert une approche syndémique (Merrill et al. 2017). La syndémie considère la santé comme un tout complexe intégrant des paramètres à la fois biologiques, chimiques, physiologiques et socio-environnementaux. La corrélation entre les facteurs usuellement traités par la médecine et les facteurs socio-environnementaux suscite une dynamique positive ou négative d'accroissement ou d'amélioration des situations sanitaires, aussi bien à l'échelle individuelle que populationnelle. La syndémie concerne directement la génomique, qui accorde un intérêt croissant à l'exposome, c'est-à-dire l'ensemble des expositions (environnementale, sociale, alimentaire, comportementale...) caractérisant l'existence d'un individu depuis sa période foetale. Si l'idée semble intuitivement simple, la prise en compte de la multiplicité de ces aspects s'avère en revanche difficile : d'abord à cause de la complexité de

⁵ Le conseil scientifique vient expertiser la FHU tous les deux ans, il était composé lors du dernier CS, qui s'est tenu en décembre 2018 à Dijon, de deux généticiens (Belgique et Suisse), d'une éthicienne (Suède), d'un économiste de la santé (France).

la situation, ensuite à cause de nos habitudes de penser et du cloisonnement scientifique entre les disciplines – particulièrement entre les sciences de la nature et les sciences humaines et sociales – qui vient d’être évoquée dans la première partie, enfin, à cause de la difficulté d’agir de façon cohérente et synchrone sur l’ensemble de ces paramètres (par exemple, les comportements à risque, la santé mentale, la pauvreté, le stress, le genre, la violence, l’exposition toxique, la malnutrition). À cet égard, le développement de l’infection HIV a joué un rôle important pour prendre conscience de cette corrélation, inciter à conjoindre les savoirs anthropologiques, sociaux, économiques, et chimiques, physiologiques, biologiques, mais aussi pour conjuguer médecine et accompagnement psychologique et social dans la prise en charge. Il a aussi montré l’importance d’inclure les patients, les associations et, plus généralement, les citoyens dans la recherche pour déterminer les objets, les méthodes et les objectifs, que pouvait ou devrait viser la médecine. En effet, les conditions sociales et environnementales contribuent à la formation et à la diffusion du syndrome et impactent directement l’efficacité de la thérapie. Cette synergie s’avère décisive dans la génomique. Faute de pouvoir énumérer tous les aspects, nous mentionnerons seulement quelques arguments. La génétique humaine consiste en une médecine technoscientifique, qui conjugue l’obtention de données grâce au séquençage à haut débit, leur stockage dans des banques de données, leur traitement bio-informatique par analyses statistiques. La recherche n’est plus conduite à partir d’hypothèses à valider ou infirmer (« hypothesis-driven research »), mais dépend de l’obtention et du traitement des données (« data-driven research »), qui dépendent à leur tour d’infrastructures rares, lourdes et coûteuses. Comme toute science, elle génère des risques de faux positif ou négatif, qu’on peine encore à identifier ; elle suscite des problèmes liés à la réutilisation des données ou à l’utilisation des données secondaires. Ces enjeux s’avèrent tout autant pratiques, techniques, politiques, juridiques que scientifiques – par exemple, concernant la validité des résultats ou des hypothèses. Elle génère de nouveaux concepts, qui transforment notre compréhension de la santé et de la pathologie : ainsi, l’interactome désigne l’ensemble des interactions moléculaires dans un organisme sur une période déterminée à l’échelle d’une cellule, ou, l’exposome⁶ souligne la variabilité des profils moléculaires selon les conditions de vie. Ces deux concepts remettent en cause la représentation d’entités nosologiques discrètes, sur lesquelles agir directement. La génétique humaine implique l’histoire des individus au sein de familles, d’ethnies ou de territoires, et elle concerne aussi l’avenir des individus nés ou à naître dans ces populations. En apportant des informations sur les risques probables ou avérés, elle soulève des questions en ricochet pour le patient et ses proches, mais aussi pour leurs conditions de vie environnementales et sociales : dans de nombreux cas, le symptôme se déclenche uniquement dans certaines situations caractérisées, par exemple, par un stress, un type d’alimentation, la présence de facteurs environnementaux particuliers. La géné-

tique humaine rend possibles des mesures de prévention ou de dépistage, qui posent la question de la possibilité de traiter les risques ou malformations ou dysfonctionnements désormais connaissables : comment utiliser notre savoir, alors qu’il s’agit de l’histoire de personnes et de groupes humains ? Mais les effets ne se réduisent pas à l’impact de connaissances nouvelles, ils impliquent aussi des pratiques concrètes, dans la mesure où le génie génétique transforme les modalités thérapeutiques. Depuis l’expérience en 1972 de Paul Berg, David Jackson et Jim Watson (Morange 2003, ch. 16, 238-265), on sait et peut hybrider le génome : le cas le plus controversé actuellement concerne l’annonce, en novembre 2018, par He Jiankui à l’université Shenzhen SUS Tech, de la naissance de jumeaux au génome modifié par CRISPR-Cas9 sur le gène CCR5. L’importance de la génétique humaine dans les politiques de santé publique – par exemple en France, dans le cadre du Plan France Génomique 2025 – pose des questions de justice, d’économie et de stratégie. Ainsi par exemple, peut-on justifier la tendance actuelle de la biologie à génétiser les maladies, c’est-à-dire à généraliser le paradigme génétique de la maladie au-delà des maladies génétiques, mono-géniques, mendéliennes et héréditaires (Lippman 1994) ? Le régime des promesses technoscientifiques (Audétat et al. 2015), les discours médiatiques ou les attentes exagérées de certains peuvent faire craindre l’avènement d’une nouvelle utopie de santé parfaite (Sfez 1995), où chacun disposerait de ses données biologiques et pourrait les échanger, voire les manipuler, dans une logique de maîtrise et de transparence totale.

Bref, à tous ces niveaux, la génomique bouleverse les critères du normal et du pathologique, qui déterminent le cœur de la médecine. Les médecins doivent par conséquent effectuer la transition d’un paradigme médical vers un autre marqué du signe de la complexité. Effectivement, la FHU pratique une approche syndémique pour comprendre les enjeux des pathologies diagnostiquées. Elle tient compte autant des enjeux scientifiques, épidémiologiques, économiques, cliniques, hospitaliers, que de l’intérêt du patient, de son suivi clinique, psychologique ou social et de la perspective d’une politique de santé publique. Elle cherche à anticiper les enjeux concernant le traitement médical dans ces situations complexes. Mais la laborieuse conciliation de ces approches et temporalités différenciées induit aussi des interrogations permanentes sur ce que nous savons vraiment.

Le besoin de clarification conceptuelle

Outre l’enquête sur les savoirs mis en œuvre par un centre de recherche et clinique génétique, la FHU pratique un deuxième régime épistémologique – déjà évoqué dans la première partie – concernant la nécessité de clarifier et traduire les concepts, méthodes, thèses ou hypothèses mobilisés. Comme l’ont montré de façon générique Lucie Laplane et al. (2019), la science a besoin de clarifier les concepts scientifiques, évaluer les forces et faiblesses des méthodes et thèses scientifiques, formuler de nouveaux concepts et théories et favoriser le dialogue entre les sciences et avec la société. Faute de place, nous analyserons seulement le besoin de clarification à la fois sémantique et conceptuel. La nécessité de précision sémantique s’avère clairement à travers la multiplication des néologismes pour désigner différents objets ou approches : l’exome,

⁶ Le concept d’exposome désigne la totalité des expositions à des facteurs environnementaux (alimentation, eau, stress, air, comportements, pollution, microbiote intestinal, solvants, plastiques...) concernant un organisme humain de sa conception jusqu’à son décès. Ce concept a été proposé par le directeur du Centre international de recherche sur le cancer, Christopher Wild. Le terme d’interactome a été proposé par l’équipe de Bernard Jacq en 1999.

l'interactome, l'exposome, le diseasome (et d'autres)⁷ marquent le besoin de dire autrement des phénomènes jusqu'alors inaperçus. Benveniste disait que « la constitution d'une terminologie propre marque dans toute science l'avènement ou le développement d'une conceptualisation nouvelle, et par là elle signale un moment décisif de son histoire. On pourrait même dire que l'histoire propre d'une science se résume en celle de ses termes. (...) Dénommer, c'est-à-dire créer un concept est l'opération en même temps première et dernière d'une science⁸. De fait, les néologismes en « -omics » thématisent de nouvelles approches conceptuelles et méthodologiques requises pour comprendre comment les gènes interagissent avec la dynamique des fonctions cellulaires dans un contexte marqué par le développement des biotechnologies dites « haut débit » capables de couper, copier, amplifier et séquencer l'ADN, puis de l'imprimer sur des puces, de façon miniaturisée, rapide, automatisée et de moins en moins coûteuse. Ces recherches reposent sur une synergie entre physique, biologie, électronique et l'utilisation de robots qui transforment la façon d'appréhender l'objet de la science, la nature, la conception et la reproduction de l'expérience selon les critères du traitement des données par séquençage haut débit, analyse statistique, modélisation. Ces conditions épistémiques et technologies en génétique ont progressivement transformé le paradigme de la pathologie et la taxinomie des pathologies. Si la médecine de précision vise à mieux cibler le traitement selon le profil moléculaire, voire l'exposome, elle fait éclater au passage les classifications traditionnelles de la pathologie, puisque, pour le même syndrome, certains individus répondront ou non au traitement. Ainsi le cancer du sein s'est-il divisé en une dizaine de catégories en fonction des biomarqueurs. On tient aussi désormais davantage compte des phénomènes de résistance secondaire (c'est-à-dire après traitement efficace en première instance) pour reconsidérer l'association entre un biomarqueur, un traitement et une pathologie. Mais plus radicalement, c'est l'idée-même d'une équivalence linéaire entre ces trois paramètres qui se trouve remise en cause, puisque la

présence d'un biomarqueur ne garantit pas l'efficacité d'un traitement ou qu'un traitement peut agir sans que le biomarqueur ait été repéré.

La complexité des mécanismes génomiques semble appeler une approche globale et complexe capable de tenir compte des effets rétroactifs. Ainsi la médecine infectieuse propose une nouvelle approche, qui ne caractérise plus l'infection comme l'interaction entre un paramètre génétique et un facteur environnemental, mais selon un spectre continu qui fait que, sous certains seuils et dans certaines conditions, se déclenche l'infection. Du coup, il faut abandonner le modèle germinal de l'agent infectieux conçu comme une entité discrète et actionnable, au profit d'une analyse spectrale en tenant compte du nombre d'éléments pathogènes auxquels les individus sont vulnérables et du nombre de gènes en jeu selon qu'ils accroissent ou diminuent la vulnérabilité de l'individu. En conjuguant ces deux dimensions, s'établit un rapport entre le nombre de gènes en jeu et la pénétrance de la pathologie infectieuse (Darrason 2017). Une approche alternative consiste à proposer une analyse topologique à partir d'un modèle en réseau (Darrason 2018). La maladie ne désigne plus un enchaînement linéaire, ni le déséquilibre à partir d'un certain seuil, mais un système complexe qui cristallise toutes les échelles d'organisation du vivant. La dimension génétique s'avère une pièce parmi un puzzle pluridimensionnel évoluant sur des temporalités en boucles de rétroaction les unes avec les autres.

Le concept d'interactome désigne cette réalité systémique des interactions moléculaires entre les composants cellulaires. Du coup, il faut renoncer au concept même de maladie génétique (un gène, une maladie, un traitement), au profit d'une cartographie alliant le génome primaire (l'ensemble des gènes associés à un phénotype), le génome secondaire (l'ensemble des gènes transformateurs potentiels du génome primaire), le phénotype intermédiaire correspondant aux réponses de l'organisme dans certaines conditions environnementales. La question n'est plus alors celle de la présence ou non d'un gène, ni de la prévalence du nombre de gènes comme dans le modèle spectral, mais de la redondance fonctionnelle et de la robustesse de l'organisme⁹. Ce paradigme permet de réinterpréter les maladies mono-géniques par une faible redondance fonctionnelle et les maladies polygéniques par une forte redondance fonctionnelle. Ces cas indiquent l'ampleur du chantier en cours pour construire une médecine génomique comme savoir et pratique hospitalière.

Mais cette prolifération de concepts peut aussi appeler une analyse critique du discours en et sur la génomique pour déconstruire les représentations véhiculées par des termes qui survalorisent l'innovation et les conséquences thérapeutiques selon une économie de la promesse. Ainsi des termes courants comme la médecine personnalisée, médecine de précision ou médecine stratifiée, médecine

⁷ Globalement, la génomique étudie les interactions entre des gènes associés à des maladies, des protéines et l'expression de certains modèles phénotypiques. Elle se développe selon plusieurs méthodologies particulières. L'exome s'intéresse aux gènes codants, l'interactome aux interactions moléculaires à l'échelle de la cellule, l'exposome aux relations environnementales à l'échelle de l'organisme ; l'approche par le diseasome consiste à relier des informations cliniques sur les patients, les comorbidités, l'évolution des pathologies avec des informations moléculaires et génétiques pour mieux comprendre les origines moléculaires de la maladie. Elle se situe à l'échelle de cohortes de patients. L'interactome correspond à des recherches sur les interactions entre protéines lancées dès les années 1975, pour une présentation conceptuelle et pédagogique : Cusick M.E., Klitgord N., Vidal M. Hill DE, Interactome : gateway into systems biology, Hum Mol Gen 14 Spec No2. 171-181 ; De Las Rivas J, Fontanillo C., Protein-Protein Interactions Essentials: Key Concepts to Building and Analyzing Interactome Networks, PLoS Comput Biol 6(6): e1000807. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000807> ; sur l'exposome, C. P. WILD, « Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology », Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, vol. 14, no 8, août 2005, pp. 1847-1850. Et M. VRIJHEID et al., « The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design », Environmental Health Perspectives, vol. 122, no 6, juin 2014, pp. 535-544. M. VRIJHEID et al., « The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design », Environmental Health Perspectives, vol. 122, no 6, juin 2014, pp. 535-544.; sur le diseasome, A.-L. BARABÁSI, N. GULBAHCE et J. LOSCALZO, « Network medicine: a network-based approach to human disease », Nature Reviews Genetics, vol. 12, no 1, janvier 2011, pp. 56-68.

⁸ Émile Benveniste, Problèmes de linguistique générale, II, 247.

⁹ Rappelons que les concepts de redondance et de robustesse du système sont élaborés en théorie de l'information et en cybernétique. La redondance consiste à protéger un message de l'action désordonnatrice du bruit ou parasitage. C'est une grandeur opposée à l'information (codification optimale abstraction faite de tout bruit). La redondance fonctionnelle désigne le phénomène selon lequel plusieurs voies indépendantes permettent d'accomplir la même fonction dans un même système. La robustesse d'un système désigne le fait qu'un système présente une quantité importante de redondances fonctionnelles qui lui permet de préserver un fonctionnement normal malgré des parasitages ou accidents. Pour une analyse épistémique, William C. Wimsatt, Robustness, Reliability, overdetermination, 1981.

des 4P (prédictive, préventive, personnalisée, participative) sont souvent interprétés par le patient ou le citoyen comme s'ils désignaient une meilleure prise en compte des singularités biologiques ou existentielles, alors que l'effort de précision s'avère pertinent au niveau populationnel et moléculaire, puisqu'il porte sur les biomarqueurs en vue de classer les individus en sous-populations selon leur sensibilité à une maladie particulière et leur réponse à un traitement spécifique.

Éthique

Se demander pourquoi la génétique humaine a besoin des sciences humaines ou des humanités au sens large tient à un truisme. En effet, on pourrait répondre à cette interrogation par une banalité : parce qu'elle est humaine. C'est parce que la médecine génétique, dans sa double face théorique et thérapeutique, est faite par des humains, à propos d'humains et pour des humains qu'elle convoque plusieurs types d'interrogations. Des considérations épistémologiques tout d'abord : à quelles conditions les médecins et soignants peuvent-ils élaborer la génétique au rang de science ? Des considérations anthropologiques et sociologiques ensuite demandant : quel type de socialité entre soignants et soignés est engagée dans une médecine du génome ? Enfin des considérations éthiques et politiques se demandant qu'est-ce qu'un bon soin en médecine génétique si, en plus de bien faire les techniques que l'on maîtrise, on cherche à faire bien. L'enjeu est alors de travailler à faire en sorte que ces techniques dites personnalisées – en prenant en charge le génome on prend en charge moins une personne qu'une parentèle -, soient en plus, personnalisantes. C'est un défi politique : lutter contre les inégalités territoriales en encourageant un accès possible pour tous à ces techniques ; c'est un défi d'éthique du soin : faire en sorte qu'une information génétique abstraite devienne un événement biographique concret et vivable ?

Les ambiguïtés de l'éthique : obligation ou réflexivité ?

Il n'est pas question ici de le théoriser trop longuement, mais il faut toutefois prendre une précaution lorsque l'on place un peu rapidement l'éthique au rang des sciences humaines. En effet, le cas de la FHU TRANSLAD n'y fait pas exception, il est devenu réglementaire, sous l'impulsion de l'agence nationale de la recherche et de l'Union Européenne – il faudrait d'ailleurs faire l'histoire de l'inscription de cette « obligation » d'une place faite à l'éthique comme condition d'obtention d'un financement et sur les différentes stratégies que les équipes de recherches mettent en place pour l'honorer – pour les programmes de recherches en sciences de la nature et du vivant d'intégrer un pourcentage de sciences humaines. Ainsi, dans la réponse aux appels à projet, la dimension éthique y est intégrée et, la plupart du temps, y est placée sous la rubrique générale des sciences humaines. Ceci n'est pas sans poser divers problèmes. En effet, disons sommairement que les sciences humaines tentent de cultiver au nom d'une objectivité conquise une neutralité axiologique alors que par définition l'éthique, dans la pluralité de ses traditions, n'est pas une activité descriptive mais normative voire prescriptive. A proprement parler ce n'est pas une science humaine, sauf à donner une définition extensive à cette dernière catégorie, mais elle peut, par contre, travailler à exercer le discerne-

ment éthique à partir d'une connaissance instruite, par les sciences de la nature et les sciences humaines, du contexte où ce discernement doit avoir lieu. C'est donc la plupart du temps par commodité, sinon par facilité, que l'on dira que l'éthique fait partie des sciences humaines, la plaçant sous la rubrique générale de ce qui a affaire à l'humain. Mais il y a d'autres difficultés auxquelles la place de l'éthique au sein du projet FHU du GIMI-CHU de Dijon cherche progressivement à apporter réponse et à inventer une solution satisfaisante. Dans ce type de programme de recherche, l'éthique peut être ramenée au rang d'une obligation réglementaire à honorer en perdant son potentiel de réflexion critique : l'exemple de la déclaration systématique de « l'absence de conflits d'intérêts » dans les projets de recherche montre bien cette dérive de l'éthique vers le déontologique ou le juridique. On se débarrasse vite du questionnement éthique en le laissant au dehors du travail de la recherche médicale, lorsqu'on en fait une condition préalable de la recherche demeurant extérieure à celle-ci. L'éthique reste alors extérieure aux grandes logiques qui procèdent aux orientations stratégiques, techniques et industrielles qui ciblent les financements de la recherche au risque d'en devenir la caution sociale ou l'argument rhétorique au service d'une acceptation sociale de la génomique ; ou bien inversement, les chercheurs en éthique peuvent trouver là, dans ces financements, une aubaine pour poursuivre leurs propres recherches mais demeurant alors les serviteurs d'une éthique embarquée qui sert davantage une acceptation sociale qu'une critique (Hunyadi, 2018). Il y aurait là une sorte d'instrumentalisation mutuelle : la médecine génétique a besoin de l'éthique pour justifier de ses activités et « l'éthique » - l'éthicien étant parfois associé, sans qu'on ne le discute guère à la spécialité de philosophie morale -, a besoin des financements de la FHU pour survivre dans un contexte académique très concurrentiel. Cette lecture sceptique peut toutefois être tempérée. Si au sein des programmes de recherche, cette association de la génétique et de l'éthique, procède parfois par effet de contiguïté ou par capillarité plus que par nécessité logique, l'éthique peut aussi être installée au début et tout au long de la formulation du projet de recherche en travaillant à expliciter les fins, les présupposés ou les biais qui sous-tendent la recherche. Il faut du temps pour que l'éthique rentre au cœur des questionnements précis, informés que soulèvent la pratique de la médecine génétique/génomique, en se situant au cœur de l'activité de cette médecine par des observations longues et in situ. C'est pour pallier à ces difficultés que dans le cadre du GIMI-CHU plusieurs initiatives ont été prises. Nous avons été sollicités aux différentes étapes de la recherche, parfois même sur-sollicités pour investir les différents champs de questionnements et donner notre point de vue, et s'engager dans le montage de projet. Ainsi, au départ de plusieurs projets, des conflits, des discussions vives se sont élevés certains pensant que la population ciblée, ou les actions/anticipations/projections envisagées n'étaient pas acceptables même au nom de la recherche. Ce fut le cas pour la recherche concernant les couples en attente d'un enfant : des équipes ont choisi de ne pas suivre... Il y a eu également des points d'achoppement, sur les délais de réflexion pour les familles, entre l'information et le consentement, ou sur la façon dont la recherche était « positivement » présentée...

Ces précautions prises, faire une place au questionnement éthique en matière de génétique n'a rien d'accidentel. Parce que rien de ce qui est humain n'est étranger aux considérations éthiques, la dimension d'humanité de la médecine génétique engage toujours, plus ou moins explicitement, un désir de vie bonne, si ce n'est de vie sensée, l'expression même de « code génétique » tenant en réserve cette promesse ! Quelques questions peuvent nous en convaincre. En effet, que peut être la visée éthique pour ma vie lorsque cette dernière se trouve placée sous le poids de la détermination sinon du déterminisme génétique, dramatisant à nouveaux frais les relations entre vie et destin ? Comment penser sereinement un désir d'enfant comme projet d'un accomplissement de sa vie, lorsque l'hérédité fait parfois du patrimoine génétique une nouvelle épée de Damoclès ? Comment envisager la poursuite de sa vie sereinement lorsque l'on annonce comme à venir une clôture du temps des projets en raison du développement d'une maladie génétique lourde dans les années qui me restent à vivre ? Que devient le soin lorsque soudain, en raison de la dimension partagée du génome, il n'est plus le soin d'une personne mais d'une parentèle¹⁰ ? Enfin, comment penser un soin juste et personnalisant lorsque le sujet paraît disparaître sous les informations de masse du codage génétique, l'événement de son histoire ne se confondant pas avec les données massives et informations génétiques qu'on en donne ?

Éthique et Bioéthique

L'éthique a toujours fait partie de la médecine. En ce sens, on pourrait considérer que la génétique ne change pas vraiment la problématique du soin, du respect de la vie et de la dignité humaine. Mais de fait, l'éthique a justement trouvé une nouvelle impulsion avec la génétique au tout début dans les années 1970. En effet, l'éthique, ou l'émergence d'un besoin d'éthique nouveau en médecine, émerge publiquement à travers le néologisme de bioéthique forgé en 1971 par un biochimiste en oncologie van Rensselaer Potter pour lancer une réflexion globale sur la vie dans ses conditions environnementales¹¹. Dans son ouvrage *Bridge to Future*, 1971, Rensselaer justifie ce besoin urgent et nouveau à partir de la capacité humaine à modifier la nature, aussi bien celle de l'homme que de l'environnement. Il associe donc étroitement les deux champs de la génétique humaine et des recherches agronomiques de modification du génome des plantes ou des animaux. Par la suite, la bioéthique opère un double recentrage : elle se restreint au champ des sciences du vivant et de la biomédecine et elle édicte une série de règles faisant l'objet d'un contrôle par des instances gouvernementales comme les National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis. Ainsi, celui-là même qui a réalisé l'expérience de modification génétique, Paul Berg appelle à un moratoire (1974) pour répondre précisément au besoin d'examiner les risques ; en 1975, la conférence d'Asilomar énonce des mesures de précaution en termes de confinement ; en 1976, le NIH édicte des règles précises. D'une certaine façon, ce fut un échec, puisqu'il

ne parvint pas à son terme ; mais d'un autre point de vue, il a marqué suffisamment l'histoire des sciences et la conscience publique pour faire émerger le problème éthique comme un enjeu majeur de la génétique. La publication la même année des *Principles of biomedical ethics* (Beauchamp, Childress, 1979) et du *Principe responsabilité* par Hans Jonas manifeste la prise de conscience des problèmes nouveaux, qui ne rentrent plus dans les cadres de l'éthique dont nous disposions jusqu'alors. Assez significativement, le 11 novembre 1997 la Déclaration universelle sur le génome humain « *Reconnaissant que les recherches sur le génome humain et leurs applications ouvrent d'immenses perspectives d'amélioration de la santé des individus et de l'humanité tout entière, mais soulignant qu'elles doivent en même temps respecter pleinement la dignité, la liberté et les droits de l'homme, ainsi que l'interdiction de toute forme de discrimination fondée sur les caractéristiques génétiques* », proclamera ainsi en son article premier « *que le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité. Dans un sens symbolique, il est le patrimoine de l'humanité* ». Si installer une réflexion éthique dans le cadre de la médecine génomique peut avoir un sens, c'est tout d'abord pour deux raisons majeures. La première tient à ce que le désir de la vie bonne placée sous les conditions que la souffrance et la maladie apportent à l'existence humaine, désir qui est un autre nom possible pour l'éthique, se poursuit dans la trajectoire médicale du malade dans la mesure où la maladie comme « fait biologique devient un événement biographique » (Gadamer). En effet, la traversée de la maladie mobilise une trajectoire de soi qui a une signification éthique. Comprendre génétiquement sa maladie, c'est pour la personne malade également se comprendre avec elle dans des postures éthiques qui vont de la résignation à la révolte, du fatalisme au consentement quant à ce qui signifie se confronter avec *notre* génome, cette nouvelle figure du destin située non plus au-dessus de nous mais en nous. La seconde tient à ce que la médecine, dans sa visée même, n'est pas neutre axiologiquement parlant, que ce soit dans sa dimension éthique, juridique ou politique. Politiquement, les tristes débats sur l'eugénisme positive ou négative qui ont présidé à la naissance des lois de bioéthique hantent la réflexion éthique en matière de génétique humaine y faisant peser, sinon un soupçon, du moins une mémoire douloureuse : celle des précisément nommés génocides, des atteintes portées à la diversité biologique, de la sélection génétique par des pratiques eugéniques. Juridiquement, les lois de bioéthique parmi d'autres rappellent que la médecine génétique, en ses usages et les attentes qu'elle mobilise est porteuse et portée par des valorisations sociales et sociétales sur ce qu'est une vie humaine (c'est le rôle notamment des lois dites de bioéthique que de faire ce travail d'explicitation). Éthiquement, enfin, elle porte une conception de ce qui est humainement acceptable en termes de maladies, de souffrances, de handicap tout en portant, au sein de la recherche en train de se faire tout autant que dans l'exercice de sa pratique une forme d'intranquillité. Il faudrait distinguer ici entre éthique de la recherche et éthique clinique qui ne posent pas tout à fait le même

¹⁰ La parentèle désigne, à partir d'un individu, l'ensemble des consanguins.

¹¹ Gilbert Hottois et Marie Gaille rappellent qu'à l'origine bioéthique ne dissocie pas vie et environnement (Hottois, 2004 ; Gaille, 2011 ; Van Rensselaer Potter, 2011). « Bioethics as I consider it should generate a wisdom, a knowledge relative to our capacity to use our sciences for a common good, on the basis of a realistic cognition of the biological nature of both man and biological world. » Van Rensselaer Potter, *Bioethics the Science of Survival*

type d'interrogations¹². Ces interrogations ont en partage de se demander comment une médecine de précision comme l'est la médecine génomique, demeure une entreprise dont la visée (soigner sinon guérir) est également portée et porteuse d'une visée éthique (qu'est-ce qu'un bon soignant) ? Arrivent alors des questions singulières : comment le médecin-chercheur poursuit-il le projet qu'il a pour sa vie en poursuivant le type d'activités qu'il déploie, pris entre goût intellectuel voire curiosité théorique et confrontation au tragique du mal subi voire du malheur que rencontre un malade ? Quelle représentation et estime de soi peut-on avoir de son métier, quand, sous l'effet de l'importance de la génomique et du numérique, l'intelligence clinique s'estompe, fragilisant le clinicien tout en laissant la place à un nouveau métier : le biostatisticien ou le bioinformaticien ? Comment préserver cette dimension très personnelle et clinique de la relation de soin, alors que la génomique paraît la dépersonnaliser pour passer, avec le génome ou patrimoine génétique, à une autre échelle, celle d'un collectif, d'une communauté humaine, qui raisonne en termes d'espèce ou de continuité ? Que devient une pensée du mal, de la responsabilité, voire du caractère injustifiable du mal, lorsque ce dernier prend en nous la marque tragique d'un accident génétique qui se transmet de génération en génération ?

Le soin

La médecine génétique ou médecine de précision encourage, en raison de la valorisation du paradigme de l'information qui synchronise et rapproche biologie moléculaire et informatique dans le concept de bio-informatique et de bio-statistique - ; mais également de la métaphore dominante du grand code génétique ou du codage, une intelligence médicale comprise comme une intelligence qui décode. Elle tend de ce fait à délaisser la dimension existentielle et sociale que mobilisent l'expérience vécue de la maladie du point de vue du malade (*illness*) au profit de la connaissance des éléments objectivables de la maladie (*disease*). Si on n'y prend garde les enjeux en termes de valorisation ou de dévalorisation de soi, de sens et de significations engagés dans l'épreuve de la maladie disparaissent, au profit d'une description abstraite de la maladie. Une des tâches de l'éthique est de maintenir vive la finalité du soin, laquelle n'est pas qu'un enjeu de connaissance mais bien de reconnaissance mutuelle en vue d'un soin, sinon d'une guérison. Les sciences humaines et l'éthique ne sont pas à proprement parler des thérapeutiques, même s'il faut bien reconnaître que les sagesse de la philosophie antique envisageaient l'éthique comme une thérapeutique pour apprendre à vivre et à apprivoiser toutes ces représentations ou projections fantasmatiques qui rajoutent du mal au mal par l'anticipation du malheur, la représentation de la souffrance, l'imagination du pire, l'écrasement sous le poids lourd du Destin génétique dans un conflit liberté et nécessité. Nous avons, sur ce point, souvent substitué à ces exercices de soi soit des traitements pharmaceutiques de l'anxiété ou de l'angoisse ; soit modifié des exercices de soi d'ordre éthique par des exercices de soi d'un

autre genre visant une absence de trouble intérieur (méditation, sophrologie, yoga). Mais les sciences humaines peuvent aussi contribuer à réinscrire les thérapeutiques, souvent installées dans la spécialisation et la technicisation de leurs modélisations de la maladie, l'occasion de préciser à nouveau frais leur finalité en vue d'un soin de qualité. Plus précisément, elles peuvent faire apparaître des enjeux éthiques ou des points de vigilance éthique au cœur des activités les plus techniques : les enjeux éthiques ne sont pas toujours là où ils s'exhibent le plus. A titre d'exemples : peut-on redéfinir comment se prennent les décisions médicales à l'heure de la génomique ? ; quels impacts, en termes d'estime de soi ou de souffrance professionnelle, la génomique et le numérique, qui survalorisent la place faite au traitement de l'information, ont-ils sur la reconfiguration des métiers de soignants ? ; est-ce que l'apparition de nouveaux métiers – bio-informaticien, biostatisticien – déplacent les lieux de la décision ? ; comment l'utilisation des logiciels modifient-elles la qualité de présence et d'attention des soignants ? ; quelle justice d'accès au soin à l'heure d'une réduction des dépenses de la santé, lorsque, en matière de génétique, on passera de la dimension diagnostique à la dimension thérapeutique ? Toutes ces questions, et bien d'autres, accompagnent ainsi le travail de traduction qui permet qu'une médecine de précision dite personnalisée (on soigne à partir de sous-groupes en *big data* et en génomique, mais pas encore quelqu'un) soit également une médecine personnalisante, une médecine de la parentèle n'étant pas encore une médecine de la personne.

Conclusion

Notre question de départ portant sur l'intérêt de l'ouverture aux sciences humaines et sociales pour la génomique nous a donné l'occasion de revenir sur une question classique pour la médecine, que la génomique dramatise à l'extrême, en raison du statut singulier du signe en génomique. Le signe clinique s'estompe au profit des gènes et de leur traitement statistique. Est-ce que la médecine est une science, ou est-ce qu'elle est un art ? Une concurrence ne cesse de la travailler entre deux valeurs : la passion de la curiosité dans la recherche d'une vérité de science ; le souci d'une attention suffisamment bonne pour l'humain vulnérabilisé par la maladie et en quête d'une vérité d'existence ; la solution théorique et la résolution pratique. La médecine n'a pas à choisir entre le vrai et le bon, sinon le bien ; la génomique n'y fait pas exception. Elle doit plutôt les articuler, car toute médecine est une théorie et une thérapeutique, un savoir et une pratique. Elle est recherche du vrai en tant que science lorsqu'elle recherche la maladie dans le malade ou la parentèle ; mais elle est en quête du bon et du bien en tant qu'activité clinique, où une personne rencontre une autre personne. Dit brutalement, la prise en compte des sciences humaines en médecine génétique a bien pour enjeu littéralement celui d'une valeur ajoutée : pluraliser les valeurs du soin (un soin vrai, efficace, juste, équitable, bon, sensé, etc.) en vue d'humaniser le soin, c'est-à-dire de résister à l'omniprésence/potence d'un solutionnisme technique pour lequel le problème humain de la maladie n'est ou ne serait qu'un problème de technique du corps, fusse à l'échelle du génome. Traduire, clarifier, prendre le temps du questionnement et de l'incertitude, réfléchir : tels sont les exercices que pratiquent collective-

¹² L'éthique des comités d'éthique ou des comités d'établissement n'est pas l'éthique clinique au chevet du malade, hors des comités, tout comme l'évaluation éthique interne à la médecine dans le cadre d'un comité d'éthique n'est pas l'éthique évaluant les évaluations qui questionne les conditions éthiques de constructions de la médecine dans ses liens avec l'ingénierie, l'industrie et les intérêts commerciaux (cf. brevetabilité du vivant).

ment les membres de la FHU. En sortant de la particularité de chaque discipline, ces exercices permettent de saisir la globalité et l'importance des enjeux scientifiques, thérapeutiques et sociaux que mobilise la génomique. La FHU ressemble alors à un maître d'ouvrage, qui intègre les différents acteurs d'un chantier, celui de la médecine en train de se faire à la fois en tant que recherche, clinique et santé publique. Si elle n'agit pas directement, elle rend possible le dialogue entre les sciences et sciences humaines et permet d'avancer vers un projet commun. Si les sciences humaines et sociales préservent une approche critique, voire dé-constructive dans leur champ et moment propres, globalement la FHU promeut une approche constructive. En tenant compte de la pluralité des points de vue et des enjeux, il s'agit de préciser quelle médecine génomique nous voudrions, d'abord à l'échelle d'un hôpital, sur telle ou telle question (par exemple a été discutée récemment la problématique du dépistage génomique néonatal), puis, plus largement à l'échelle d'une société. Elle pratique donc une science impliquée, c'est-à-dire une science ancrée dans un contexte en fonction de finalités dont nous devons rendre compte à nos concitoyens (Coutellec 2015).

RÉFÉRENCES

- Audétat, M. Barazzetti G., Dorthe G., Joseph C. et al. (2015). Sciences et technologies émergentes : pourquoi tant de promesses ? Paris, Hermann.
- Billaut, M., Guchet, X. (2015). L'invention de la médecine personnalisée. Entre mutations technologiques et utopie. *Médecine/science*, 31, 797-803.
- Bourdieu P. (1997). Les usages sociaux de la science. Pour une sociologie clinique du champ scientifique, Paris, INRA.
- Coutellec, Léo (2015). La science au pluriel. Essai d'épistémologie pour des sciences impliquées. Versailles, Quae, 2015.
- Darrasson Marie. (2018). Mechanistic and topological explanations in medicine: the case of medical genetics and network medicine. *Synthese*, vol. 195, no 1, pp. 147-173.
- Darrasson Marie. (2017). Médecine de précision et médecine des systèmes: La médecine personnalisée se trompe-t-elle de cible? *Lato Sensu: Revue de la Société de philosophie des sciences*, vol. 4, no 2 (DOI : 10.20416/lr-sps.v4i2.983, consulté le 29 août 2019).
- Darrasson Marie. (2013) Unifying diseases from a genetic point of view: the example of the genetic theory of infectious diseases. *Theoretical Medicine and Bioethics*, vol. 34, no 4, pp. 327-344.
- Dewey, John. ([1938] 1967). Logique. La théorie de l'enquête, Paris, PUF.
- Godelier M. (2011). Maladie et santé selon les sociétés et les cultures, Paris, PUF.
- Guchet, Xavier. (2015). La médecine personnalisée. Un essai philosophique. Paris, Les Belles Lettres.
- Hubert A. (1995). Anthropologie et recherche biomédicale, Jean-François Baré. In *Les applications de l'anthropologie : un essai de réflexion collective depuis la France*. pp. 222-239.
- Laplane, Lucie, Mantovani Paolo, Adolphs Ralph, et al. (2019). Why science needs philosophy. *PNAS*, 116/10, 3948-52.
- Lippmann, Abby. (1994). The genetic construction of prenatal testing: choice, consent or conformity for women ». In K. H. Rothenberg et E. J. Thomson, *Women and prenatal testing: Facing the challenges of genetic technology*, s. l., Ohio State University Press.
- Merrill, Singer, Bulled Nicola, Ostrach Bayla, Mendenhall, Emily. (2017). Syndemics1. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet*, 389, 941-50.
- Morange, Michel. (2003). Histoire de la biologie moléculaire. Paris, La Découverte. Lionel Pourtau, Agnès Dumas et Philippe Amiel, « Les individus face à l'événement « cancer » », *Temporalités* [En ligne], 13 | 2011, mis en ligne le 01 juillet 2011, consulté le 11 novembre 2019. URL : <http://journals.openedition.org/temporalites/1531> ; DOI : 10.4000/temporalites.1531
- Sfez, Lucien. (1995). La santé parfaite. Critique d'une nouvelle utopie. Paris, Seuil.
- Wild, C.P. « Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology », *Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 14, no 8, août 2005, pp. 1847-1850.

Entre responsabilité à anticiper et assignation à savoir, qu'en est-il de la réflexion éthique ?

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Hirsch Emmanuel*

* Professeur d'éthique médicale, Université Paris-Sud-Paris-Saclay, président du Conseil pour l'éthique de la recherche et l'intégrité scientifique, Université Paris-Saclay

RÉSUMÉ

Se confronter à l'éventualité d'une maladie est une expérience existentielle déterminée par les conditions de son « irruption » dans un parcours de vie. Cette position qui pourrait être considérée comme vertueuse, impose de se projeter dans un devenir susceptible d'être bouleversé, voire anéanti. Elle vise à tenter de précéder d'une connaissance certes fragile, un devenir possible dont en fait on ignore tout, si ce n'est qu'il est déjà présent en nous. Il peut être justifié d'envisager et de déterminer des modes d'intervention pour s'y préparer et peut-être en modifier le caractère inéluctable. Anticiper relèverait de l'affirmation d'une autonomie et d'une volonté d'autodétermination, d'un exercice de liberté opposé à l'acceptation de l'inexorable. Cette intention procéderait alors d'une forme d'engagement éthique.

Ce texte est issu du Séminaire 2019 de l'Association francophone de génétique clinique, tenu à Lille le 1^{er} février 2019

Introduction

Ces dix dernières années ont été marquées par l'afflux massif des données de santé, lui-même rendu techniquement possible par un saut technologique – un gain spectaculaire en vitesse dans le séquençage de l'ADN et dans le traitement de l'information. Cet afflux massif de données a démultiplié les occurrences où la question du droit de savoir ou de rester dans l'ignorance se pose, toute pathologie devenant, par le jeu de la statistique, associée en droit à de multiples gènes de prédisposition, à des images ou à des bio marqueurs dont les « valeurs prédictives » sont extrêmement variables.

Mais plus fondamentalement la génération massive de données, en diversifiant les modes d'accès aux données, a considérablement transformé la portée de ce questionnement. Ce n'est plus seulement dans le cadre d'un diagnostic médical et en « patient » que l'on apprend aujourd'hui ses prédispositions ; ce peut être de sa propre initiative en achetant sur internet une « cartographie » de son génome, alors même qu'on ne ressent aucun symptôme. Du reste ce n'est plus seulement en y *consentant* que

les individus accèdent aujourd'hui à leurs données, mais parfois contraints et forcés, par des découvertes dites « fortuites » ou informés par des membres de leurs propres familles. Si l'accès aux données de santé s'est partiellement affranchi de la médiation du médecin, il s'est aussi, dans le même temps, partiellement affranchi de la médiation de la personne concernée elle-même qui, sans choix, sans demande, peut se voir confrontée à la révélation de ses propres données. *Il y a désormais une immédiateté dans notre rapport aux données qui d'ailleurs se retrouve au-delà du domaine de la santé.*

Un des enjeux est donc de créer des médiations, de faire en sorte que chaque individu puisse décider pour lui-même, comme le proposent de grandes sociétés savantes dans le champ de la génétique¹. Faire en sorte que les personnes soient informées de la possibilité de découvertes fortuites ; autrement qu'elles puissent décider, de façon anticipée, face à la possibilité de connaissances nouvelles, de savoir et de ne pas savoir.

Mais si l'on en reste à ces considérations qui sont accepta-

¹ American Society, à propos des découvertes fortuites.

bles, on passe à côté d'un problème éthique plus fondamental : il faut partir d'une réflexion sur notre rapport aux savoirs génétiques, et plus précisément à notre rapport à la certitude. L'incertitude est inhérente aux savoirs issus de la génétique. Il y a beaucoup de choses qu'on ne sait pas. Ces zones d'incertitude ne sont pas les mêmes d'une situation à une autre mais existent de toute façon.

- L'incertitude peut concerner les résultats du test génétique lui-même qui ne permet pas toujours de conclure sur un diagnostic.
- L'incertitude concerne le futur, le pronostic.
- L'incertitude demeure sur la temporalité, sur le vécu de la maladie, sur les liens sociaux de la personne confrontée à la maladie, etc.

De sorte que, ne nous y trompons pas, toute information ouvre à une multitude d'incertitudes.

Ce texte vise à instruire brièvement une question : « Entre responsabilité à anticiper et assignation à savoir, qu'en est-il de la réflexion éthique ? »
Je vous proposerai trois approches :

1. Anticiper plutôt qu'attendre, est-ce un pari moral ?
2. Refuser la fatalité, est-ce préférer l'engagement à l'acceptation ?
3. Premier point - Qu'en est-il du devoir de vérité à la fois personnelle et partagée ? Second point - Anticiper serait-ce assumer la condition du résistant ?

Première approche de la réflexion éthique que je vous propose de partager : anticiper plutôt qu'attendre, est-ce un pari moral ?

Le présupposé en est le suivant : l'individu des sociétés contemporaines gagnerait, par l'accès à des données et en particulier à « ses » données, non seulement en capacité à choisir son projet de vie, mais plus encore à réaliser les possibilités de son existence. Cette idée s'illustre dans le domaine de la santé par une « rhétorique de l'empowerment² » (Juengst et al., 2012) relayée par les firmes de commercialisation de tests génétiques, par les instituts de recherche médicale et les autorités publiques. La firme « DeCodeme » assure que la « médecine prédictive » fournit une « carte routière pour améliorer sa santé ». La métaphore parle d'elle-même : le décodage du génome ferait apparaître divers *possibles* que l'individu pourrait actionner selon son projet de vie. Fort de cette visibilité de ses données, il pourrait élaborer son existence selon un plan correspondant à ses conceptions de la vie bonne, de moins en moins tributaire des aléas et des agents extérieurs. Cette maîtrise serait ainsi directement proportionnelle à l'acquisition de ces données : plus l'individu connaît ses risques, plus il est en mesure d'établir une cartographie complexe de son existence, plus il la maîtrise de part en part, plus il se réalise dans l'actualisation volontaire de ses propres données.

Il convient néanmoins d'être respectueux des différentes formes de stratégies mobilisées par la personne afin de différer ou mieux de contrer une menace sourde, dans un premier temps imprécise et confuse, selon ce qu'elle ressent, comprend et s'estime capable d'assumer. À cet égard, la possibilité de bénéficier de compétences et de soutiens dans l'argumentation et l'arbitrage d'une décision, importe d'autant plus que les proches sont, eux aussi, impliqués dans la signification et les conséquences de la révélation de la maladie. Le recours aux conseils personnalisés d'un tiers bienveillant, respectueux de la sphère intime de celui qui le consulte, s'avère propice à l'élaboration d'une position.

Interroger les critères d'une décision menant ou non à la volonté d'anticiper, de préférer savoir plutôt que de se résigner à l'ignorance, permet de parvenir à une plus juste compréhension d'enjeux complexes et personnels. Anticiper les évolutions possibles de la maladie peut s'envisager sans avoir pour autre préoccupation que celle de prévenir une éventualité équivalente à d'autres risques pour lesquels la précaution incite à « y penser », à prévoir, à s'organiser et peut-être à planifier un dispositif dont on sait qu'à un moment donné il pourrait être hors de notre contrôle. Le recours à l'assurance pour sécuriser notre quotidien constitue de ce point de vue un modèle qui pourrait éclairer l'exigence d'anticiper, dans le domaine de la santé. La possibilité de consigner chez un notaire un « mandat de protection future », la désignation d'une « personne de confiance » ainsi que de la rédaction de nos « directives anticipées », constituent des mesures adaptées à la revendication d'une autonomie décisionnelle reconnue et respecter y compris en situation d'incapacité à l'exercer ou à la faire valoir. Observons cependant que cette forme de protection ainsi sollicitée dans sa forme juridique est également révélatrice d'une défiance à l'égard de la société, voire d'institutions estimées incapables de comprendre et d'assumer dans leurs exigences éthiques les défis humains auxquels nous confrontent notamment les avancées en génomique détaillées au cours de votre congrès. Il nous faut réhabiliter, voire inventer cette dimension d'humanité qui permet de rendre accessible et supportable ce qui, a priori, inciterait plutôt à l'ignorer ou à s'en échapper.

Convient-il de la sorte de se préparer à *tout*, de ne négliger aucune menace, au motif que la devancer nous doterait d'une capacité d'initiative avant qu'il ne soit trop tard ? Comment dès lors gérer ce temps en amont de la maladie annoncée ou encore à un stade précoce, sans que l'inquiétude et la soumission, certes volontaire, à un ordre médico-scientifique n'entraînent définitivement l'insouciance, le sentiment de liberté et la faculté de vivre pleinement une existence comme avant, indemne, encore en capacité de devenir et de promesses ?

Le parti-pris affirmé dans l'exercice d'un devoir et d'une responsabilité en termes de revendication d'un savoir et d'appropriation d'un processus décisionnel portant sur les éventualités péjoratives du futur, pourrait se comprendre comme une forme de pari moral ou de résolution éthique dont on espère qu'il permettra au mieux d'éviter le pire, ou à défaut d'en différer et d'en atténuer l'imminence et la prégnance, ou au minimum d'aménager son existence en prévision de l'avènement progressif de la maladie. Qu'en est-il néanmoins de cette exigence de maîtrise que justifierait un droit à disposer, au plus

² E.T. Juengst et al., « Personalized Genomic Medicine and the Rhetoric of Empowerment », Hastings Center Report, sept-oct. 2012.

tôt, d'une connaissance encore incertaine et provisoire, dès lors que notre seule puissance d'agir relèverait de notre disposition à tenter une ouverture, une initiative préférable à la passivité ? Il y a là comme l'expression d'un acte de résistance, dès lors que l'inaction ou le report à *plus tard* d'une préoccupation qui déjà pourtant altère l'immédiat, exclurait toute possibilité de réplique et équivaldrait à se soumettre à l'inexorable.

Première synthèse à la suite de ces quelques considérations.

Comment être en capacité de résister sans assumer le courage de savoir et consécutivement la résolution d'un pari moral dont cependant il conviendrait de préciser les termes ? Il s'avérerait en effet plus risqué et incompatible avec les valeurs de liberté, de se résoudre à l'ignorance ou à l'acceptation. Ce serait admettre de perdre sans avoir tenté de trouver en soi et avec les autres une capacité de mobilisation et de pouvoir d'agir à hauteur du défi auquel la prédiction d'une maladie nous confronte.

Deuxième approche de la réflexion éthique que je vous propose de partager : refuser la fatalité, est-ce préférer l'engagement à l'acceptation ?

Nous ne sommes certainement pas assez attentifs à l'autre versant de l'anticipation : celui que gravite en nous la maladie qui elle-même *s'anticipe*. Ce qui singularise certaines maladies génétiques, c'est une forme de progressivité dans le temps et sur notre temps avec des singularités, mais également leur signature dans l'histoire et l'identité familiales. Ce mouvement subreptice s'insinue en nous dès le *soupçon* de la maladie avec ses premiers signes évocateurs ou alors les précède dans cette culture et cette histoire de la maladie qui se transmet entre générations.

Anticiper c'est être attentif aux signaux parfois faibles, évocateurs, annonciateurs ou précurseurs de la maladie. Cette disposition à l'anticipation peut se comprendre comme le souci de soi, au point d'être en devoir et en capacité d'éveil, là où une telle observance ne s'impose pas à d'autres. Il s'agit là d'une prise de conscience, de l'expression d'une responsabilité elle-même anticipée, mise en œuvre à titre préventif. Le concept même de responsabilité n'intègre-t-il pas une perspective, une exigence prospective ; cette capacité d'assumer y compris les conditions d'un devenir ? La maladie s'annonce à travers des indices avant qu'on en confirme l'effectivité ; elle s'impose à nous dès lors que notre décision est de la précéder avec nos tentatives, même précaires, de régulation. Elle s'anticipe déjà par les inquiétudes qu'elle suscite et les peurs de stigmatisation auxquelles ses représentations sociales nous renvoient. Ainsi, les discours portant sur des maladies qu'il semblerait préférable d'éviter en recourant au diagnostic prénatal donnent à penser que certains états de santé seraient incompatibles avec les conditions d'une vie digne d'être vécue ! L'anticipation peut se confronter alors à un système de pensée normatif, inhospitalier à la volonté de transmission et de mise en commun de savoirs attentifs à la complexité du processus décisionnel. Ces mentalités qui s'instaurent à bas bruit dans les pratiques biomédicales, s'avèrent trop souvent rétives à interroger et à soutenir nos valeurs d'humanité lorsque les mettent en cause les idéologies utilitaristes. Celles, par exemple,

qui viseraient à nous prémunir (voire nous épargner) de menaces ou de préjudices estimés irrecevables dans le contexte de notre modernité caractérisée, notamment, par la volonté de tout contrôler, de tout maîtriser !

Explorons alors, tant que cette démarche est encore soutenable, ces conquêtes éthiques inédites de territoires d'humanité qui se dévoilent précisément lorsqu'à l'effroi de la maladie annoncée la personne oppose l'audace d'un projet et d'une volonté d'existence insoumis.

Une maladie comme la chorée de Huntington affecte la personne dans son intégrité, dans son unicité, dans la cohérence de son existence. Ses représentations renvoient à l'altération de ce qui est constitutif de l'identité, à l'expérience d'une dépossession, à la démence, à l'exclusion hors de soi de son vivant. Dans un contexte encore marqué par l'inefficacité des tentatives thérapeutiques, quelles valeur et quel sens accorder aux objectifs que l'on se fixe en aspirant à détenir un savoir précoce au statut déterminant ? Qu'en faire d'un point de vue existentiel ? Est-ce, au regard d'une exigence d'autonomie, se signifier que l'on n'admet pas de concéder à la maladie les pouvoirs de déterminer notre destinée, et que même si elle parvenait à ses fins, ce ne serait pas sans avoir tout tenté pour en détourner le cours ? Il y va de l'expression d'une idée de la dignité, d'un engagement d'ordre moral mais également de cette culture très novatrice qui diffuse aujourd'hui au sein de la communauté des personnes malades. Elles expriment la volonté d'être en pouvoir de déterminer leurs choix et leurs modes d'existence, préservant ainsi une position invulnérable au fatalisme et accentuant ainsi leur résolution à mener un combat afin de préserver leur existence et de sauvegarder leur sphère privée. Mieux, ces personnes revendiquent d'assumer leur devenir dans la perspective d'une métamorphose, d'une renaissance à soi et aux autres par la médiation d'une créativité à la fois intime et partagée, ainsi que le propose le collectif DingDingDong. L'aspiration au renouveau de soi est opposée à la logique de la destruction progressive de soi. L'un des défis consiste donc à susciter et à favoriser une capacité d'emprise sur le réel, opposée à la seule tentation de la révolte ou du renoncement. Comment se projeter dans un possible et un plus tard alors que la mémoire et le présent y seraient abrasés, y perdant jusqu'à la faculté de se penser, l'enracinement, les attaches et toute capacité d'agir ? Comment se reprendre et mobiliser les ressources permettant de faire face, selon des valeurs, des principes et des options existentielles dont on sait la fragilité et le caractère éphémère ? La seule option digne et opposée à l'acceptation se trouverait dans l'élaboration d'une stratégie et d'une dynamique d'anticipation. L'anticipation de la maladie donnerait à vivre la conscience d'une maladie dévoilée et reconnue avant qu'elle ne nous échappe, conférant ainsi le sentiment d'être en mesure d'en précéder les évolutions, voire d'en maîtriser les effets à défaut d'être en capacité de l'éviter si les thérapeutiques pouvaient s'avérer un jour efficaces.

Anticiper c'est donc également se disposer à procéder à une transformation de soi dans cette préparation à l'éventualité d'une maladie dont on sait qu'elle pourrait nous déposséder de ce que nous sommes. Cela nous inciterait à lui opposer notre résolution à préserver ce qui

nous constitutif.

Ce surpassement de soi pourrait nous permettre de défier l'inhumain d'une maladie qui a pour conséquence de nous dépouiller de ce qui caractériserait notre humanité même. Pour le dire autrement, de résister en mobilisant cette intelligence et cette rationalité que la maladie pourrait anéantir. Cette pensée de l'anticipation conditionnerait ainsi les modalités d'un futur dont on édicterait quelques règles, nos règles selon les principes qui gouvernent notre existence. On n'y concèdera pas de manière tacite ou sans avoir élaboré une stratégie, ne serait-ce que pour en atténuer aussi longtemps que possible l'impact et les conséquences. De manière davantage offensive que défensive, en décidant des termes de l'engagement, affirmant ainsi une inaliénable autonomie.

Deuxième synthèse à la suite de ces quelques considérations.

Lorsque la maladie n'apparaît encore que distante, certains indices, marqueurs ou arguments renforçant cependant sa probabilité, n'est-il pas de l'ordre d'une responsabilité que de prendre ainsi acte de sa réalité possible, l'anticipant plus que de l'attendre ? Cette position signifierait un refus de la fatalité, une insoumission à l'ordre naturel régissant, voire programmant notre morbidité et notre mortalité. Certaines circonstances extrêmes peuvent nous élever au-delà de notre humaine condition. Anticiper rationnellement les termes possibles de sa destinée afin d'être inventif de stratégies d'adaptation, là où la maladie pourrait nous révoquer dans notre humanité, n'est-ce pas affirmer un attachement inconditionnel à l'idée de dignité opposée au tragique de la fatalité, au renoncement ? Il peut être moral de ne pas se distraire d'une responsabilité ou du courage d'assumer en toute lucidité ce à quoi notre condition existentielle expose. Il serait alors vertueux et valorisant de faire face là où d'autres préfèrent s'épargner une insupportable confrontation. Encore est-il indispensable de vivre cette expérience dans une dynamique d'ouverture et de construction personnelle, ce qui n'est possible qu'avec, qu'ensemble, au cœur d'une société bienveillante. À quelle bienveillance nous appellent ces situations si difficiles à se représenter, aux limites mêmes de nos capacités d'agir ? À quelles inventions éthiques du point de vue de nos solidarités et de nos réponses institutionnelles dans le soin et l'accompagnement ?

Troisième et dernière approche de la réflexion éthique que je vous propose de partager.

Premier point : Qu'en est-il du devoir de vérité à la fois personnelle et partagée ?

Second point : Anticiper serait-ce assumer la condition du résistant ?

La volonté ou le besoin d'anticiper procéderait d'une conception de la vérité, de *notre* vérité, comprise comme l'obligation morale d'assumer la plénitude de nos responsabilités avec une exigence de lucidité, de transparence et de créativité. Au risque de bouleverser ce qui lui préexistait, ce qu'étaient nos attachements antérieurs, nos critères d'existence, ce que nous étions jusqu'alors. Qu'en est-il de la *vérité* d'une maladie en *instance*, évoluant de manière quiescente, qu'en est-il de

son statut épistémologique et à quelles décisions nous engagerait-elle ?

N'est-il pas une conception idéologique et par trop systématique de la vérité dans l'expression du « droit à la vérité » ou celle du « devoir de vérité » ? Nous devrions être incités à plus de prudence et de retenue dans l'approche consentie ou conseillée (pour ne pas dire parfois assignée) à la vérité prédictive ou pronostique d'une maladie génétique. Y compris lorsque les promesses scientifiques de l'accès possible à un suivi susceptible de ralentir un processus évolutif, voire de viser une guérison, pourraient justifier d'assumer ce savoir. Est-il une distinction à opérer entre une vérité qui s'avérerait utile au regard d'une vérité qui ne le serait pas ? La question s'est longtemps posée en des termes paradoxaux, voire douloureux : « que faire d'un savoir dont on ne peut rien faire ? » La légitimité de la révélation d'un savoir tient-elle à la pertinence et à l'efficacité de l'usage que l'on serait à même d'en faire ? Dès lors ne doit-on pas intégrer à notre réflexion une prise en compte de l'injustice évidente entre la position d'une personne en capacité d'intégrer une connaissance et d'en tirer des lignes d'action, et celle qui, ne serait que dans un contexte de précarité sociale ou de solitude, ne dispose pas d'un environnement favorable à l'appropriation de cette information pronostique pour y investir des compétences ?

Autre considération relative à l'idée de justice, voire au « devoir de fraternité » qu'il me semble opportun de solliciter dans notre réflexion. Ne serait-il pas soutenable de considérer que le souci de l'intérêt général et donc l'exigence d'une responsabilité au regard de l'universel s'opposeraient à une position de choix individualiste ? Peut-on ainsi justifier de sacrifier une quiétude personnelle à des valeurs de solidarité, voire des intérêts supérieurs qui devraient inspirer et légitimer la démarche biomédicale ? Que signifierait le refus de savoir dès lors que des tiers pourraient en bénéficier ? Efforçons-nous alors d'établir les conditions d'un environnement éthique des procédures de sensibilisation, d'information, d'accompagnement et de suivi indispensables à une relation de confiance et à un engagement réciproque.

Accéder à un savoir prédictif ou présomptif de la maladie engage à une réflexion qui implique et expose au-delà d'une considération strictement personnelle. Que faire, ainsi, d'une révélation qui concerne l'histoire d'une famille en engage son identité ? Est-il acceptable, sans concertation, de bouleverser un ordonnancement, une manière de faire corps ensemble face à ce qui mettrait à mal son intégrité et sa cohésion, au prétexte de l'utilité d'un savoir qu'imposerait l'exigence d'une vérité estimée nécessaire ? L'approche de l'anticipation ne devrait-elle pas relever d'une démarche concertée, mutuelle, construite, assumée ensemble plutôt que d'une décision individuelle ?

Nous voilà confrontés à une réflexion pratique portant sur l'éthique de l'anticipation. Notre équipe universitaire y travaille depuis plus de quatre ans et finalise aujourd'hui un ouvrage qui lui est consacrée.

Anticiper, on l'a vu, c'est déplacer et en quelque sorte s'approprier le moment de prise de conscience de la maladie avant qu'il ne soit trop tard. Il s'agirait ainsi d'engager, à titre préventif, une démarche susceptible de

détourner la maladie de son cours, comme cela se fait pour éviter une catastrophe naturelle ou en atténuer la portée. C'est prendre au sérieux ce risque, l'affronter et l'assumer dans sa composante morale. Afin d'y parvenir dans des conditions recevables, Il convient toutefois d'être prudent au regard du risque d'assignation à l'obligation de « tout anticiper ». Une injonction normative se dissimule en effet sous des discours vertueux, visant à imputer la responsabilité individuelle d'un contrôle préventif de la maladie au prétexte du renforcement d'une autonomie, pourtant bien précaire à l'épreuve du réel. Céder imprudemment à ce que seraient des procédures de l'anticipation devenues routinières parce que dans « l'esprit du temps » sans les soumettre à l'examen de ses motivations et de ses justifications personnelles, sans anticiper leur impact et leurs conséquences, peut aboutir à saturer le réel de *savoirs* au statut improbable : on ignore qu'en faire, au point d'en dénaturer la signification et l'intérêt possibles. Soyons également attentif à ce bruit de fond qui s'insinue progressivement à travers des stratégies, apparemment bienveillantes, que mettent en place des instances publiques ou relevant du secteur privé comme les assurances. Une incitation forte au contrôle à la fois personnel et partagé de ses données de santé et de ses pratiques de vie dans le cadre d'un suivi susceptible d'influer par exemple sur le montant des primes d'assurance, voire le remboursement de frais de santé imputables à un défaut de prévention individuelle, ouvre des perspectives inquiétantes, ne serait-ce qu'en termes de discriminations, qui interrogent jusqu'à nos valeurs démocratiques.

Selon quels critères, quelles conceptions, bénéficiant de quel encadrement, avec quelles limites, envisager une éthique de l'anticipation respectueuse de la personne dans sa liberté de décider ce qu'est sa conception du moindre mal dans le contexte d'une maladie génétique possible ?

Une annonce imparfaitement anticipée est de nature à entraver la dynamique d'un parcours de vie, d'une construction et d'une transformation personnelles dès l'émergence de la possibilité de la maladie. On l'a évoqué avec la Chorée de Huntington, une anticipation pensée, assumée et accompagnée favorise l'émergence de compétences et « d'habiletés » inédites. D'autres territoires de promesses se dévoilent, de nouvelles opportunités renforcent la relation à l'autre et au monde. Du point de vue de leur expertise, les personnes malades en témoignent : il importe de soutenir la faculté d'inventivité, d'ouverture, de dépassement, de conception d'un système de cohérence même provisoire, car adaptatif. Promouvoir ainsi des valeurs de vie opposées à l'enfermement et à l'inexorable processus de maladie, constitue alors une forme d'anticipation mobilisant des ressources et des savoirs insoupçonnés. Cette forme d'insoumission vitale n'est ni utopique, ni irraisonnable, ni dilatoire. Elle incarne dans la préservation de soi jusqu'aux limites du possible, l'exercice d'une responsabilité et d'un courage opposés au renoncement. Anticiper procède ainsi d'une intelligence du réel d'une tout autre richesse que le souci de sauvegarder formellement et selon des résolutions peu tenables, une dignité et une autorité ramenées à l'énoncé de directives pauvrement opposées à l'irrévocable. On apprend de soi et de l'autre dans cette combativité dont témoigne, chacun selon ce qu'il est, dans l'instant présent.

Troisième synthèse à la suite de ces quelques considérations, en guise de conclusion.

On l'a constaté, évoquer les principes et les termes de ce que serait une éthique de l'anticipation relève de multiples considérations que les avancées biomédicales, notamment dans le champ de la génomique, ne permettent pas encore de stabiliser. Il convient, à cet égard, de conférer de la robustesse à notre pensée éthique. Cela ne m'a pas empêché d'évoquer les idées de dignité, d'autonomie, de bienveillance et de justice habituelles à l'approche bioéthique. Je me permettrai, pour conclure, de mentionner les quelques engagements inconditionnels que l'on doit à la personne en situation d'avoir à anticiper la possibilité d'une maladie. Être en capacité de s'adapter, de trouver le juste équilibre entre le maintien de l'essentiel et l'acceptation de concessions contraintes, tient pour beaucoup à la valeur humaine et à la compétence des soutiens dont on peut bénéficier tant dans le soin que dans un environnement social respectueux et soucieux de solidarités indispensables. Le processus de reconnaissance de l'autre dans ce qu'il vit et ce qui l'éprouve n'est concevable que si se développe une pédagogie de la responsabilité partagée. Je la comprends également comme le témoignage d'une sollicitude et d'une bienveillance à préserver, en dépit de toutes sortes de contraintes, au cœur pour ne pas dire au vif de la culture soignante. Cette dynamique de la relation et de la concertation vraie, me semble préférable à l'excessive responsabilisation des personnes au regard d'un risque dont la causalité ne saurait leur être imputée. C'est dans ce domaine que notre mobilisation est attendue. Il est nécessaire de mieux comprendre ce que la personne demeure au-delà de sa maladie annoncée, je veux dire de rendre possible l'expression de ses capacités et la prise en compte de ses attentes en nous adaptant à ses aspirations tout en tenant compte, lorsqu'elles s'accroissent, de ses limitations. Être responsable, nous dit le philosophe, c'est répondre de, c'est répondre à. Il me semble intéressant alors de solliciter et d'approfondir le concept d'espérance sociale afin de mieux saisir le sens que l'on peut lui conférer dès lors que l'on estime que nos engagements témoignent des valeurs inconditionnelles d'une société qui ne néglige pas ou n'occulte pas ses vulnérabilités. Nous devons comprendre en quoi, au contraire, elles nous justifient dans l'exigence de produire une intelligence du réel qui nous élève ensemble et nous mobilise afin d'être présent à l'autre dans ce qu'il vit. Cette solidarité pratique relève de nos devoirs de démocrates. Anticiper serait admettre et assumer ensemble la condition du résistissant, là où nos valeurs d'humanité sont défiées, ainsi que dans l'affirmation d'un avenir possible en dépit de ce qui pourrait l'obscurcir et, si l'on n'y prend pas garde, de l'anéantir. Il nous faut donc inventer ensemble des « horizons d'espérance » selon la belle proposition de Reinhart Koselleck. Telle est l'une des perspectives de notre engagement éthique.

REMERCIEMENTS

Au philosophe Paul-Loup Weil-Dubuc, spécialisé dans l'approche éthique de la génomique, pour ses précieux apports dans cette contextualisation.

L'incertitude en médecine

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Marie-Hélène Boucand*

*Docteur en médecine et en philosophie, touchée par une maladie rare d'origine génétique

RÉSUMÉ

L'incertitude n'est pas une des valeurs clés reconnue de l'exercice de la médecine, elle en est pourtant indissociable. La reconnaître permet lorsqu'elle est acceptée par le soignant et le soigné une vraie coopération pour le plus grand profit du patient, de son diagnostic et de la conduite thérapeutique.

Cette dimension est particulièrement importante dans le cadre des maladies rares génétiques où en l'absence de signes identifiants de biologie ou d'imagerie, le diagnostic en est très retardé. La sémiologie souvent subjective est encore trop souvent reléguée dans le champs psychique ou psycho-somatique. Pourtant une posture d'incertitude mesurée ouvrirait vers un savoir nouveau et un diagnostic qui pourraient surgir avec la coopération d'autres soignants.

MOTS-CLÉS : incertitude ; médecine ; maladie rare ; génétique ; reconnaissance ; narrativité ; handicap ; éthique.

Introduction

« On mesure l'intelligence d'un homme à la quantité d'incertitude qu'il est capable de supporter »
Citation rapportée à Kant

Le groupe nosologique des maladies rares apparaît dans les années 1930-1940, initialement dénommées « maladies orphelines » suite à la problématique des médicaments orphelins aux États-Unis. Le caractère « orphelin » évoquait le désintérêt, sinon l'abandon, de la communauté scientifique et de l'industrie pharmaceutique. La fréquence de survenue retenue est inférieure à 1/2000. Elles sont nombreuses (de 6000 à 8000) et au total touchent près de 3 millions de personnes en France et 30 millions en Europe. La grande majorité (80%) sont d'origine génétique. 5 nouvelles maladies rares ou syndromes nouveaux sont décrits chaque mois dans la littérature médicale. Elles associent, avec les progrès des analyses génétiques une nouvelle mutation à un nouveau tableau clinique. Elles peuvent survenir dans l'enfance (3/4) ou à l'âge adulte.

Nous avons réalisé un travail de recherche (Boucand, 2018) à partir de notre expérience d'accompagnement et du vécu des maladies rares (Boucand, 2010) et de 16 entretiens avec des personnes atteintes ou des parents d'enfants atteints.

La recherche du diagnostic

Le diagnostic de la maladie souvent très tardif est illustré par les termes maintenant classiques « d'errance diagnostique » et du vécu des patients comme une vraie « galère ». Si les symptômes sont subjectifs, les malades s'affrontent au mur de l'incompréhension ou pire du jugement médical : « vous êtes une menteuse », d'une mise en doute des faits rapportés : « c'est dans la tête », d'une culpabilisation : « c'est de votre faute, vous vous êtes fabriqué un enfant avec un handicap ».

Le symptôme non reconnu est au mieux interprété comme subjectif, au pire comme psychiatrique, considéré comme du bruit au sens foucaultien (Foucault, 1994). Le malade atteint d'une maladie rare fait du bruit mais le médecin n'arrive pas à le reconnaître comme un message significatif et le traduire en une maladie identifiée et connue ; il n'y entend que du bruit. Mais, plus le bruit fait par la maladie et manifesté par le malade est non reconnu, voire nié, plus le bruit s'amplifie dans le vécu du malade. Celui-ci dit « devenir fou » de ne pas être entendu, d'autant plus si les conséquences de la maladie sont invisibles (douleur, fatigue, lenteur du développement chez l'enfant...). Le dialogue est impossible.

Un jour le malade rencontrera un médecin, une équipe ou parfois un autre patient comme lui qui vont lui permettre d'accéder à son diagnostic pour une approche

prototypique dans la rencontre et la reconnaissance d'un autre différent comme soi.

L'annonce du diagnostic même si elle est parfois violente peut être vécue avec un certain soulagement de pouvoir nommer le mal. Mais trop souvent elle est empreinte de certitude et le pronostic énoncé prend valeur de prédiction, au pire de prophétie (Kristen, 2015).

Face à ces expériences proches et si souvent évoquées par les patients ou leurs entourages (les parents) l'exploration d'une *médecine du doute et de l'incertitude* nous est apparue comme une des *postures médicales éthiques les plus ajustées* à la problématique très spécifique posée par ces malades. Cette incertitude initiale va se décliner tout au long du parcours de soin de ces malades pour lesquels dans la majorité des cas il n'y a pas de thérapeutiques curatrices connues. Il s'agit d'une incertitude du diagnostic, et du pronostic, du devenir.

Doute et incertitude

Le doute permet d'interroger une réflexion ou un savoir considéré comme acquis. Il évoque la remise en cause. Ce n'est pas nier ce savoir, ce qui serait une certaine forme de certitude : je suis convaincu que « rien n'est vrai », mais c'est questionner et s'interroger sur nos évidences, nos croyances, nos connaissances, et oser prendre le risque de sortir de nos *a priori*. Nous retrouvons l'attitude fondamentale de la phénoménologie illustrée par Husserl (1859-1938) et de son *epoché* (Husserl, 1931). Elle consiste à mettre de côté, à distance, « entre parenthèses » tout ce qui semble « aller de soi », de pratiquer « une suspension des jugements sur le monde ». Il s'agit de nous désencombrer de nos présupposés, de nos valeurs, croyances, et connaissances théoriques relatives au phénomène à l'étude. Il ne s'agit pas de nier ou d'une « neutralisation destructrice » mais bien d'avoir une attitude d'accueil à ce qui apparaît, ce qui peut se dire de nouveau et d'universel autrement que le connu et le présupposé. Cette attitude modifie en elle-même notre regard et notre perception. Husserl parle de la « conversion du regard ».

Une autre forme du doute est celle du doute méthodique développé par Descartes, méthode de réflexion et de pensée qui consiste à considérer comme provisoirement fausse toute vérité préalable non prouvée afin de parvenir à des vérités qui résistent au doute, des vérités « indubitables ». C'est l'une des conditions retenues pour valider la démarche scientifique. Sa maxime sera reprise par Claude Bernard (1813-1878) qui propose comme devise du savant « il faut douter mais ne point être sceptique » car pour lui le douteur est « le vrai savant ; il doute de lui-même et de ses interprétations, mais il croit à la science » (Fagot-Largeault, 2010). Il sait que l'épreuve du doute sur une vérité jusque-là incontestée peut aboutir à une nouvelle connaissance scientifique.

Le terme d'incertitude est historiquement introduit dans la langue française au XVI^e siècle, utilisé dans un registre objectif pour désigner ce qui est inconnu, qui n'est pas prévisible, dans le domaine de la connaissance. Le terme a eu un grand développement lorsque Heisenberg (1901-1976) en 1927 développa « le principe d'incertitude » en matière quantique pour exprimer que contrairement aux lois décrites par Newton, il est impossible de mesurer de façon exacte, à la fois la position d'une particule en même temps que sa vitesse. Ce qui s'avérerait vrai et indiscutable

pour Newton a été révolutionné par la théorie de la relativité d'Einstein, elle-même éclairée récemment avec la découverte du boson de Higgs. Ainsi ce qui est certitude à un moment donné, une époque donnée, en fonction de certaines connaissances scientifiques, évolue sans cesse.

Dans le champ de la médecine où dans un premier temps nous avons adhéré à l'intitulé d'une nécessaire médecine « du doute », plusieurs lectures ont contribué à préférer le terme de « médecine de l'incertitude ». Ce terme illustre cette posture qui permettrait au soignant de reconnaître qu'il ne sait pas tout sans craindre de perdre sa légitimité en reconnaissant ses limites. Cette notion de l'incertitude est développée dans l'ouvrage à plusieurs voix de la « clinique de l'incertitude » (Barruel, 2013). Reconnue et énoncée au patient, elle ouvre au dialogue et c'est « dans les interstices de l'incertitude nommée par le soignant que s'insinue l'espoir des malades » (Aubry, 2009). L'incertitude est inhérente aux progrès de la connaissance. Elle conduit à reconnaître que « nous ne savons pas » mais que nous faisons tout pour arriver à expliquer afin de comprendre et connaître ce qui *a priori* n'est pas explicable car non connu. Il serait sage comme le dit J.-C. Ameisen (2013) de « pouvoir quantifier ce que l'on sait qu'on ne sait pas » et d'en prendre conscience ainsi que de « penser à ce que l'on ne sait pas qu'on ne sait pas » qui est peut-être le plus important !

L'incertitude est donc une posture très particulière du médecin qui accepte la limite de ses connaissances et de son pouvoir, pour ne pas dire de sa « toute puissance ». Un médecin peut remettre en doute un diagnostic déjà établi par un confrère mais se dire incertain quant à poser un autre diagnostic. Subtilité entre doute et incertitude. *Incertain* mais *curieux* car c'est peut-être cette posture qui va permettre une véritable découverte d'un jusque-là inconnu. Une incertitude qui permet d'être à l'écoute du patient sans le reléguer dans des *a priori*, des préjugés, des classements établis qui n'ouvrent pas à l'inattendu. « L'incertitude est fondamentale dans la condition humaine. Lorsqu'on croit savoir d'avance avec certitude ce que l'autre va dire, on l'enferme dans un préjugé qui empêche de l'écouter. La certitude est souvent une entrave à la relation. Si le praticien est absolument certain de ce dont souffre son patient, il perd sa capacité à l'écouter vraiment, de recevoir une information inattendue qui pourrait l'amener à modifier son diagnostic, ou à tout le moins le nuancer » (Malherbe 1998). La relégation au « je ne reconnais rien de connu donc c'est fonctionnel ou c'est psychiatrique » est une attitude fermée, stérile et délétère autant que blessante pour le malade qui, lui, sait que son corps dysfonctionne.

La reconnaissance des limites de la connaissance

« C'est une erreur de croire nécessairement faux ce que l'on ne comprend pas ».

Gandhi

Renée Fox (1988), sociologue américaine, a largement contribué à intégrer l'incertitude médicale dans la formation des futurs médecins. Elle la présente non plus comme une entrave inévitable et irréductible à la pratique médicale, mais plutôt comme une école, un savoir-faire qui ouvre le champ des possibles. Elle distingue trois principales sources d'incertitude : la première est liée à une maîtrise incomplète du savoir disponible, la

deuxième aux limites propres à la connaissance médicale, et la troisième, qui résulte des deux premières et qui est liée aux difficultés de distinguer l'ignorance des limites spécifiques du savoir médical. L'incertitude peut donc être minorée par une meilleure connaissance des savoirs, mais jamais totalement supprimée. Fox invite le médecin à se questionner pour savoir si ses connaissances sont suffisantes et s'il sait tout ce qu'il devrait savoir dans le contexte particulier auquel il fait face.

R. Fox (1988) a décrit plusieurs mécanismes « d'adaptation » chez les médecins face à l'incertitude. Le premier est de type cognitif et se traduit par un investissement important dans la résolution de situations complexes, ou « cas intéressants », ce qui permet une certaine distance vis-à-vis de la souffrance du patient. Le second consiste en un certain « détachement », enfin, le dernier est celui de l'humour qui permet de diminuer certaines tensions rencontrées, notamment celles touchant à la mort.

Longtemps et souvent négligé, l'apprentissage de l'incertitude médicale aide à améliorer la qualité humaine des soins et reste aussi un précieux outil pour le raisonnement médical. Enseigner l'incertitude permet d'un côté, de souligner les limites des connaissances apprises, d'un autre côté, de laisser la place au doute, face au diagnostic, au pronostic et à toutes les actions médicales. Car le doute aide à se remettre en question et donc à progresser.

J. Ceccaldi (2013) exprime avec pertinence les deux écueils de l'incertitude en médecine. Le premier est celui d'une incertitude qui envahirait tout le champ de conscience et conduirait à une « incertitude paralysante », avec le doute omniprésent, venant scier en soi le minimum de confiance nécessaire pour une prise de décision éclairée et mure. Le second écueil est celui d'ignorer ou d'occulter l'incertitude selon l'un des trois critères que seraient la science comme seule et ultime vérité définitive conduisant à un scientisme aveugle et arrogant, une référence religieuse considérée comme absolue menant au sectarisme, ou des convictions personnelles tenues pour universelles ayant alimenté pendant trop longtemps la posture paternaliste du médecin qui savait ce qui était bon pour le malade (Ceccaldi, 2013).

Impact d'une médecine de l'incertitude

La capacité à oser mettre en doute nos acquisitions scientifiques ou non, peut être une véritable alliée pour la recherche scientifique. Selon Bachelard (1884-1962), il est nécessaire pour la pensée scientifique de « ne pas considérer l'opinion ou les expériences et acquis antérieurs comme des acquis définitifs et incontournables alors qu'ils sont tout au plus faits « d'observations juxtaposées ». Pour lui, la critique est donc totalement ouverte et l'erreur presque encouragée et magnifiée : il y a des erreurs positives, celles qui permettent de remettre en question le réel, les constatations de l'observation antérieure, les conclusions acquises, l'esprit scientifique se constituant « comme un ensemble d'erreurs rectifiées » (Bachelard, 1938). La pensée et les découvertes se font à partir d'idées ou d'*a priori* antérieurement démontrés et il est très difficile de ne pas en tenir compte ou de façon plus exigeante de ne pas en être influencé : « Quand il se présente à la culture scientifique, l'esprit n'est ja-

mais jeune. Il est même très vieux, car il a l'âge de ses préjugés » (Bachelard, 1938). Ainsi, pour travailler scientifiquement, et accéder à de nouvelles découvertes, il faut se tenir alerte, jeune, innovant : « Accéder à la science, c'est, spirituellement rajeunir, c'est accepter une mutation brusque qui doit contredire un passé » (Bachelard, 1938). Il développe dans la suite de son texte ce qu'il nomme *l'obstacle épistémologique* et la nécessité d'explorer les concepts différents évoqués sous des mots identiques, ou encore les *obstacles pédagogiques* où l'on fait peu de cas « de la psychologie de l'erreur, de l'ignorance et de l'irréflexion » (Bachelard, 1938). Accepter, ainsi, des remises en cause de facteurs, marqueurs établis, revient à quitter les certitudes établies de ce qui, aux yeux du médecin, signe la maladie. Nous retrouvons, ainsi, le besoin d'adaptabilité cher à Canguilhem (1904-1995) tant dans son attribution au malade qu'au soignant.

L'incertitude en médecine : une force paradoxale

« Tout ce qui n'est pas entouré d'incertitude, ne peut être la vérité »

Feynman R., Prix Nobel de physique 1965.

Le médecin est, souvent, de par sa formation, peu enclin à reconnaître les limites de ses compétences ou de ses connaissances ; il manifeste rarement la capacité à les reconnaître et les nommer. Le malade de son côté attend du médecin un diagnostic et une thérapeutique non remise en cause et les plus fiables et efficaces possibles. Pourtant, « connaître et penser, ce n'est pas arriver à une vérité absolument certaine, c'est dialoguer avec l'incertitude » nous dit Edgar Morin (1999). C'est ce que J. Alric évoque sous le beau terme de « compétence à l'incertitude » (Alric, 2013). Mais c'est une compétence qui est à acquérir fort probablement du côté des soignants mais également du côté des soignés qui sont à la recherche de professionnels qui « savent tout » et auront « tout pouvoir » à reconnaître, étiqueter, nommer et soigner afin d'anéantir le mal qu'ils ressentent. N'est-ce pas là le fantasme d'une médecine toute-puissante tant dans ses connaissances que dans son efficacité ? Parce que le champ des connaissances semble être devenu illimité, l'attente individuelle et collective vis-à-vis des progrès de la médecine est devenue celle d'un risque d'erreur nul confondant la faute et l'erreur. Ce fantasme est illusoire et imaginaire. Le savoir est par essence incomplet. La médecine et son exercice n'est pas une science exacte mais un art donc sujette à une subjectivité. La maladie, la fragilité, la vulnérabilité et toute situation de handicap sont devenues pour la société inacceptables et en appellent aux possibilités, en matière de santé, apparemment infinies : « Les réussites médicales nourrissent l'imaginaire et donnent du poids aux promesses formulées ou non par les professionnels... L'on génère ainsi une demande croissante qui stimule infiniment le désir et que le marché des biotechnologies encourage naturellement [...]. De telles utopies [...] s'avèrent alors mortifères quand elles dispensent aussi bien l'être humain singulier que la société dans son ensemble de cet indispensable travail de renoncement à l'immédiateté et la toute-puissance » (Thiel, 2013). Cette attente s'exprime plus particulièrement lorsque la personne est vulnérable, quand elle se sent malade et amoindrie, ce qui la rend probablement moins disponible à une incertitude du

médecin qu'elle va consulter. Nous pouvons imaginer les « en-jeux » intersubjectifs d'une telle relation dans laquelle pour le malade, c'est justement sa vie qui est en jeu.

L'incertitude est une attitude à ajuster pour ne pas aller ni du côté d'un scepticisme ou d'un relativisme effrénés, ni du côté d'un dogmatisme éventuellement secondaire à la médecine des preuves. Car même si l'incertitude a droit de cité pour faire avancer les connaissances et la recherche, il y a un socle de connaissances scientifiques, de certitudes collectives qui existe et qui lui n'est pas le lieu de l'incertitude. Ainsi, le site d'Orphanet qui donne toutes les informations en temps réelles sur toutes les maladies rares génétiques connues représente pour elles, ce socle de connaissance. La difficulté est qu'il est insuffisamment connu des professionnels médicaux non spécialisé (Dietrich, 2003).

L'équilibre d'une *juste incertitude* traduirait l'attitude *éthique* la plus proche de la *juste présence* du soignant vers le soigné, « l'art de créer dans sa vie un rapport à l'incertitude empreint de justesse ». C'est alors « une manière d'assumer positivement l'incertitude inhérente à notre condition humaine, un art de chercher *dans la crainte et le tremblement* une position plus juste à l'égard du certain comme de l'incertain » (Malherbe, 1996).

Cette incertitude peut être envisagée comme transitoire, temporaire, équilibre entre la méconnaissance et une connaissance ultérieure, sorte d'incompétence provisoire (Weil-Dubuc, 2014). Elle est et reste une ouverture avec tout son potentiel de fécondité nous poussant à chercher à comprendre toujours plus, avec la richesse d'un savoir nouveau que peut apporter la capacité de remettre en question le savoir. Il s'agit d'une interrogation en éveil. Elle est exigeante et en appelle à une ouverture vers l'étonnement et l'inattendu.

Incertitude et maladie rare

Cette invitation à une éthique de l'incertitude s'applique tout particulièrement à notre champ de réflexion où l'incertitude évoquée se situe dès le début de la chaîne du soin, au temps de la recherche du diagnostic. Il existe dans le cadre de l'EBM une forme de certitude du raisonnement médical qui consiste en ce qu'une maladie organique et réelle existe si elle se manifeste par un désordre objectivé par la biologie ou/et l'imagerie. C'est la causalité linéaire médicale. Cette certitude médicale empêche d'être ouvert à toute autre probabilité et conduit à reléguer le dysfonctionnement allégué par le patient dans ce qui est connu : soit somatique, soit psychosomatique ou psychiatrique, dans une dichotomie causale soit du corps soit de l'esprit.

Plus tard, l'incertitude se déclinera à sa manière dans la conduite à tenir, les options thérapeutiques, les décisions à prendre en matière de procréation ou bien lors de l'énoncé du pronostic qui ne peut pas être établi avec certitude comme si le corps médical avait des pouvoirs divinatoires. L'incertitude imprègne le parcours des malades atteints d'une maladie rare peut être avec plus de prégnance que dans tout autre parcours médical. Par essence, la rareté rend l'expérience acquise plus limitée que dans toute autre maladie jalonnée de protocoles. Il s'agit alors d'un questionnement adressé à la communauté médicale qui est de trouver comment

aborder des situations jusque-là impensées (Aubry, 2012) ou pensées uniquement en termes médicaux de certitude. Mais cette incertitude nécessite d'être en partie consentie par les malades eux-mêmes, sans accusation ou colère contre un corps médical qui reconnaîtrait ne pas savoir. S'ils acceptent cette dimension inconfortable, elle peut alors être partagée, et accompagnée, pour pouvoir être source de vie, malgré tout, au long du parcours des patients qui ne savent pas quel sera leur devenir.

Il s'agit alors bien d'une *posture éthique de dé-maîtrise* d'un savoir supposé tout puissant et sans faille pour aller vers une réintroduction de l'humain et de la subjectivité. Mais il est nécessaire que cette incertitude soit reconnue de part et d'autres de la relation soignant/soigné selon l'aphorisme de William Osler (1849-1919) : « La médecine est une science de l'incertitude et un art de la probabilité » (Ceccaldi, 2012).

Vers une trans-disciplinarité

L'impossibilité de laisser place à l'incertitude conduit à une fin de non-recevoir de la plainte du patient, l'affirmation qu'il n'y a pas de maladie puisque tous les examens paracliniques sont normaux, sans que le médecin ne demande l'avis complémentaire d'un autre confrère. Cet avis pourrait pourtant ouvrir vers un regard différent sur la situation, sur son analyse, en rapport avec un référentiel de connaissances différent qui permettrait peut-être de reconnaître un message signifiant, au cœur du bruit de la plainte. Un médecin aussi formé qu'il soit, même âgé et avec une grande expérience ne peut connaître l'ensemble des connaissances scientifiques médicales actuelles, encore moins les 8 000 maladies ou syndromes rares génétiques. « L'illusion [la deuxième], celle de la science qui nous approche de la maîtrise, est d'une extrême naïveté. La science est là pour défricher, pour apporter sa rationalité, sa rigueur, sa modestie, son humilité, elle n'est pas là pour nous approcher du ciel, qu'il soit religieux ou laïque. La tentation de lui demander toujours plus de sécurité, toujours plus de connaissances, toujours moins de hasard, toujours moins d'incertitude, révèle notre faiblesse dans la lecture de notre histoire » (Sicard, 2002).

La seule voie possible est donc d'abord celle de l'humilité du médecin consulté et l'énoncé de « *ce que vous présentez ne m'évoque rien que je connaisse, mais je vais vous confier à un autre confrère qui peut être pourra vous aider plus que moi* ».

C'est l'ouverture vers de l'interdisciplinarité qui n'est pas l'accumulation d'avis différents qui s'ignorent les uns les autres (risque d'une vision pluridisciplinaire) mais bien un échange et une *construction commune* d'hypothèses diagnostiques ou de conduite à tenir. Non seulement ces avis peuvent s'éclairer mais ils visent à une prise en compte du sujet dans sa globalité. Cette médecine coordonnée et globale est souvent assurée par les médecins internistes, qui ont une vue holistique du patient, recours ultimes pour des malades sans diagnostic posé. Ils pourraient être une sorte de spécialistes cliniques de toutes les maladies rares génétiques qui travailleraient en équipe avec toutes les autres spécialités dont les généticiens, pierres angulaires. Chaque membre consulté

échangerait alors son point de vue et son expertise vis-à-vis de la situation complexe présentée par le malade. Des consultations de transversalités (Daydé, 2013) pourraient ouvrir la seule proposition médicale à d'autres acteurs tels que la socio esthétique, l'hypnose, les approches naturelles, les massages, la méditation pleine conscience pour aider la patient à prendre soin de lui pour mieux faire face à la maladie dans un mieux être global. Chacun des acteurs tirerait profit tant pour le décroisement de la pratique médicale que l'accompagnement d'un projet de soins holistique rassurant pour le patient.

Les soins au long cours dans ces pathologies nous orientent vers l'importance d'une médecine d'accompagnement pour soutenir tout le *travail d'adaptabilité* du malade afin qu'il retrouve le goût et l'énergie de vie avec la maladie. La médecine n'y est le plus souvent pas curative, mais n'en perd pas pour autant toutes ses potentialités de soins, permettant au malade de continuer à vivre le mieux possible. Il s'agit d'associer à la médecine basée sur les *preuves* objectives, la *médecine basée sur l'épreuve* subjective de l'expérience vécue. Cette *médecine de l'adaptabilité* ouvre sur l'éthique narrative et l'éthique du soin au long cours, dans une confiance réciproque entre le malade et les soignants.

RÉFÉRENCES

Alric J., Préaubert Ch., « Emergence de l'incertitude dans le soin », in Barruel F. Bioy A. et al. [dir.], Du soin à la personne, Clinique de l'incertitude, coll. Psychothérapies Pratiques, Paris, Dunod, 2013, p. 25-40.

Ameisen J.-C., L'incertitude, une autre manière de savoir, débats Villa Gillet, 24 Novembre 2013, Lyon, <http://www.villagillet.net/portail/mode-emploi/details/article/me-2013-reecoutez-les-debats-copie-1/>

Aubry R., « Introduction », Clinique de l'incertitude, coll. Psychothérapies Pratiques, Paris, Dunod, 2013, p. I-VII.

Aubry R., « La place de l'incertitude dans l'acte médical, Presses Universitaires de Grenoble », Revue Jusqu'à la mort accompagner la vie (JALMALV), Sensorialité et affectivité au cœur de la rencontre, n° 109, Juin 2012, p. 41-49.

Bachelard G., La formation de l'esprit scientifique. Contribution à une psychanalyse de la connaissance objective, Paris, Librairie philosophique J. Vrin, 5e édition, 1938, Librairie philosophique, 2011. p. 13-21

Barruel F., Bioy A. et al, Du soin à la personne, Clinique de l'incertitude, coll. Psychothérapies Pratiques, Paris, Dunod, 2013.

Bernard Cl., Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, 1865, Poche Club, 2013.

Boucand M.-H., Approche éthique des maladies rares génétiques. Enjeux de reconnaissance et de compétence, Toulouse, Erès, 2018.

Boucand M.-H., Dire la maladie et le handicap. De l'épreuve à la réflexion éthique, Toulouse, Erès, 2010.

Ceccaldi J., « De la science à l'ouverture clinique : gérer l'incertitude dans la relation de soin », Médecine palliative, Soins de support-Accompagnement - Éthique, 2012, 11, p. 158-163.

Ceccaldi J., « Le concept d'incertitude », in Barruel F. Bioy A. et al. [dir.], Du soin à la personne, Clinique de l'incertitude, coll. Psychothérapies Pratiques, Paris, Dunod, 2013, p. 7-24.

Daydé M.-C., Derniaux A., « A l'échelle des pratiques collectives de soin, chapitre 8 », in Barruel F. Bioy A. et al. [dir.], Du soin à la personne, Clinique de l'incertitude, coll. Psychothérapies Pratiques, Paris, Dunod, 2013, p. 131-151.

Dietrich K., L'information sur les maladies rares en médecine générale : l'exemple d'Orphanet, Université Joseph Fourier, Faculté de médecine de Grenoble, 2008. Dans sa thèse de médecine Dietrich retient que seulement 27% des 315 médecins généralistes de la région Rhône-Alpes connaissent le site, 15% à l'utilisent.

Fagot-Largeault A., « Doute et recherche scientifique », Le Monde, 26.10.2010.

Foucault M., « Message ou bruit ? » in Dits et écrits I, 1954-1975, Paris, Quarto Gallimard, 1994, p. 585-588.

Fox Renée-C., L'incertitude médicale, Paris, L'Harmattan, Coll. Catalyses dirigée par J.-F. Malherbe, 1988.

Husserl E., Première méditation in Méditations Cartésiennes, trad. Pfeiffer G, Lévinas E, Paris, Vrin, [1931], 1969.

Kristen Maud, Lettre de Maud Kristen au Dr Marboeuf, 1 mars 2015, consulté le 9/03/2015 <http://dingdong.org/divers/lettre-de-maud-kristen-au-dr-marboeuf/>

Malherbe J.-F., « Préface », in Fox R.-C., L'incertitude médicale, Paris, L'Harmattan, Coll. Catalyses dirigée par J.-F. Malherbe, 1988, p. 9.

Malherbe J.-F., Incertitude en éthique, Perspectives cliniques, Les grandes conférences, Québec, Fidès, 1996, p. 56.

Morin E, La tête bien faite, Paris, Seuil, 1999, p. 66.

Sicard D., La médecine sans le corps, une nouvelle réflexion éthique, Paris, Plon, 2002, p. 261.

Thiel M.-J., « Et si la médecine était encore et toujours un art ? », in Où va la médecine ? Sens des représentations et pratiques médicales, Strasbourg, Presses universitaires de Strasbourg, 2003, p. 311.

Weil-Dubuc P.-L., « Dépasser l'incertitude, Le pari hasardeux de la médecine prédictive », Esprit, 2014, Juillet n°406, p. 20-29.

Au-delà de la technologie : travailler à la fiabilité de la prédiction génétique

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Catherine Bourgain*, Claire Beaudevin**

*INSERM, CERMES3 (CNRS, EHESS, INSERM, UNIVERSITE DE PARIS), VILLEJUIF

** CNRS, CERMES3 (CNRS, EHESS, INSERM, UNIVERSITE DE PARIS)

RÉSUMÉ

La prédiction est une dimension importante des usages cliniques de la génétique. Ses capacités en la matière sont fréquemment surestimées, dans certains discours relevant d'un régime de promesses technoscientifiques. En considérant successivement la génétique des maladies rares et l'oncogénétique, dans lesquelles la prédiction génétique est pratiquée de longue date, nous soutenons que l'image des technologies génomiques comme productrices de prédictions fiables n'est pas uniquement la conséquence de ces promesses technoscientifiques et commerciales. Elle résulte également d'un travail important de la part des professionnels, constant mais peu visible, pour réguler les usages de la prédiction génétique. Ledit travail a pour conséquence de minimiser l'incertitude perceptible par les cercles extérieurs. Dans un contexte de forte pression (notamment commerciale) à l'extension des usages des tests, une telle situation pose d'importantes questions politiques.

MOTS-CLÉS : tests génétiques ; incertitude ; prédiction ; fiabilité technique ; utilité clinique.

Introduction

Dans ses usages sociaux les plus visibles, la génétique est un domaine scientifique très largement associé à la prédiction : il s'agit, sur la base d'une analyse de l'ADN d'un fœtus ou d'une personne, d'annoncer des caractéristiques somatiques ou la survenue d'événements à venir, notamment de santé. Elle est par exemple considérée comme capable de fournir des informations précises au sujet d'un enfant à naître : s'il aura les yeux bleus, sera grand, petit, intelligent, atteint d'un souffle au cœur ou capable de courir le « 100 mètres » en moins de 11 secondes. Et bien sûr, s'il développera une maladie rare — la mucoviscidose, une myopathie — ou plus fréquente — un diabète ou la maladie d'Alzheimer. Elle serait également en mesure de préciser l'évolution de ces maladies et d'orienter efficacement le choix des traitements.

À ces prédictions s'ajoutent la mise au jour du présent, sa caractérisation lorsqu'il est mal connu. C'est notamment le cas des contextes d'usage judiciaires et policiers, où l'analyse génétique est aujourd'hui convoquée pour produire un portrait-robot physique, voire psychologique, de suspects à partir de leur ADN. Enfin, la génétique est de

plus en plus souvent mobilisée pour parcourir le passé, dire qui étaient nos ancêtres et retracer des routes migratoires.

Une telle description des potentialités de prédiction de la génétique relève d'un régime de promesses technoscientifiques (Joly, 2015 ; Hedgecoe, 2004), dans lequel les potentialités à court et moyen termes des technologies sont surestimées et leurs valeurs sur le temps long largement inconnues (Brown, 2003). Si les promesses visent à mobiliser les ressources importantes requises au développement du domaine scientifique, elles sont également portées par des visées directement marchandes. Les progrès des technologies de génomique ont en effet accompagné l'expansion d'une série de marchés des tests génétiques : marchés liés à la reproduction (diagnostic prénatal, préimplantatoire, préconceptionnel), marchés des analyses judiciaires et policières, marchés des tests génétiques en accès libre sur Internet. Ces développements ont contribué à promouvoir, dans les représentations profanes, une image des prédictions génétiques comme « scientifiquement fondées » et, en conséquence, solides. Pourtant, qu'il s'agisse de santé, d'ancestralité ou

de police scientifique, les incertitudes qui accompagnent ces démarches de prédiction sont nombreuses (Bourret et Rabeharisoa, 2008 ; Bourgain et Darlu, 2013 ; Bourgain, 2019), comme en atteste la place prépondérante prise par les statistiques dans les résultats d'analyse génétique.

En considérant successivement deux contextes de soin dans lesquels la prédiction génétique est pratiquée de longue date, nous soutenons dans cette contribution, que cette image des technologies génomiques comme productrices de prédictions fiables n'est pas uniquement la conséquence de ces promesses technoscientifiques et commerciales. Elle résulte également d'un travail important de la part des professionnels, constant mais peu visible, pour réguler les usages de la prédiction génétique. Ce travail a pour conséquence de minimiser l'incertitude perceptible par les cercles extérieurs.

Ce travail des professionnels consiste notamment à nouer des liens étroits entre information moléculaire, information familiale, information clinique et information épidémiologique ; à adapter les usages des prédictions en fonction des conséquences pour les patients ; à discuter collectivement les décisions cliniques ; à mettre en place et animer des réseaux experts permettant l'édition de recommandations de bonnes pratiques pour guider les collègues moins experts. Ce travail leur permet de produire des prédictions génétiques pour lesquelles les incertitudes sont suffisamment contrôlées pour ne pas entraver la possibilité de prendre des décisions médicales. Il s'apparente en cela à une stratégie de gestion de l'incertitude, qui n'est pas homogène et standardisée, mais dépendante des contraintes institutionnelles, scientifiques et médicales spécifiques aux maladies et aux patients concernés.

Ainsi organisée, la prédiction génétique apparaît comme une opération délicate, reposant sur des données complexes et partiellement inconnues, et requérant en conséquence, un important travail autour des dites données. Elle est à rebours d'une approche mathématique, qui serait strictement technologique et automatisable. Mais, parce que ce travail pour contenir l'incertitude est peu visible et difficilement quantifiable, c'est aux technologies génomiques sorties de leur contexte que tend à revenir le mérite de la qualité des prédictions. Par ce processus d'invisibilisation du travail des acteurs et du rôle d'autres formes de savoirs, notamment clinique, la fiabilité des prédictions devient ainsi une qualité technologique des seuls tests génétiques. Dès lors, ces derniers peuvent être promus et vendus sur des marchés, parés de qualités qui ne leur sont pourtant pas intrinsèques, puisque co-produites par les collectifs médicaux et scientifiques dans l'utilisation même des tests.

Dans ce qui suit, nous proposons une mise en lumière des modalités de cet important travail de professionnels de la prédiction génétique en France, en considérant successivement le cas de la génétique clinique des maladies rares et celui de l'oncogénétique. Avec ce second domaine, nous interrogeons également les déplacements actuels de ce travail de prédiction, liés aux évolutions scientifiques, technologiques et réglementaires, à l'aune de la situation aux États-Unis.

Maladies rares et récurrences familiales : la génétique médicale

La génétique comme spécialité médicale a pris son essor après la seconde guerre mondiale, lorsqu'ont été définies cliniquement une série de maladies rares — voire très rares —, inhabituellement fréquentes dans certaines familles. En mobilisant des résultats de biochimie, de génétique mendélienne obtenus sur des modèles expérimentaux de laboratoire (Kohler, 1994) ou en stations expérimentales (Thomas et Bonneuil, 2009), et des modélisations statistiques (Penrose, 1946), les généticiens interprètent alors ces fortes prévalences familiales comme le reflet de l'existence de mutations génétiques héritables, causant les maladies. S'ils identifient parfois les dysfonctionnements biochimiques à l'origine de la maladie, ils ne disposent pas encore des outils biomoléculaires permettant d'identifier ces mutations (Paul Brosco, 2013). Dans la pratique clinique, la génétique se développe ainsi bien avant le recours aux tests génétiques. Le travail du généticien clinicien consiste alors à caractériser suffisamment précisément les signes cliniques des patients venant consulter — souvent des enfants, les premiers généticiens étant pour la plupart pédiatres — pour pouvoir le cas échéant diagnostiquer une maladie connue comme étant héritable. Cette information clinique est complétée par un arbre généalogique pour identifier d'éventuels membres atteints dans la famille.

L'articulation de ces informations cliniques, généalogiques et génétiques vise notamment à répondre à la question de savoir si de futurs enfants à naître seront aussi atteints. En l'absence — ou la quasi absence — de traitement curatif pour la majorité de ces maladies, ces prédictions peuvent constituer une façon de ne pas rester sans rien proposer face à des situations humainement difficiles pour les familles. Dans ce contexte, la prédiction consiste à formuler une probabilité qu'un autre enfant à naître soit lui aussi atteint de la maladie. C'est un calcul de probabilité qui intègre, premièrement, des informations cliniques (permettant de s'assurer que l'enfant déjà né est précisément atteint de la maladie X), deuxièmement d'éventuelles informations de cooccurrence familiale de la maladie concernée et troisièmement des savoirs génétiques associant les informations cliniques et familiales à la présence d'une anomalie génétique transmissible. Ces probabilités ne permettent pas de répondre sans ambiguïté et de façon certaine à la question de l'état de santé d'un futur enfant non encore conçu. Ces probabilités permettent tout de même de réduire l'incertitude, et d'affirmer dans certains cas que la naissance d'un enfant non atteint est possible. Avec le développement de nouveaux outils pour extraire et analyser l'ADN à partir des années 1970, un grand nombre de mutations responsables des maladies définies comme génétiques sont identifiées. Dans la pratique, les médecins généticiens continuent donc à étudier précisément tous les symptômes de leurs patients et à retracer l'histoire de la maladie dans la famille mais ajoutent à ce travail la recherche de mutations génétiques. Dans le quotidien de la prise en charge des patients, l'introduction de ces analyses génétiques a modifié les catégories diagnostiques, parfois en les complexifiant sur une base moléculaire (Gaudillière, 2000 ; Navon, 2011). Mais pour la majorité des pathologies, elle n'a que peu

changé la thérapeutique et les formes de prises en charge des malades. C'est le développement des techniques de diagnostic prénatal (imagerie, amniocentèse), et l'analyse directe de l'ADN des fœtus qui ont véritablement changé la donne (Löwy, 2017). Il est en effet devenu possible de savoir si un enfant à naître est, ou non, porteur de la mutation responsable de la maladie présente dans sa famille. Dans certains contextes réglementaires nationaux, cette possibilité technique a permis de justifier des décisions d'interruptions de grossesse pour motif médical¹.

Il est important de souligner que les prédictions génétiques dont il est question ici reposent sur l'articulation d'informations de nature différente : des informations moléculaires sont interprétées à l'aune de données cliniques et familiales. La maladie présente, par exemple, des signes typiques chez une ou plusieurs personnes portant une même mutation génétique ; pour le fœtus ce sont des signes cliniques et une mutation génétique, connue pour être considérée comme la cause d'une maladie pouvant être associée aux signes cliniques. Les professionnels doivent donc fournir un travail pour produire ces différentes informations (cliniques, moléculaires et familiales), mais également pour faire sens des trois à la fois. Cette dernière étape est loin d'aller toujours de soi. Il est apparu très tôt dans l'histoire de la génétique humaine que les liens entre maladies familiales et mutations génétiques pouvaient être complexes (Feingold et Martinez, 1998). Plusieurs mutations dans un même gène (comme c'est le cas pour la mucoviscidose), ou dans des gènes différents peuvent causer la même maladie (comme c'est le cas pour la rétinite pigmentaire). Une même mutation peut causer une forme plus ou moins grave de maladie selon les personnes, voire être silencieuse (c'est-à-dire que les personnes portant ces mutations ne sont pas toutes atteintes pour autant). Les professionnels sont donc amenés à comparer et trianguler les informations cliniques, familiales et génétiques pour identifier leurs éventuelles convergences et divergences (Star, 1986). Lorsque les données ne sont pas totalement congruentes, ils doivent faire des choix et établir des hiérarchies. Ils réalisent ainsi un travail que l'historien Peter Keating et le sociologue Alberto Cambrosio ont qualifié de travail d'alignement entre la clinique et la biologie, dans leur analyse sociohistorique de l'intégration des données immuno-histochimiques au diagnostic des leucémies (2012).

Ce travail d'alignement est au cœur de la construction de la robustesse des prédictions génétiques. Si un fœtus, qui ne présente pas de signes cliniques observables à l'échographie, est porteur d'une mutation génétique dont la pénétrance est incomplète (tous les porteurs ne sont pas malades), la prédiction est incertaine et rend difficile la décision de proposer une interruption médicale de grossesse. Si d'autres individus vivants de la famille présentent cette mutation et sont malades, alors la prédiction selon laquelle l'enfant à naître sera lui aussi cliniquement atteint devient plus fiable, plus solide. C'est

bien la conjugaison de données cliniques, familiales et génétiques qui produit une image plausible de la santé future de l'enfant à naître et facilite la prise de décision, et non le seul test moléculaire.

Le cas de l'oncogénétique

Considérons maintenant le secteur particulier de la génétique clinique portant sur les déterminants génétiques héréditaires des cancers : l'oncogénétique. Nous nous intéressons plus précisément ici aux cancers du sein et de l'ovaire. Dans 5 à 10 % des cas, ces cancers sont considérés comme familiaux (Eisinger et al., 1998). Une certaine récurrence intrafamiliale de la maladie est observée, sans que cette dernière ne présente de caractéristiques cliniques spécifiques. Au milieu des années 1990, deux gènes — *BRCA1* et *BRCA2* — ont été identifiés. Dans une partie de ces familles à forte concentration de la maladie, la plupart des personnes atteintes présentaient une mutation dans un de ces gènes. Le suivi de ces familles dans le temps long a permis par la suite de montrer que les apparentés non malades présentant la mutation identifiée chez leurs apparentés malades avaient une probabilité de développer un cancer du sein ou de l'ovaire au cours de leur vie, qui pouvait atteindre 70 % à l'âge de 70 ans pour le sein et 45 % pour l'ovaire, soit près de dix fois les risques connus en population générale (Stoppa-Lyonnet et Jeanpierre, 2004). Jusqu'aux premières autorisations de mise sur le marché de traitements conditionnés à l'identification de mutations BRCA dans les tumeurs (la première a été délivrée en Europe en décembre 2014 à l'olaparib), l'identification de ces mutations n'avait pas de conséquence sur la prise en charge de la maladie elle-même. Elle en avait en revanche sur le suivi préventif des femmes porteuses de mutation – risque de récurrence ou de premier cancer. Peu de temps après l'identification des premières mutations BRCA, les médecins impliqués dans cette oncogénétique naissante, ont adopté des recommandations de bonnes pratiques des tests : « *l'incertitude est la marque distinctive de la génétique du cancer* » (Eisinger et al, 1998). Le texte signale ainsi que l'incertitude se retrouve au niveau familial (« *votre mère a 70 % de risque d'être porteuse d'une mutation délétère* »), individuel (« *vous avez 50 % de chance de l'avoir héritée* »), sur la pénétrance des mutations (« *avec cette mutation, vous avez 60 % de chance de développer un cancer du sein* »), la possibilité de guérir le cancer (« *le cancer du sein se guérit dans 60 % des cas* ») et sur l'efficacité des soins préventifs (« *les mammographies régulières réduisent la mortalité de 30 %* »). Ce cadre de recommandation précise les conditions dans lesquelles la possibilité d'un test génétique doit être discutée, celles dans lesquelles il peut être proposé et celles qui doivent entourer le suivi. Il insiste ainsi sur l'importance des consultations de génétique pour informer les patientes avant les tests et sur l'importance d'équipes multidisciplinaires pour suivre les femmes après la réalisation du test. La prescription des tests est, elle, très encadrée. Seules les femmes ayant une histoire familiale de maladie jugée suffisamment importante sont éligibles aux tests. Cette condition fait même l'objet d'un chiffrage probabiliste. Il faut que la probabilité a priori de détecter une mutation soit évaluée à au moins 5 %. Les professionnels visent explicitement à limiter le nombre de tests dont le résultat sera négatif. Ils considèrent en effet que « *les effets sociaux*

¹ En France, l'interruption médicale de grossesse (IMG) est notamment réglementée par l'article L2231-1 du Code de santé publique, lequel la réserve aux pathologies fœtales d'une « particulière gravité » et « incurable[s] ». Les décisions de proposer une IMG sont prises lors de réunions dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), où siègent des médecins et professionnels de santé agréés.

et psychologiques de ces tests ne sont pas clairement établis », que « l'efficacité de ces tests dans la prise en charge des personnes à risque élevé de cancer n'est pas établie », et que la faible prévalence des mutations en population non ciblée produira « une valeur prédictive des tests très faible et constituera un gâchis de ressources ».

Pour les femmes asymptomatiques et porteuses de mutation, les stratégies de prévention insistent sur différents éléments et notamment la réalisation de mammographies annuelles pour identifier d'éventuelles tumeurs du sein précoces. La possibilité de mastectomie préventive – que de nombreux professionnels qualifient de mutilation – est envisagée mais très largement déconseillée en dehors d'un contexte médical bien identifié. De même, l'ovariectomie n'est pas recommandée pour les femmes âgées de moins de 35 ans ou 40 ans (femmes sans enfants) (Eisinger 1998).

Ainsi, la perception des incertitudes a conduit les professionnels, en France, à produire un cadre de régulation dans lequel (1) les prescriptions de tests génétiques sont limitées et fortement conditionnées aux informations cliniques et à l'histoire familiale et (2) les interventions préventives sont principalement observationnelles pour le cancer du sein, et encadrées strictement pour ce qui est de la chirurgie prophylactique.

Comme l'a bien décrit la sociologue Pascale Bourret (2005), la construction de ce cadre de pratiques a été rendu possible par un investissement important des oncogénéticiens dès le début des années 1990. Ce travail pour organiser la régulation professionnelle des tests génétiques et la déployer sur tout le territoire français s'est en effet imposé comme la condition de possibilité de l'inscription de cette nouvelle forme d'activité clinique, dans le paysage clinique. Il a été mené au sein de collectifs regroupant des cliniciens et des biologistes, organisés localement ou nationalement. Au niveau local, le travail s'est déployé au sein d'équipes multidisciplinaires permettant de mobiliser les ressources scientifiques et cliniques requises pour faire face à la complexité des situations cliniques individuelles. Au niveau national, la constitution du Groupe Génétique et Cancer (GGC), réseau collaboratif regroupant la très grande majorité des cliniciens et biologistes impliqués dans la génétique du cancer du sein, a permis de structurer des projets de recherches à l'échelle du pays et d'inscrire les professionnels dans des consortiums internationaux. Le GGC a ainsi œuvré à la production des données (épidémiologiques, statistiques) et des modèles (d'évaluation des risques génétiques), précisant les mesures de risque requis pour décider de la prescription des tests et pour interpréter les résultats. Enfin, le GGC a joué un rôle central dans la production des normes de pratiques permettant le recours aux tests génétiques dans le contexte clinique.

L'encadrement et les modalités de recours aux tests génétiques *BRCA* n'ont pas suivi cette même trajectoire de régulation avant tout professionnelle, dans tous les pays où l'usage de ces tests s'est diffusé. Le sociologue Maurice Cassier et l'historien Jean-Paul Gaudillière (2001) ont ainsi montré qu'aux États-Unis, c'est un modèle de régulation dominé par le marché qui s'est imposé, à la faveur des brevets octroyés sur les gènes *BRCA1* et

BRCA2 par l'office des brevets américains (Cassier et Stoppa-Lyonnet 2005, 2015). La firme Myriad Genetics, propriétaire des brevets ou de licences exclusives a ainsi construit les conditions pour rendre effectif le monopole de réalisation des tests, garanti par les brevets. En déployant des moyens juridiques inédits, l'entreprise a contraint les hôpitaux et autres laboratoires du pays à arrêter de réaliser les tests. Myriad Genetics est alors devenu le seul opérateur des tests sur tout le territoire national. La réalisation des tests génétiques s'est ainsi largement autonomisée du contrôle par les professionnels cliniciens. Alors que dans le cadre français, la fiabilité technique (les tests identifient-ils correctement les mutations présentes ? un résultat négatif garantit-il l'absence effective de mutations ?) et l'utilité clinique (ces tests permettent-ils d'améliorer la prise en charge des patients ou la prévention ?) se sont imposées comme des critères centraux dans les choix faits par les professionnels pour réguler leurs usages des tests, la régulation américaine s'est, elle, structurée avec d'autres priorités. Dans un contexte de marché, la possibilité de garantir l'accès aux tests à tous et de respecter l'autonomie des patients, ont constitué les valeurs pivot. En conséquence, les liens entre la réalisation des tests et la prise en charge clinique des patients, se sont retrouvés largement distendus.

Ce contexte et les évolutions concomitantes des technologies de séquençage du génome ont produit une diffusion beaucoup plus large des tests aux États-Unis. En 2019, la Food and Drug Administration (FDA), a même délivré à la société californienne *23andMe* l'autorisation d'inclure la recherche de trois mutations dans les gènes *BRCA*, dans les services qu'elle propose directement aux consommateurs. Cette décision entérine la possibilité de réaliser les tests sans l'entremise de cliniciens prescripteurs et de critères cliniques, épidémiologiques et familiaux. Le test génétique devient un examen autonome, dont la qualité et la fiabilité peuvent désormais reposer sur la seule recherche d'altérations moléculaires. Il permet un cadre d'usage des tests très différent de celui développé en France par les professionnels.

L'accumulation d'études scientifiques et cliniques au cours des 20 dernières années a accompagné ces évolutions. En 2012, la généticienne Marie-Claire King, pionnière de l'oncogénétique, dont les travaux ont été décisifs pour l'identification du gène *BRCA1*, a ainsi publié dans les *Proceedings of the National Academy of Science* (PNAS) une étude menée avec des collègues israéliens qui a fait grand bruit (Gabai-Kapara, et al 2012). Dans cet article, les auteurs s'intéressent aux trois mutations dont la recherche est aujourd'hui autorisée par la FDA, connues pour être plus fréquentes dans les populations juives ashkénazes. Ils y proposent une mesure du risque de cancer du sein et de l'ovaire chez des femmes porteuses de ces mutations et choisies de façon largement aléatoire dans la population générale. Ils avancent que le risque de ces femmes serait similaire à celui des femmes présentant une mutation et une histoire familiale de maladie. Les auteurs en appellent en conséquence à généraliser le dépistage de ces mutations à toutes les femmes, sans critère d'histoire familiale. Ne pas le faire constituerait même une perte de chance pour les femmes sans histoire familiale de maladie (parce qu'ayant par exemple peu d'apparentées vivantes ou connues). Dans la population de cette étude, la

fréquence cumulée des trois mutations recherchées s'élève à 2,17 %. Autrement dit, la probabilité a priori de détecter une mutation est assez proche des 5 % choisis par les généticiens cliniciens français pour prescrire un test et limiter le nombre de tests aux résultats négatifs (Eisinger et al, 1998). La fréquence de ces mutations est en revanche beaucoup plus faible dans la population générale américaine ou européenne.

Mais un autre mouvement est venu contrebalancer ces fréquences trop faibles et a permis de dégager un nouveau fondement à la généralisation des tests : l'élargissement du panel de mutations recherchées dans les gènes *BRCA* et dans d'autres gènes. Cet élargissement a en effet été rendu financièrement moins coûteux et pratiquement plus aisé, à la faveur de plusieurs événements : les évolutions technologiques du séquençage, la levée du monopole de Myriad Genetics par la décision de la Cour Suprême américaine d'annuler ses brevets en 2013, et la réorganisation du paysage de l'industrie du test qui s'en est suivie. Cet élargissement a eu un effet mécanique. En recherchant un nombre bien plus élevé de mutations différentes, on en a trouvé chez plus de femmes. Mais, il a également produit de nouvelles formes d'incertitudes.

En mars 2016, le *New York Times* relate ainsi l'histoire de Angie Watts, qui après la détection d'une tumeur au sein se voit prescrire un test *BRCA* (Kolata, 2016). Alors que l'oncologue qui la prend en charge l'encourage, sur la base des résultats du test, à choisir une mastectomie bilatérale plutôt qu'une radiothérapie, la patiente reçoit un avis contraire d'un généticien clinicien. Pour ce dernier, rien ne permet de dire que le variant génétique identifié prédit un risque de récurrence important. Une réunion de concertation entre médecins ne permet pas de dégager un consensus, et le choix final est laissé à la patiente. La journaliste note ainsi que « *ce qui semble n'être qu'un simple test peut produire des informations inquiétantes pour les patients sans qu'un choix de traitement ne s'impose* ». Le variant en question fait partie de la catégorie des VOUS, *variants of unknown significance* (variant de signification inconnue), pour lesquels les données moléculaires, cliniques et épidémiologiques disponibles ne permettent ni de démontrer une augmentation du risque de la maladie, ni d'éliminer fermement la possibilité d'un effet. Cette catégorie est loin d'être négligeable, et représente aujourd'hui près de 50 % des mutations décrites dans le gène *BRCA1*. Une enquête publiée en 2017 sur un échantillon de 2500 femmes américaines atteintes de cancer du sein rapporte que 30 % d'entre elles ont fait un test génétique. Dans 9 % des cas, le test a identifié un VOUS (versus 7 % de mutations connues comme pathogènes). La moitié de ces patientes avec VOUS ont subi une double mastectomie (Kurian et al, 2017). La situation d'Angie Watts n'a donc rien d'exceptionnel.

Cette montée en puissance des VOUS apparaît ainsi comme un nouveau symptôme de la fragilité de tests génétiques, réduits à leur dimension moléculaire et détachés d'autres formes de savoirs (cliniques, épidémiologiques et familiaux). Leur apparition sur des scènes médiatiques témoigne en outre d'une visibilité nouvelle de cette fragilité. Faute d'être contrôlée par le travail de professionnels, la fiabilité des tests dévoile publiquement son inconstance pour fonder des décisions aussi lourdes

qu'une mastectomie bilatérale.

Cette situation a conduit les professionnels, soutenus par des institutions de recherche et des acteurs privés du secteur, à investir massivement dans la structuration de grandes bases de données internationales (voir les projets *The Global Alliance For Genomics and Health* ou le *BRCA Challenge*). L'ambition de ces initiatives transnationales est de réduire ces incertitudes par le partage de données génétiques individuelles, associées à d'autres données, notamment cliniques. Ces initiatives peuvent ainsi être interprétées comme des tentatives pour ré-encadrer les données moléculaires dans un réseau d'informations complémentaires, de façon à préciser leur portée et encadrer le travail clinique. Ce faisant, elles inaugurent une nouvelle forme de travail autour des données moléculaires pour pouvoir les partager, les protéger, les rendre comparables et les interpréter. Ce travail passe notamment par la standardisation de données cliniques, collectées en contexte de soin et non plus de recherche, une tâche particulièrement complexe tant l'hétérogénéité des pratiques cliniques nationales est forte (Delvecchio Good, 1995). Il ne repose plus sur les efforts d'une communauté de taille limitée, partageant des normes professionnelles communes, comme nous l'avons décrit dans l'historique du cas français. Il convoque au contraire des acteurs plus nombreux et plus divers (cliniciens, biologistes, bioinformaticiens, curateurs des bases, juristes...), et mêle des logiques professionnelles, institutionnelles et marchandes. L'investissement social pour domestiquer les données génétiques prend ainsi des proportions totalement inédites. Il ne manque pas de déplacer lourdement la balance entre l'utilité clinique et les coûts globalisés de ces tests, ni d'éloigner encore un peu la réalité de l'image de technologies intrinsèquement fiables.

Enfin, si le contexte réglementaire américain a rendu possible ces évolutions des formes du travail autour des tests génétiques, leurs effets se font aujourd'hui sentir bien au-delà des frontières de ce seul pays. Les dimensions transnationales des recherches menées et des initiatives de partage des données, les enjeux économiques du déploiement mondial des marchés de tests génétiques, et les politiques nationales volontaristes en matière de déploiement de la génomique (Bourgain, 2018) contribuent à leur diffusion, notamment en France.

Conclusion

La production de prédictions fiables à partir de tests génétiques en contexte clinique requiert un travail important. Qu'il s'agisse de génétique clinique des maladies rares ou d'oncogénétique, ce travail ne se réduit pas à la seule production d'informations moléculaires robustes. En France, le contexte législatif et réglementaire a historiquement favorisé et protégé la production de ce travail au sein de communautés de professionnels spécialisés, mêlant des compétences complémentaires (cliniques, biologiques, statistiques), et organisées pour couvrir les besoins sur le territoire. Très prenantes en temps humain – consultations de génétique, collectifs nationaux pour produire les savoirs et édicter des recommandations de bonnes pratiques, collectifs locaux pour prendre des décisions cliniques –, les pratiques de ces communautés professionnelles sont aujourd'hui fragilisées par les multiples pressions à la diffusion massive des tests. Aux yeux des cercles non experts, ce

travail intense est peu perceptible. Les tests étant alors appréhendés comme de simples examens biologiques, autonomes, leurs coûts réels sont minorés. Tout juste la dimension d'accompagnement des patients de ce travail est-elle prise en compte.

Comme nous l'avons discuté avec l'exemple de l'oncogénétique, ce coût humain ne disparaît pas totalement. Il se transforme. De nouvelles formes de travail sont aujourd'hui requises autour des données. Elles impliquent des acteurs plus divers, se déploient à une échelle plus vaste, en partie internationale, et dépassent les communautés professionnelles historiques. Elles sont aussi plus éloignées des consultations médicales, et font une place bien plus large aux acteurs privés marchands. Si l'objectif de prise en charge médicale reste central, la transversalité du travail autour des données génétiques mêle d'autres enjeux, qui ont trait notamment à la reproduction, à la recherche des origines ou encore à des usages parfois qualifiés de « récréatifs ».

Ces déplacements posent des questions importantes. En France, la production de tests fiables par le contrôle des professionnels cliniciens et biologistes s'est organisée autour de l'évaluation de l'utilité clinique. Il s'agissait de maximiser les retombées en matière de santé et de prévention, et pour cela de réfléchir à la fois en termes de balance bénéfices/risques individuels mais aussi en termes de ratio coûts / bénéfices globalisés à l'échelle sociale. Comment aujourd'hui assurer le contrôle de ces équilibres, cruciaux dans un pays où la santé relève d'un régime de solidarité nationale ? Qui peut incarner ce souci ? Comment et à l'aune de quoi évaluer les efforts requis pour construire cette fiabilité de l'information génétique et ses pertinences ? Comment tenir compte de la montée en puissance des logiques marchandes ? Ces questions sont éminemment politiques.

RÉFÉRENCES

Bourgain C. et Darlu P. (2013) ADN superstar ou superflic ? Les citoyens face à une molécule envahissante. Le Seuil

Bourgain (2019). Nouveaux usages de l'ADN en matière pénale : promesses, savoirs et pratiques. Cahiers Droit, Sciences et Technologies. 9 : 83-93

Bourgain (2018). De la génétique clinique à la médecine génomique. Enjeux d'une « démocratisation » de l'accès aux technologies génomiques en contexte de soin.8 :15-29 Cahiers Droit, Sciences et Technologies.

Bourret P. (2005). "BRCA Patients and clinical collectives: new configurations of action in cancer genetics practices". Social Studies of Science. 35:41-68

Bourret, P. and Rabeharisoa, V. (2008) "Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique", Sciences Sociales et Santé, 26, 33-66.

Brown, N. 2003. "Hope against Hype – Accountability in Biopasts, Presents and Futures". Science Studies 16:3-21

Cassier M., Gaudillière J.P. (2001) "Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein". Sciences sociales et santé. 18 :29-51

Cassier M. et Stoppa-Lyonnet D. (2005) "L'opposition contre les brevets de Myriad Genetics et leur révocation totale ou partielle en Europe : Premiers enseignements". Médecine Sciences 21: 658-62

Cassier M. et Stoppa-Lyonnet D. (2015) "La Cour suprême libère les gènes. Justifications économiques et juridiques – Impacts sur l'innovation et l'offre de santé". Médecine Sciences. 31 : 209-213

Delvecchio Good, M.J. (1995). "Cultural Studies of Biomedicine: An Agenda for Research." Social Science Medicine 41:461-73

Eisinger F. et al. (1998) 'Recommendations for Medical Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: The French National Ad Hoc Committee', Annals of Oncology 9: 939-50

Feingold et Martinez (1998). "Hérédité monogénique". In Principes de génétique humaine Ed. Feingold, Fellous et Solignac. Hermann.

Gabai-Kapara, et al. (2012). "Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due BRCA1 and BRCA2". PNAS. 39: 14205-14210

Hedgcock, A. (2004). The Politics of Personalised Medicine. Pharmacogenetics in the Clinic. Cambridge University Press

Joly PB (2015) "Le régime des promesses technoscientifiques". Dans Sciences et technologies émergentes : pourquoi tant de promesses ? Ed. Hermann, Editeurs des Sciences et des Arts.

Kohler, 1994. Lords of the fly. Drosophila genetics and the experimental life. Univ. Chicago Press.

Kolata G. (2016). "When Gene Tests for Breast Cancer Reveal Grim Data but No Guidance". New York Times. March 11.

Kurian et al. 2017. "Gaps in Incorporating Germline Genetic Testing Into Treatment Decision-Making for Early-Stage Breast Cancer". Journal of Clinical Oncology. 35: 2232

Löwy I (2017). Imperfect pregnancies, a history of birth defects and prenatal diagnosis. Johns Hopkins University Press

Navon (2011). "Genomic designation: How genetics can delineate new, phenotypically diffuse medical categories". Social Studies of Science. 41:203-226

Paul D. et Brosco J. P. (2013) The PKU paradox. Johns Hopkins University Press

Star S. L. (1986). "Triangulating clinical and basic research: British Localizationists, 1870-1906". History of Science. 24:29-48

Stoppa-Lyonnet D. et Jeanpierre M. (2004). "BRCA1 : de l'identification du gène à l'estimation des risques tumoraux". Médecine/Sciences 20 :262-263

Thomas F. et Bonneuil C. (2009). Gènes, pouvoirs et profits. Editions Quae

Épigénétique : nous sommes plus que la séquence de nos gènes

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Corpet Armelle*

* Ph.D., Maître de Conférences Universitaire, Institut NeuroMyoGène, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Lyon, France

RÉSUMÉ

Au cœur de chacune de nos cellules se trouve l'ADN qui est le porteur de notre information génétique. Cet ADN s'enroule autour de protéines histones pour former une structure nucléoprotéique, la chromatine, qui permet la compaction de l'ADN dans le noyau. Dans cette revue, nous verrons en quoi la chromatine n'est pas inerte mais est au contraire une structure dynamique, porteuse d'une information épigénétique qui permet la modulation de l'expression des gènes participant ainsi à définir l'identité cellulaire. Nous étudierons en quoi l'environnement cellulaire et extra-cellulaire peut influencer les modifications épigénétiques et par conséquent potentiellement altérer le phénotype cellulaire. Enfin, nous discuterons de l'héritabilité des marques épigénétiques à travers les divisions cellulaires méiotiques, soulevant la question d'une transmission à travers les générations de certaines caractéristiques acquises.

MOTS-CLÉS : épigénétique ; identité ; hérédité ; environnement.

Introduction

Qu'est-ce qui définit notre identité ? Cette interrogation anime l'Homme depuis des siècles et peut être abordée sous différents points de vue, de la philosophie à la sociologie en passant par l'évolution et la génétique. Cette question peut également être considérée à différentes échelles, en allant de l'organisme dans sa globalité à l'échelle tissulaire, cellulaire ou moléculaire. Dans cette revue, je vais tenter d'éclairer ce qui définit l'identité des cellules en me focalisant sur le domaine de la génétique et en mettant en lumière les apports d'une nouvelle discipline, l'épigénétique. En utilisant l'organisme humain comme modèle, je montrerai en quoi ces deux disciplines, la génétique et l'épigénétique, auxquelles s'ajoute une composante environnementale, sont complémentaires et essentielles pour définir notre phénotype à l'échelle cellulaire, c'est à dire l'ensemble des caractéristiques visibles, qualifiables ou quantifiables, qui décrivent nos cellules et donc leur identité. Je discuterai également de l'héritabilité

des marques épigénétiques à travers les générations, un point hautement débattu et très en vogue auprès du grand public à l'heure actuelle en raison des implications biomédicales potentielles.

I. Les marques épigénétiques contribuent à définir l'identité cellulaire

Nous sommes tous issus d'une cellule unique, la cellule-œuf issue de l'union d'un ovule et d'un spermatozoïde lors de la fécondation. Et pourtant, à l'âge adulte, notre corps est composé d'environ 30 000 milliards de cellules (Bianconi et al., 2013; Sender et al., 2016), qui constituent les unités biologiques structurales et fonctionnelles spécialisées de nos tissus. Parmi les 200 types cellulaires différents présents dans le corps humain, on trouve par exemple les neurones, spécialisés dans la transmission d'informations de par leurs prolongements particuliers ou alors les cellules musculaires aux propriétés contractiles qui vont permettre aux muscles d'exécuter

des mouvements. Nos cellules possèdent toutes le même patrimoine génétique qui a été reçu pour moitié de notre père et pour moitié de notre mère lors de la fécondation puis qui a été copié et transmis fidèlement à travers les divisions cellulaires mitotiques au cours du développement. Ce patrimoine génétique est présent au sein du noyau de nos cellules sous forme d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), dont la séquence ordonnée des bases (adénine, cytosine, guanine et thymine : A, C, G et T) est le support essentiel de notre information génétique. Historiquement, la génétique, fondée par Gregor Mendel à la fin du 19^{ème} siècle, est la science qui étudie la transmission des caractères et de l'information génétique. C'est l'ADN reçu de nos parents qui explique la transmission de certaines caractéristiques visibles à l'échelle de l'organisme, comme la couleur de nos yeux par exemple. L'ensemble de l'ADN constitue le génome qui définit notre identité du point de vue génétique. A l'échelle moléculaire, la génétique s'intéresse à l'expression de l'information génétique : ce sont les gènes portés par l'ADN qui contiennent les instructions autorisant la transcription d'un ARN, copie simple-brin de l'ADN qui sera traduit pour permettre la synthèse de protéines spécialisées, acteurs moléculaires essentiels des cellules (Crick, 1970).

L'ère de la génétique a culminée en 2001 avec l'achèvement quasi-complet du séquençage du génome humain constitué de 3 milliards de paires de bases (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001). Pourtant, il apparaît que la connaissance de l'ADN seul ne suffit pas à expliquer comment nos gènes fonctionnent et définissent l'identité de nos cellules. Comment expliquer que nos cellules possédant le même patrimoine génétique présentent des caractéristiques phénotypiques pourtant si différentes ? Il est désormais admis que *l'identité cellulaire est le résultat de l'expression d'une combinaison spécifique de gènes pour chaque type cellulaire*. Chaque cellule n'exprime que quelques milliers de gènes sur les 20 000 gènes environ du génome humain. La question revient donc à comprendre comment les cellules spécifient le niveau de lecture de l'information génétique, c'est à dire comment l'expression des gènes est régulée dans l'espace et dans le temps pour déterminer l'identité cellulaire et son héritabilité. Ce patron d'expression spatial et temporel des gènes doit tout d'abord être établi puis maintenu au cours des divisions cellulaires, deux processus connectés mais distincts.

1.1) De l'établissement au maintien des marques épigénétiques au cours du développement embryonnaire : les différentes définitions de l'épigénétique

La cellule-œuf est totipotente, c'est à dire qu'elle peut engendrer tous les types cellulaires du corps humain par un processus appelé différenciation cellulaire. L'établissement des différents types cellulaires au cours du développement dépend en grande partie de la liaison coordonnée de centaines de facteurs de transcription qui se lient spécifiquement à certaines séquences d'ADN pour activer ou réprimer les gènes de certaines lignées cellulaires (Peter and Davidson, 2011). Cette phase d'établissement du patron d'expression des gènes se rapproche de la première définition du mot épigénétique

qui a été donnée par Conrad Waddington en 1942 : il propose le terme épigénétique pour étudier la spécialisation des cellules au cours du développement et définit l'épigénétique comme l'étude des mécanismes par lesquels le génotype engendre le phénotype au cours du développement (Deichmann, 2016; Waddington, 1942).

Waddington veut ainsi réconcilier le domaine de la génétique et celui de l'embryologie (appelée biologie du développement actuellement). Il s'appuie sur la théorie de l'épigénèse développée par Aristote, qui stipule que l'organisme se construit progressivement au cours du développement embryonnaire. Cette théorie s'oppose fortement au 18^{ème} siècle à la théorie de la préformation qui propose que les structures adultes sont déjà pré-existantes dans la cellule-œuf. Ainsi le terme épigénétique de Waddington rassemble les mots épigénèse et génétique pour mettre en lumière le rôle des gènes joué au cours du développement embryonnaire et comment en étant progressivement 'allumés' ou 'éteints', ces gènes contribuent à la réalisation progressive d'un organisme ayant une organisation bien définie, avec des phénotypes cellulaires distincts. Les mécanismes épigénétiques ainsi énoncés concernent donc la différenciation cellulaire au cours du développement embryonnaire et sont conservés à travers les divisions cellulaires (mitoses). Une révolution conceptuelle a lieu au cours des années 1960-1980s. Cette révolution s'appuie sur des données expérimentales montrant que des cellules différenciées en culture engendrent des cellules présentant le même phénotype après division cellulaire. Les cellules filles héritent donc non seulement de l'ADN de leur cellule-mère, mais aussi de son état d'activité : les gènes actifs le restent et les gènes éteints dans la cellule maternelle sont gardés inactifs dans la cellule-fille. La découverte des acteurs moléculaires non spécifiques de la séquence d'ADN (cf I.2) qui permettent de garder en mémoire l'activité transcriptionnelle de la cellule à travers les divisions cellulaires (phase de maintien) ouvre alors sur une deuxième définition plus moléculaire de l'épigénétique introduite par Riggs et Holliday (puis modifiée par d'autres) (Allis and Jenuwein, 2016; Bird, 2007; Cavalli and Heard, 2019; Deichmann, 2016; Holliday, 1986; Morange, 2005; Riggs et al., 1996). L'épigénétique est alors définie comme l'étude des mécanismes moléculaires qui permettent de changer, de manière héritable, l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN. Les mécanismes épigénétiques permettent ainsi de stabiliser le programme d'expression des gènes établi au cours du développement et de conserver en mémoire l'identité cellulaire (Allis and Jenuwein, 2016).

Cependant, alors que ces deux premières définitions impliquaient nécessairement une héritabilité mitotique de l'état d'activité des gènes (phase de maintien du patron d'expression des gènes dans les cellules à travers les divisions cellulaires), par extension, la définition moléculaire de l'épigénétique s'est élargie pour considérer toutes les molécules connues participant à la régulation épigénétique des gènes, même dans un contexte où on ne considère pas leur fonction dans le maintien de la mémoire cellulaire (Cavalli and Heard, 2019). Alors que cette notion d'héritabilité des marques et molécules épigénétiques à travers les divisions cellulaires fait toujours débat actuellement, il paraît intéressant

de conserver cette troisième définition plus large qui reflète mieux pour les non-spécialistes le vaste domaine de l'épigénétique : « l'épigénétique est l'étude des molécules et mécanismes qui peuvent perpétuer des états alternatifs d'activité des gènes dans le contexte d'une même séquence d'ADN » (Cavalli and Heard, 2019). Cette définition peut donc s'appliquer en l'absence de division cellulaire dans des cellules post-mitotiques comme les neurones par exemple, et se rapproche d'un sens où épigénétique = épi + génétique avec « epi » qui signifie « au-dessus ». L'épigénétique est une couche d'information moléculaire qui se superpose à la séquence d'ADN permettant au génome de fonctionner de manière différentielle dans différents types cellulaires et ainsi de définir l'identité cellulaire (Greally, 2018).

1.2) Les marques épigénétiques au niveau moléculaire

Mais alors quelles sont les marques épigénétiques qui permettent d'établir et de maintenir un patron spécifique d'expression des gènes dans chaque type cellulaire ? Il faut tout d'abord rappeler au niveau moléculaire l'organisation de l'ADN dans le noyau. L'ADN s'enroule autour de protéines spécialisées, les histones, pour former une structure complexe et répétée appelée chromatine dont l'unité de base est appelée le nucléosome (Kornberg, 1974). Cette organisation permet non seulement la compaction d'environ 2 mètres d'ADN dans un noyau de quelques micromètres de diamètre mais est également la principale source d'information épigénétique qui joue un rôle essentiel pour moduler l'accès à l'information génétique et pour préserver les états d'expression des gènes au fil des divisions cellulaires.

Un premier niveau de régulation concerne la chromatine elle-même : elle peut être modifiée au niveau de l'ADN ou au niveau des histones. La méthylation de l'ADN consiste en l'ajout covalent d'un groupement méthyle sur une base cytosine de l'ADN. Lorsqu'elle se produit sur les séquences promotrices des gènes, il y a généralement une répression de l'expression des gènes (Jones, 2012). Les histones peuvent également être modifiées avec de nombreux groupements chimiques différents tels que l'acétylation, la méthylation ou la phosphorylation déposés par des protéines « écrivains » (« writers »). Ces modifications peuvent directement altérer l'enroulement de l'ADN autour des histones, ou alors permettre le recrutement de protéines dites « lectrices » (« readers ») qui reconnaissent les marques portées par les histones et qui influencent la structure locale de la chromatine. Ces modifications d'histones ou l'incorporation d'histones légèrement différentes (variants d'histones) peuvent favoriser ('allumer') ou au contraire bloquer ('éteindre') l'expression des gènes (Bannister and Kouzarides, 2011; Henikoff and Smith, 2015). Par exemple, lorsque les modifications favorisent la compaction de la chromatine, les gènes sous-jacents sont moins accessibles à la machinerie de transcription et le recrutement des facteurs de transcription est inhibé ce qui mène à l'extinction des gènes (Allis and Jenuwein, 2016). Toutes ces modifications constituent autant de marques épigénétiques regroupées sous le terme d'épigénome. Ces modifications sont réversibles et peuvent être effacées par des protéines dites « effaceurs »

(« erasers ») (Figure 1A). De plus, le repliement en 3D de l'ADN au sein du noyau ainsi que la présence d'ARN non-codants ajoute un niveau de régulation supplémentaire dans l'expression du génome (Allis and Jenuwein, 2016).

Ainsi, si l'on considère l'ADN comme une feuille de papier présente dans chacune de nos cellules, cet ADN est replié de façon variée dans les différents types cellulaires pour permettre de réguler l'accessibilité des différents gènes cellulaires : certains sont situés dans des zones peu condensées de la chromatine appelées euchromatine et sont actifs, quand d'autres sont situés dans des zones de chromatine très condensée appelée hétérochromatine et sont alors silencieux (Heitz, 1928). Cette illustration de l'épigénétique par l'art de l'origami met en exergue deux propriétés fondamentales des marques épigénétiques : à partir d'une même séquence d'ADN, on peut définir plusieurs identités cellulaires en « repliant » l'ADN de façon différente grâce à l'ensemble des marques épigénétiques qui définissent des zones plus ou moins condensées de la chromatine (Figure 1B). Ainsi, la cellule est définie à la fois de par le potentiel codant de son génome (les gènes qui vont dicter la couleur de l'œil ou de la peau par exemple) mais aussi de par son épigénome qui définit le patron d'expression des gènes et donc son identité (un mélanocyte). Pour un même génome (feuille de papier), on peut avoir plusieurs épigénomes (origamis). De plus, la deuxième propriété fondamentale des marques épigénétiques est qu'elles sont réversibles. Tel l'origami qui peut être déplié, les marques épigénétiques peuvent être effacées (on parle de reprogrammation) pour permettre de retourner à un état indifférencié. Cette reprogrammation peut être normale lors du développement des gamètes (effacement des marques présentes dans les cellules somatiques pour permettre le développement d'un nouvel individu à partir d'une cellule-œuf) (cf III.1), ou alors induite. La découverte d'un cocktail de 4 facteurs de transcription permettant de reprogrammer des cellules adultes en cellules souches pluripotentes induites par Yamanaka (Takahashi and Yamanaka, 2006; Yamanaka and Blau, 2010) a ouvert une voie excitante pour la modélisation de maladies *in vitro* et pour les thérapies cellulaires en médecine (pour revue (Bellin et al., 2012)).

Ainsi, au sein de la cellule-œuf, l'information génétique transmise par les gamètes va permettre l'exécution d'un programme développemental d'activation des gènes puis le patron d'expression des gènes sera conservé en mémoire grâce aux marques épigénétiques établies au cours du développement embryonnaire, et qui seront perpétuées même en l'absence du stimulus inducteur. Ces marques épigénétiques sont transmises de façon fidèle aux cellules-filles grâce à un ensemble de complexes protéiques épigénétiques qui maintiennent les modifications d'histones et de l'ADN au cours des divisions cellulaires. Les processus impliqués très complexes font l'objet de recherches intenses à l'heure actuelle et ne seront pas discutés dans cette revue (pour revue (Alabert and Groth, 2012)). Cependant, il apparaît clair qu'un ensemble de boucles de renforcement positives sont à l'œuvre au sein des cellules pour maintenir la mémoire de l'état chromatinien, assurant ainsi la stabilité de la mémoire cellulaire (Reinberg and Vales, 2018). Nos

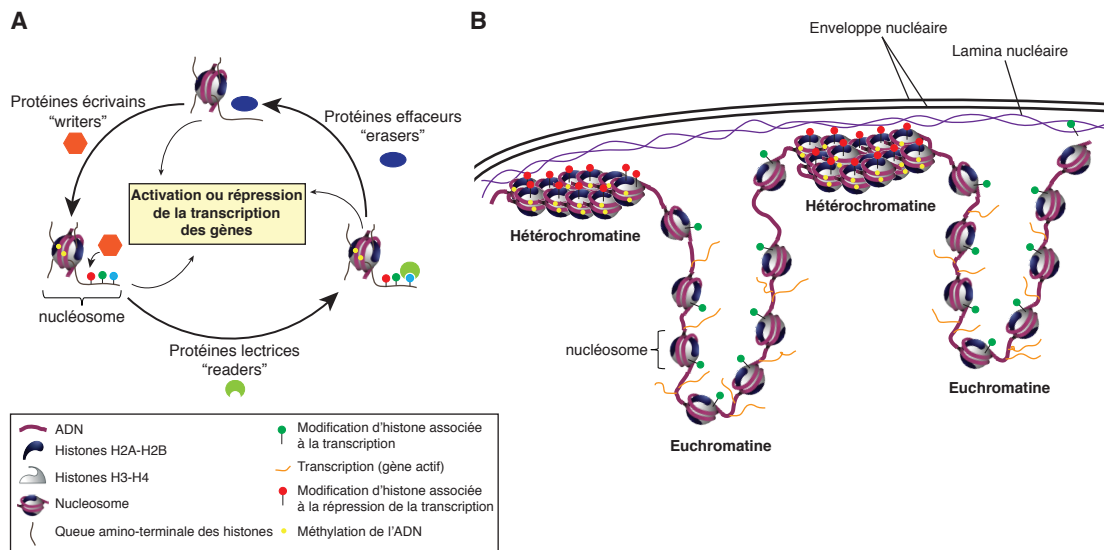


Figure 1 . A. Dynamique des marques épigénétiques. B. Les marques épigénétiques modulent l'expression des gènes.

A : L'ADN (violet) s'enroule autour des protéines histones pour former le nucléosome, l'unité de base de la chromatine. Des modifications (groupements chimiques) peuvent être déposées sur les queues amino-terminales des histones ou sur l'ADN par des protéines écrivains (« writers »). Ces marques épigénétiques peuvent être lues par des protéines lectrices (« readers ») ou effacées par des protéines effaceurs (« erasers »). L'ensemble des modifications épigénétiques et leur régulation contribuent à moduler de façon dynamique la transcription des gènes. Modifié d'après (Falkenberg and Johnstone, 2014).

B : Au sein du noyau, l'ADN peut être modifié par l'ajout d'un groupement méthyle (en jaune) sur une cytosine. Les histones sont également la cible de modifications post-traductionnelles par ajout de groupements chimiques (acétylation, méthylation). Ces marques peuvent favoriser la transcription des gènes (en vert) ou au contraire la réprimer (en rouge). La compaction plus importante des nucléosomes près de l'enveloppe nucléaire définit des zones d'hétérochromatine, principalement répressives, au contraire des zones d'euchromatine plus relâchées dans lesquelles les gènes sont actifs. Des changements environnementaux, le vieillissement cellulaire ou des mutations dans les gènes codant pour la machinerie épigénétique affectent la dynamique des marques épigénétiques, menant à une augmentation de l'expression stochastique des gènes et potentiellement à des maladies telles que le cancer. Modifié d'après (Feinberg, 2018)

cellules se divisent quotidiennement et il est heureux qu'elles gardent en mémoire leur identité : une cellule de peau qui se divise ne pas va subitement se transformer en neurone, ce qui assure l'homéostasie physiologique dans notre corps.

programme génétique inné en créant des mutations génétiques qui peuvent modifier le phénotype (Figure 2c). Une mutation du gène *White* induite par des radiations chez la *Drosophile* provoque l'apparition d'un œil blanc au lieu d'un œil rouge brique par exemple.

II. Quelle influence de l'environnement sur l'épigénétique ?

II.1) Quand et comment est-ce que l'environnement peut-il influencer les marques épigénétiques ?

Nous venons de voir dans cette première partie que l'identité cellulaire est le résultat d'une balance complexe entre génétique et épigénétique (Figure 2). Cet équilibre illustre les doubles contributions de l'inné et de l'acquis au phénotype cellulaire. La part de génétique, innée, va définir à l'échelle cellulaire quelles protéines pourront être fabriquées par les cellules (et donc la couleur de l'œil par exemple) (Figure 2a). Les marques épigénétiques acquises au cours du développement précoce participent à la définition du phénotype cellulaire (détermination d'une cellule pigmentaire de l'iris par exemple) (Figure 2b). Mais cette dichotomie doit être dépassée pour intégrer l'environnement dans un modèle plus complexe où les effets environnementaux interagissent avec la génétique et l'épigénétique pour enrichir la diversité des phénotypes cellulaires possibles (et expliquer les différences entre individus à l'échelle de l'organisme entier). L'environnement peut tout d'abord altérer le

Mais l'environnement peut aussi influencer directement l'établissement des marques épigénétiques (Figure 2d). Comment est-ce que cela peut se produire ? De façon intéressante, les enzymes de modifications (« writers ») qui déposent les marques épigénétiques sont dépendantes de la présence de co-facteurs tels que le groupement SAM (S-Adenosyl Methionine) pour la méthylation de l'ADN ou des histones, dont la disponibilité est le reflet du métabolisme cellulaire (pour revue (Berger and Sassone-Corsi, 2015)). Ainsi, des nourritures riches en groupements méthyles (acide folique ou vitamines B6 et B12) vont augmenter la disponibilité en facteur SAM et donc la possibilité de méthyler l'ADN ou les histones. L'environnement extérieur aux cellules influence donc leur métabolisme cellulaire ce qui impacte directement sur la dynamique d'établissement ou le maintien de l'épigénome. À l'inverse, des composés toxiques tels que le tabac ou le Bisphénol A (BPA) peuvent altérer le profil de méthylation de loci spécifiques de l'ADN entraînant par exemple l'extinction de gènes suppresseurs de tumeurs (pour revue (Feil and Fraga, 2012)). Le vieillissement cellulaire implique aussi un certain nombre de modifications épigénétiques globales au niveau de la chromatine, et des modifications du métabolisme cellulaire telles que la restriction calorique pourraient ralentir le vieillissement via un impact sur la

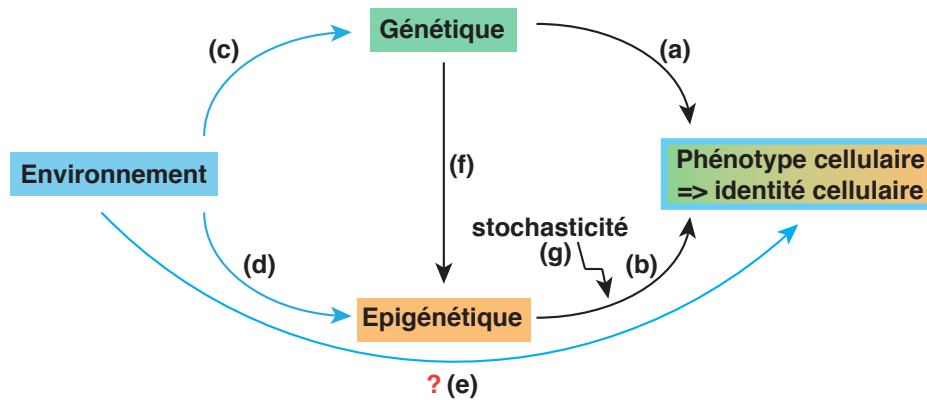


Figure 2 Le phénotype cellulaire est le résultat d'une balance complexe entre génétique, épigénétique et environnement.

(a) La part de génétique, innée, va définir à l'échelle cellulaire quelles protéines pourront être fabriquées par les cellules et donc en partie leur phénotype. (b) L'épigénétique vient moduler le programme d'expression des gènes dans les différents types cellulaires, participant à la réalisation du phénotype cellulaire. (c) Les mutations génétiques peuvent être induites par l'environnement (molécules chimiques, rayonnements UVs) : elles altèrent le programme inné et peuvent modifier le phénotype. (d) L'environnement peut aussi influencer l'établissement et le maintien des marques épigénétiques, notamment via une modification du métabolisme cellulaire qui impacte directement sur la disponibilité en co-facteurs pour les enzymes de modifications épigénétiques. (e) Est-ce que l'environnement peut influencer le phénotype cellulaire via l'épigénétique ? Il reste à démontrer le lien de causalité direct entre les modifications phénotypiques observées à l'échelle cellulaire(/organisme) et les effets environnementaux sur les marques épigénétiques. (f) L'établissement des marques épigénétiques peut aussi être influencée par la génétique : des polymorphismes ou des mutations génétiques peuvent altérer les enzymes de modifications épigénétiques et donc altérer le phénotype cellulaire. (g) Une certaine stochasticité entraîne un maintien plus ou moins fidèle des marques épigénétiques dans les cellules, et altère donc potentiellement leur identité.

dynamique de la chromatine (Berger and Sassone-Corsi, 2015). Ce que nous mangeons ou ce que nous respirons peut donc influencer l'expression de certains gènes dans l'organisme via des modifications épigénétiques mais il reste à prouver si ces effets sont directs ou indirects.

Quand est-ce que l'environnement peut-il modifier les marques épigénétiques et est-ce que cette influence a les mêmes impacts au cours du temps ? A partir d'études épidémiologiques chez l'homme, Barker formule l'hypothèse d'une origine développementale de la santé et des maladies appelée DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) (Barker, 1990; Gluckman et al., 2009). Cette hypothèse suggère que l'exposition à des facteurs environnementaux toxiques (produits chimiques, stress, infections etc) au cours de la vie fœtale intra-utérine ou lors du développement pendant les premières années de vie pourrait prédisposer un individu à développer certaines maladies une fois adulte. Ces deux fenêtres temporelles sont des fenêtres de susceptibilité importante pendant lesquelles sont établies les modifications épigénétiques. Ainsi une alimentation pauvre en acide folique pendant le développement fœtal aura un impact plus sévère sur l'établissement des marques de méthylation et donc potentiellement sur certaines maladies, qu'à l'âge adulte où les marques sont déjà établies. Chez l'homme, une étude rétrospective a étudié le niveau de méthylation du gène de croissance IGF2 chez des individus conçus pendant la grande famine hollandaise en 1944-45 comparé aux frères et sœurs nés en-dehors de la période de famine (Heijmans et al., 2008). Il a été observé une baisse de méthylation significative de ce gène chez les individus conçus pendant la famine (baisse observée chez les individus 60 ans après leur naissance), associée à des défauts métaboliques tels que le diabète, l'obésité ou des maladies cardiovasculaires. Cette étude démontre donc l'importance du développement précoce pour l'établissement des marques épigénétiques, mais d'une façon générale, il

reste cependant à établir de façon rigoureuse le lien de causalité entre les modifications épigénétiques observées et la modification des phénotypes chez les humains (cf II.2). Une étude a récemment montré qu'un manque de maternage de la mère sur ces souriceaux entraîne une baisse de méthylation de l'ADN (modification épigénétique), mais également une mobilisation d'éléments génétiques mobiles entraînant donc à la fois des modifications épigénétiques et génétiques chez les souriceaux suggérant que les facteurs environnementaux peuvent influencer les deux composantes génétiques et épigénétiques (Bedrosian et al., 2018) (Figure 2c et d).

II.2) Est-ce que l'environnement peut influencer les phénotypes via l'épigénétique ?

Nous avons vu que l'environnement peut altérer le patron des marques épigénétiques, mais est-ce que l'environnement peut influencer directement le phénotype cellulaire via l'épigénétique ? (Figure 2e). Chez l'homme, lorsque des changements sont observés suite à des modifications environnementales (Gluckman et al., 2009), il est difficile d'évaluer la part de causalité de la génétique et de l'épigénétique dans les modifications du phénotype car les individus analysés sont tous différents génétiquement et les expositions sont le plus souvent multifactorielles. L'utilisation de souris génétiquement identiques permet de s'affranchir de la variabilité génétique et a permis de démontrer que des effets environnementaux via la nutrition pendant le développement précoce entraînent une modification spécifique de la méthylation de l'ADN en certains loci du génome et une altération du phénotype. Un des exemples les plus décrits concerne le locus *A^{vy}* (Agouti viable yellow) dont l'expression est dépendante du niveau de méthylation de l'ADN sur une région en amont du gène *Agouti* qui détermine la couleur du pelage de la souris.

Lorsque la région est peu méthylée, la souris a un pelage jaune, est obèse, diabétique et prédisposée à développer des cancers, tandis que lorsque la région est fortement méthylée, la souris a un pelage marron et ne montre pas de susceptibilité particulière aux maladies (Morgan et al., 1999; Waterland et al., 2006). Si une souris gestante est soumise à un régime riche en groupements méthyles, la majorité de la descendance porte un pelage marron, alors que lorsqu'elle est exposée à des perturbateurs de types BPA qui altèrent la méthylation de l'ADN, la majorité de la descendance est jaune et malade. Ainsi, un simple changement nutritionnel chez des souris génétiquement identiques provoque une modification profonde des phénotypes, via des changements épigénétiques sur des loci spécifiques (Feil and Fraga, 2012).

De façon importante, est-ce que les changements d'état épigénétiques liés à l'environnement sont transmis à travers les divisions cellulaires ? Tout dépend de la fenêtre d'exposition environnementale (cf II.1), mais une fois établi, l'épigénome est relativement stable ce qui est heureux. Si l'on considère l'exemple du locus *A^{vy}* chez la souris, la modification de la nutrition impacte uniquement la couleur du pelage chez les nouveaux-nés, mais pas la couleur du pelage établie chez la mère montrant la stabilité de ce phénotype. De même, nos cellules humaines conservent leur identité au fil des divisions malgré les changements environnementaux auxquelles elles sont exposées. Chez l'homme, il reste très mal compris si les modifications épigénétiques observées sont substantiellement importantes et si elles peuvent participer aux changements de phénotypes induits par l'environnement à l'échelle de l'organisme. La découverte récente d'enzymes de modification des histones directement sensibles au taux d'oxygène cellulaire est une première étape dans cette direction (Batie et al., 2019; Chakraborty et al., 2019) mais il reste important de ne pas s'emballer. Malgré son nom qui peut prêter à confusion, l'épigénétique n'est pas au-dessus de la génétique mais est complémentaire de la génétique dont il ne faut pas nier l'importance ; nos caractéristiques phénotypiques sont le produit complexe des interactions entre 3 composantes essentielles : génétique, épigénétique et environnement.

Enfin, les chercheurs prennent de plus en plus conscience que des changements épigénétiques majeurs peuvent aussi être induits par des mutations génétiques touchant directement les composants de la machinerie épigénétique et ainsi altérer le phénotype cellulaire (Figure 2f). De nombreuses études montrent l'importance de cette interconnection entre génétique et épigénétique notamment dans le cadre du cancer où les mutations génétiques qui s'accumulent dans les tumeurs peuvent contribuer à l'altération de l'épigénome cellulaire et contribuer à une augmentation de l'expression stochastique des gènes qui alimente le cancer (pour revue (Baylin and Jones, 2016)).

II.3) Une petite dose de hasard dans tout cela ?

Il ne faut pas oublier la présence d'une certaine stochasticité et du hasard à l'échelle du vivant. L'idée de programmes génétiques et épigénétiques immuables et déterministes est désormais battue en brèche. La construc-

tion de tout nouvel organisme se fait avec sa part de nécessité mais aussi de hasard¹. Chez les humains, le hasard intervient au niveau moléculaire et cellulaire lors du développement de l'embryon. L'étude de cellules uniques, facilitée par les nouvelles approches technologiques telles que le séquençage haut-débit à l'échelle de la cellule unique, va à l'encontre de processus biologiques rigides et introduit une part de hasard dans cette contribution duale inné/acquis. A l'intérieur des cellules, les molécules bougent et les gènes sont activés de façon intrinsèquement aléatoire (Elowitz et al., 2002; Kærn et al., 2005). Une étude a récemment démontré que l'expression des gènes est fondamentalement variable entre cellules identiques au cours de la différenciation cellulaire, ce qui est masqué quand on regarde l'expression des gènes à l'échelle de la population cellulaire. De plus, il existe un pic de variabilité de l'expression des gènes au niveau cellulaire qui précède la décision d'engagement dans une voie de différenciation (Richard et al., 2016). A l'échelle de l'embryon humain, les cellules individuelles suivent des destins légèrement différents d'un embryon à un autre. Ainsi la différenciation cellulaire n'est pas un « simple » programme exécuté de façon identique par toutes les cellules, mais est fondamentalement dynamique et comporte une part de plasticité gouvernée par les réseaux moléculaires aléatoires sous-jacents.

Au niveau des marques épigénétiques, la part du hasard est également existante. Une fois établie au cours du développement embryonnaire, les marques épigénétiques sont en principe, relativement stables et transmises de façon fidèle à travers les divisions cellulaires (Alabert and Groth, 2012). Cependant, à certains loci de l'ADN, les marques épigénétiques peuvent être modifiées de façon aléatoire dans ce qu'on appelle 'la dérive épigénétique' (« epigenetic drift ») (Figure 2g). Cette composante stochastique peut être à la fois intrinsèque à la cellule, ou liée à des facteurs environnementaux externes et peut potentiellement altérer l'expression des gènes et même le phénotype (pour revue (Feil and Fraga, 2012)). Ainsi, même s'il n'y a pas de forte contribution du hasard au cours du développement embryonnaire (il aboutit à un humain de même plan d'organisation à chaque fois), il y a incontestablement une petite part d'aléa. Ceci pourrait potentiellement expliquer pourquoi des jumeaux monozygotes, qui possèdent le même ADN, sont très légèrement différents dès la naissance. De plus, les différences épigénétiques s'accroissent de manière aléatoire au fil des divisions cellulaires. Ainsi l'étude de populations de jumeaux monozygotes a montré que le patron des marques épigénétiques diverge de plus en plus au fur et à mesure qu'ils vieillissent et que ces différences épigénétiques sont reliées à des changements dans l'expression des gènes (Fraga et al., 2005; Wong et al., 2010). L'accumulation des changements épigénétiques

¹ Le hasard est le principe déclencheur d'événements non liés à une cause connue. En biologie, le hasard (la contingence) fait partie intégrante de la théorie synthétique de l'évolution qui précise que l'apparition de nouvelles variations du phénotype se fait par des mutations génétiques intervenant au hasard. Il ne peut se réduire négativement à une simple ignorance des causes, mais produit objectivement des effets réels et observables, à l'échelle cellulaire (cf texte) mais aussi à l'échelle de l'individu. Ainsi, l'identité d'un individu se construit de manière graduelle en fonction de la singularité de chacun en relation avec le milieu extérieur métastable, source de hasard. Ce processus d'individuation graduel n'est donc ni déterministe, ni totalement dénué de signification mais se produit à la rencontre entre la singularité de l'individu et le hasard qui devient un opérateur à part entière dans l'invention de structurations nouvelles (pour lecture (Morizot, 2016)).

observées est plus importante lorsque les jumeaux ont été exposés à des facteurs environnementaux externes (nutrition, tabagisme etc) différents que lorsqu'ils ont vécu selon le même style de vie. L'accumulation de ces changements se fait probablement à un rythme plus rapide que les mutations génétiques car les conséquences sur la survie cellulaire sont moins dramatiques et les cellules n'ont pas développé un arsenal aussi pointu de corrections que pour les mutations génétiques. De façon intéressante, l'accumulation de différences de méthylation de l'ADN sur certains sites spécifiques peut être corrélée à l'âge des personnes avec ce qu'on appelle l'horloge épigénétique (Horvath and Raj, 2018). Cette horloge épigénétique semble être influencée par le style de vie et l'environnement (nutrition, tabagisme, stress etc) et de façon importante est corrélée à une augmentation du risque de maladies lorsqu'elle est accélérée. Cependant, encore une fois, il reste à comprendre au niveau moléculaire dans quelle mesure ces variations épigénétiques peuvent modifier les phénotypes ou le risque de développer certaines maladies (Berger and Sassone-Corsi, 2015; Fraga et al., 2005; Horvath and Raj, 2018).

III. Héritéité épigénétique transgénérationnelle ?

Après avoir décrit le phénotype cellulaire comme le résultat d'une contribution mélangée de génétique, d'épigénétique, de facteurs environnementaux et d'une part de hasard, je vais maintenant m'attacher à essayer de discuter brièvement une potentielle héritabilité épigénétique transgénérationnelle. Cette héritabilité concerne la transmission des marques à travers les processus cellulaires de méiose puis de fécondation et est différente du maintien des marques épigénétiques au cours des mitoses dont nous avons déjà parlé (une cellule de peau qui se divise reste une cellule de peau). Alors que nos cellules ont acquis des marques épigénétiques au cours de leur vie et de leur exposition environnementale, il reste donc à comprendre si ces marques peuvent être transmises (et comment) à la génération suivante, de même que l'ADN est transmis pour moitié à nos descendants via les gamètes. Cette question est prolongée par l'importance ou non des processus épigénétiques dans l'évolution. La théorie synthétique de l'évolution postule en effet que les variations génétiques héréditaires entraînent une diversité de phénotypes sur lesquels s'applique la sélection naturelle et a conduit à penser que seul l'ADN est transmis entre générations. Mais la découverte que de l'information non encodée par l'ADN peut être héritée à travers les générations (information parentale, écologique, culturelle, de comportement etc) conduit à repenser et élargir la théorie de l'évolution (pour revue, (Danchin et al., 2011)). Les différences phénotypiques pourraient être transmises entre générations sans modifications de l'ADN fournissant un autre substrat pour l'action de la sélection naturelle (Danchin et al., 2011). Cette question de la transmission des états épigénétiques d'une génération à l'autre (intergénérationnelle) ou sur plusieurs générations (transgénérationnelle) est source d'un grand débat actuellement et porte un doux parfum d'hérésie qui conduit à un cer-

tain nombre de titres abusifs dans la presse grand public².

III.1) Reprogrammation des marques épigénétiques

L'hérédité épigénétique à travers les générations implique une hérédité épigénétique méiotique, c'est à dire une hérédité des états épigénétiques lors de la formation des gamètes. Alors que ce phénomène est présent chez les plantes (pour revue (Heard and Martienssen, 2014)), il en est autrement pour les mammifères chez qui la lignée germinale (lignée qui sert à la fabrication des cellules gamétiques) est séparée du reste des cellules somatiques. Weizmann a d'ailleurs postulé depuis plus de 100 ans que l'information ne peut passer que des cellules germinales aux cellules somatiques, mais pas l'inverse (Weizmann, 1893). Ainsi, une information qui serait acquise par nos cellules somatiques ne peut pas être transmise à la génération suivante via les gamètes. Ceci paraît intuitif et aujourd'hui encore, on se doute aisément que si les cellules musculaires sont hyper développées chez un individu suite à une activité physique intense, le nouveau-né de la génération suivante ne possèdera pas pour autant des muscles hyper développés. Il reste cependant très difficile de quantifier l'impact d'une éventuelle hérédité épigénétique en raison de multiples facteurs confondants tels que la contribution maternelle, les fluides séminaux, des changements *in utero* ou des effets post-nataux qui vont tous influencer le phénotype indépendamment des marques épigénétiques.

Chez les mammifères, deux grandes vagues de reprogrammation à chaque génération (immédiatement après la fécondation et lors du développement des gamètes) assurent la remise à zéro de la quasi-totalité des marques épigénétiques, de la méthylation de l'ADN aux modifications d'histones et à l'organisation 3D de l'ADN qui sont ensuite progressivement réétablies après la fécondation (pour revue (Cantone and Fisher, 2013)). Ainsi après la fécondation, l'effacement des marques spécifiques des gamètes assure la mise en œuvre d'une cellule-œuf totipotente qui pourra rétablir les marques épigénétiques lors de la différenciation cellulaire, et les cellules gamétiques effaceront les marques épigénétiques pour en restaurer

² Le débat sur l'hérédité des caractères acquis est vif depuis le milieu du 19^{ème} siècle jusqu'au milieu du 20^{ème} siècle. C'est assurément une question essentielle de par les conséquences et la signification profonde apportées par les réponses qu'on lui donne. Sans parler d'hérédité des caractères acquis, Lamarck postule que tout ce qui a été acquis dans l'organisation des individus pendant leur vie est transmis à travers les générations. Darwin propose une théorie pour expliquer cette transmission sous le nom d'hypothèse de la pangénèse : des corpuscules qu'il appelait gemmules allaient des cellules somatiques (du corps) aux cellules germinales ce qui expliquait l'hérédité (sans distinction claire entre transmission des caractères acquis et caractères héréditaires innés). A la fin du 19^{ème} siècle, Weissmann, un biologiste allemand, s'inscrit avec force contre l'hérédité des caractères acquis par le corps avec la théorie du plasma germinatif qui postule que les descendants reçoivent uniquement l'information génétique provenant des noyaux de la lignée germinale des parents. Weissman démontre que des mutilations (perte de queue de la souris) ne sont pas transmises aux descendants sur un grand nombre de générations et inaugure le néodarwinisme qui postule que seule l'information génétique de la lignée germinale (portée par les chromosomes comme démontré plus tard) est transmise aux descendants. Mais cette démonstration ne démontre pas l'inexistence de toute hérédité des caractères acquis. Cette notion sera remise en avant par les néo-lamarckiens (auxquels Weissmann s'oppose vivement), jusqu'à la tumultueuse affaire Lyssenko au milieu du 20^{ème} siècle. Aujourd'hui, même s'il est clair que des nombreuses hérédités « non-génétiques » existent (transmission de traits culturels par exemple), « l'hérédité acquise est aujourd'hui presque généralement niée pour des raisons puissantes, à la fois d'ordre théorique et expérimental » (Jean Rostand). Cependant, depuis les années 2000, des cas précis ont démontré l'hérédité des caractères acquis dans certains cas et sous certaines modalités, et dont l'épigénétique pourrait constituer un mécanisme d'explication (cf texte).

de nouvelles spécifiques de leur phénotype. Ainsi, les modifications épigénétiques acquises dans nos cellules (sous l'impact de l'environnement) ne semblent pas être transmises à travers les générations, assurant la stabilité de notre organisme.

III.2) Est-ce que les marques épigénétiques et caractères acquis peuvent être transmis aux générations suivantes ?

Cependant, un certain nombre d'études chez les rongeurs ont attiré l'attention du grand public en montrant que la nourriture ou l'exposition à des produits chimiques induisaient des changements phénotypiques pouvant être transmis à la descendance sur plusieurs générations d'individus génétiquement identiques (Dias and Ressler, 2013; Ng et al., 2010; Radford et al., 2014). Ces changements sont induits même lors de fécondations *in vitro* permettant de s'affranchir de certains facteurs confondants tels que les fluides séminaux ou les contacts entre mâles et femelles. Ils impliqueraient des changements de méthylation sur des loci spécifiques dans le sperme (reprogrammation incomplète) ou alors la présence de petits ARNs non-codants dans les spermatozoïdes, qui seraient injectés avec l'ADN dans l'ovocyte lors de la fécondation (pour revue (Chen et al., 2016)). Chez l'homme, il existe très peu d'études sur ce sujet suggérant que cette hérédité épigénétique transgénérationnelle est limitée, même si elle est possible. L'étude de la cohorte d'Overkål et al. a établi des liens entre la nutrition des grands-parents au début du 20^{ème} siècle et le taux de mortalité des générations suivantes via une transmission par la lignée mâle (Pembrey et al., 2005; 2014) et a été confirmée plus récemment sur une autre cohorte (Vågerö et al., 2018) même si aucun mécanisme moléculaire ne vient expliquer ce lien.

De grandes zones d'ombre restent à comprendre : comment est-ce que les changements environnementaux peuvent influencer la composition en ARN non-codants dans le sperme ? Comment est-ce que ces petits ARN non-codants peuvent-ils ensuite médier des effets phénotypiques dans la génération suivante ? Ces questions en suspens invitent à la prudence à l'heure actuelle sur l'éventualité d'une transmission épigénétique intergénérationnelle chez les mammifères (dont l'homme) malgré quelques données parcellaires (mais ultra-médiatisées) sur ce processus. De plus, il semble peu probable que les éventuels phénotypes soient transmis sur un nombre suffisant de générations pour donner prise à la sélection naturelle, contrairement aux études chez la levure ou chez les plantes qui suggèrent que cela pourrait être le cas (Quadrana et al., 2019; Stajic et al., 2019).

Conclusion

L'épigénétique ne relativise pas l'importance des gènes qui sont toujours les acteurs majeurs du fonctionnement des cellules mais les mécanismes épigénétiques font partie d'un mécanisme de régulation de l'expression du génome qui permet d'ajuster le fonctionnement du génome. Ainsi lorsqu'une protéine n'est pas synthétisée dans une cellule, cela peut soit être le résultat d'une mutation génétique, soit le résultat d'une marque épigénétique qui inactive ce gène, avec dans les deux cas, une hérédité mitotique. Nous sommes donc plus que la simple séquence de nos gènes : l'ensemble des épigénomes de nos cellules per-

met de définir différents états cellulaires différenciés et une grande part de ce que nous sommes provient des interactions entre génétique, épigénétique et expériences (environnement). Un gène peut être éteint par suite de modifications épigénétiques, potentiellement induites par l'environnement, sans changement de sa séquence avec des conséquences pour le fonctionnement cellulaire et l'identité de la cellule. Cette révolution de l'épigénétique a des implications très importantes dans le domaine de la cancérologie où les épimédicaments ouvrent la voie à de nouvelles thérapies pour corriger les altérations épigénétiques, par nature réversibles, observées dans les cancers (Brien et al., 2016). La prudence reste malgré tout de mise quand on considère l'hérédité éventuelle des changements épigénétiques à travers les générations.

Dans cet article, je me suis focalisée sur les modifications épigénétiques chez l'homme (et plus largement chez les mammifères), mais la conservation des processus épigénétiques à travers les différents règnes eucaryotes (plantes, champignons, vers, etc) en démontre incontestablement l'importance pour le fonctionnement du vivant. Le contrôle des mécanismes épigénétiques permettrait aux êtres vivants de s'adapter à un environnement instable rapidement, comme par exemple chez les plantes qui peuvent mieux gérer un stress si elles ont déjà traversé une situation analogue, complétant l'action de la sélection naturelle qui nous a façonné depuis des milliers d'années.

RÉFÉRENCES

- Alabert, C., and Groth, A. (2012). Chromatin replication and epigenome maintenance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13, 153–167.
- Allis, C.D., and Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews Genetics* 17, 487–500.
- Bannister, A.J., and Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 21, 381–395.
- Barker, D.J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj* 301, 1111.
- Batie, M., Frost, J., Frost, M., Wilson, J.W., Schofield, P., and Rocha, S. (2019). Hypoxia induces rapid changes to histone methylation and reprograms chromatin. *Science* 363, 1222–1226.
- Baylin, S.B., and Jones, P.A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8, a019505.
- Bedrosian, T.A., Quayle, C., Novaresi, N., and Gage, F.H. (2018). Early life experience drives structural variation of neural genomes in mice. *Science* 359, 1395–1399.
- Bellin, M., Marchetto, M.C., Gage, F.H., and Mummery, C.L. (2012). Induced pluripotent stem cells: the new patient? *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13, 713–726.
- Berger, S.L., and Sassone-Corsi, P. (2015). Metabolic Signaling to Chromatin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.
- Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., Vitale, L., Pelleri, M.C., Tassani, S., Piva, F., et al. (2013). An estimation of the number of cells in the human body. *Ann. Hum. Biol.* 40, 463–471.

- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature* 447, 396–398.
- Brien, G.L., Valerio, D.G., and Armstrong, S.A. (2016). Exploiting the Epigenome to Control Cancer-Promoting Gene-Expression Programs. *Cancer Cell* 29, 464–476.
- Cantone, I., and Fisher, A.G. (2013). Epigenetic programming and reprogramming during development. *Nat Struct Mol Biol* 20, 282–289.
- Cavalli, G., and Heard, E. (2019). Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 1–11.
- Chakraborty, A.A., Laukka, T., Myllykoski, M., Ringel, A.E., Booker, M.A., Tolstorukov, M.Y., Meng, Y.J., Meier, S.R., Jennings, R.B., Creech, A.L., et al. (2019). Histone demethylase KDM6A directly senses oxygen to control chromatin and cell fate. *Science* 363, 1217–1222.
- Chen, Q., Yan, W., and Duan, E. (2016). Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications. *Nature Reviews Genetics* 17, 733–743.
- Crick, F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature* 227, 561–563.
- Danchin, É., Charmantier, A., Champagne, F.A., Mesoudi, A., Pujol, B., and Blanchet, S. (2011). Beyond DNA: integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. *Nature Reviews Genetics* 12, 475–486.
- Deichmann, U. (2016). Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. *Dev Biol* 416, 249–254.
- Dias, B.G., and Ressler, K.J. (2013). Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature Publishing Group* 17, 89–96.
- Elowitz, M.B., Levine, A.J., Siggia, E.D., and Swain, P.S. (2002). Stochastic gene expression in a single cell. *Science* 297, 1183–1186.
- Falkenberg, K.J., and Johnstone, R.W. (2014). Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders. *Nature Publishing Group* 13, 673–691.
- Feil, R., and Fraga, M.F. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics* 13, 97–109.
- Feinberg, A.P. (2018). The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *N Engl J Med* 378, 1323–1334.
- Fraga, M.F., Ballestar, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M.L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J.C., Urioste, M., Benitez, J., et al. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 10604–10609.
- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Buklijas, T., Low, F.M., and Beedle, A.S. (2009). Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol* 5, 401–408.
- Greally, J.M. (2018). A user's guide to the ambiguous word "epigenetics." *Nature Publishing Group* 19, 207–208.
- Heard, E., and Martienssen, R.A. (2014). Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms. *Cell* 157, 95–109.
- Heijmans, B.T., Tobi, E.W., Stein, A.D., Putter, H., Blauw, G.J., Susser, E.S., Slagboom, P.E., and Lumey, L.H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 17046–17049.
- Heitz, E. (1928). Das heterochromatin der Moose. *Jb Wiss Bot* 69, 728.
- Henikoff, S., and Smith, M.M. (2015). Histone Variants and Epigenetics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7, a019364.
- Holliday, R. (1986). Strong effects of 5-azacytidine on the in vitro lifespan of human diploid fibroblasts. *Experimental Cell Research* 166, 543–552.
- Horvath, S., and Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics* 1–14.
- Jones, P.A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics* 13, 484–492.
- Kornberg, R.D. (1974). Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. *Science* 184, 868–871.
- Kærn, M., Elston, T.C., Blake, W.J., and Collins, J.J. (2005). Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes. *Nature Reviews Genetics* 6, 451–464.
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921.
- Morange, M. (2005). Quelle place pour l'épigénétique ? *Médecine/Sciences* 21, 367–369.
- Morgan, H.D., Sutherland, H.G., Martin, D.I., and Whitelaw, E. (1999). Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 23, 314–318.
- Morizot, B. (2016). Pour une théorie de la rencontre. Hasard et individuation chez Gilbert Simondon (VRIN).
- Ng, S.-F., Lin, R.C.Y., Laybutt, D.R., Barres, R., Owens, J.A., and Morris, M.J. (2010). Chronic high-fat diet in fathers programs b-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467, 963–966.
- Pembrey, M.E., Bygren, L.O., Kaati, G., Edvinsson, S., Northstone, K., Sjöström, M., and Golding, J. (2005). Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 14, 159–166.
- Pembrey, M., Saffery, R., Bygren, L.O., Network in Epigenetic Epidemiology, Network in Epigenetic Epidemiology (2014). Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *J. Med. Genet.* 51, 563–572.
- Peter, I.S., and Davidson, E.H. (2011). Evolution of Gene Regulatory Networks Controlling Body Plan Development. *Cell* 144, 970–985.
- Quadrana, L., Etcheverry, M., Gilly, A., Caillieux, E., Madoui, M.-A., Guy, J., Silveira, A.B., Engelen, S., Baillet, V., Wincker, P., et al. (2019). Transposition favors the generation of large effect mutations that may facilitate rapid adaption. *Nature Communications* 1–10.

- Radford, E.J., Ito, M., Shi, H., Corish, J.A., Yamazawa, K., Isganaitis, E., Seisenberger, S., Hore, T.A., Reik, W., Erkek, S., et al. (2014). In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science* 345, 1255903–1255903.
- Reinberg, D., and Vales, L.D. (2018). Chromatin domains rich in inheritance. *Science* 361, 33–34.
- Richard, A., Boullu, L., Herbach, U., Bonnafoux, A., Morin, V., Vallin, E., Guillemin, A., Papili Gao, N., Gunawan, R., Cosette, J., et al. (2016). Single-Cell-Based Analysis Highlights a Surge in Cell-to-Cell Molecular Variability Preceding Irreversible Commitment in a Differentiation Process. *Plos Biol* 14, e1002585.
- Riggs, A.D., Martienssen, R.A., and Russo, V.E.A. (1996). Epigenetic mechanisms of gene regulation. Cold Spring Harbor Laboratory Press 1–4.
- Sender, R., Fuchs, S., and Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *Plos Biol* 14, e1002533.
- Stajic, D., Perfeito, L., and Jansen, L.E.T. (2019). Epigenetic gene silencing alters the mechanisms and rate of evolutionary adaptation. *Nat Ecol Evol* 3, 491–498.
- Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126, 663–676.
- Vågerö, D., Pinger, P.R., Aronsson, V., and van den Berg, G.J. (2018). Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nature Communications* 9, 5124.
- Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., Mural, R.J., Sutton, G.G., Smith, H.O., Yandell, M., Evans, C.A., Holt, R.A., et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science* 291, 1304–1351.
- Waddington, C.H. (1942). The Epigenotype. *Endeavour* 1, 18–20.
- Waterland, R.A., Dolinoy, D.C., Lin, J.-R., Smith, C.A., Shi, X., and Tahiliani, K.G. (2006). Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin fused. *Genesis* 44, 401–406.
- Weismann, A. (1893). *Das Keimplasma: eine Theorie der Vererbung*. Wong, C.C.Y., Caspi, A., Williams, B., Craig, I.W., Houts, R., Ambler, A., Moffitt, T.E., and Mill, J. (2010). A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics* 5, 516–526.
- Yamanaka, S., and Blau, H.M. (2010). Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 465, 704–712.

Les données additionnelles issues du séquençage pangénomique : une mise en tension entre le droit de savoir du patient et le devoir de ne pas lui nuire

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

F. Houdayer^{1,2}, G. Bertolone³, A. Chassagne^{4,5}, A. Pélissier^{4,5}, C. Peyron^{4,5}, E. Gautier⁴, A. Baurand³, C. Jacquot-Sawka³, C. Philippe^{7,8}, C. Binquet^{4,9}, C. Lejeune⁹, D. Geneviève¹⁰, C. Thauvin-Robinet^{4,7,8,11}, L. Faivre^{3,4,7}

¹ CLAD Sud-Est, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France ² Université de Paris, PCPP, F-92100 Boulogne-Billancourt, France. ³ Centre de Génétique et Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement de l'Interrégion Est » et filière AnDDI-Rares, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon Bourgogne, France ⁴ FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne et Université de Bourgogne-Franche Comté, France et GIMI (Genomic and Immunotherapy Medical Institute), Centre Georges François Leclerc, Dijon, France ⁵ Inserm, CIC1431, CHU de Besançon et Université de Bourgogne-Franche Comté, Besançon, France ⁶ EES-LEDI, Université de Bourgogne, France ⁷ UMR UB-Inserm 1231 GAD « Génétique des Anomalies du Développement », Dijon, France ⁸ Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostiques dans les maladies rares, CHU Dijon Bourgogne, France ⁹ INSERM, CIC1432, module épidémiologie clinique, Dijon, France ; Centre Hospitalier Universitaire Dijon-Bourgogne, Centre d'investigation clinique, module épidémiologie clinique/essais cliniques, Dijon, France ¹⁰ Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMP), CHU Montpellier, Montpellier, France ¹¹ Centre de Référence Maladies Rares « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares », Hôpital d'Enfants, CHU Dijon Bourgogne, France

RÉSUMÉ

Avec le développement du séquençage de nouvelle génération, des informations définies comme additionnelles peuvent être disponibles. Ces informations, non en lien avec les symptômes qui ont justifié la prescription du test pangénomique, peuvent présenter un intérêt potentiel pour les patients et leurs familles, mais également être source d'inquiétude supplémentaire. Ces données additionnelles doivent être différenciées en données incidentes lorsqu'elles sont découvertes fortuitement, et en données secondaires lorsqu'elles sont recherchées activement et volontairement. Certaines sociétés savantes étrangères recommandent de proposer au patient l'analyse systématique d'une liste préétablie de gènes sans relation directe avec l'indication initiale pour lesquels il existerait un intérêt pour le patient en termes de prévention ou de traitement (gènes dit « actionnables »), le patient restant libre, dans le cadre de son consentement éclairé, d'accepter ou pas cette analyse. D'autres sociétés savantes ne recommandent pas cette analyse de manière systématique et à tout âge, en l'absence d'arguments clairs sur le rapport bénéfice-risque de la transmission aux patients de tels résultats. En France, la divulgation de tels résultats suscite de nombreux débats, qui ont entre autre retardé le déploiement des technologies pangénomiques pour préférer la mise en place d'analyses de panels de gènes ciblés, évitant l'accès à des résultats sans lien avec la pathologie. À un moment où la France lance le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) visant à déployer la médecine génomique en France, il est important d'analyser les éléments qui amènent certains pays ou personnes à considérer l'accès aux données additionnelles comme un progrès pour certains, et un frein pour d'autres, potentiellement en lien avec des juridictions différentes. À partir des données de la littérature, de la présentation des études de recherche déployées en France et de certaines recommandations, nous dégageons les problématiques soulevées par les données additionnelles, afin de poursuivre les réflexions pluridisciplinaires sur le sujet en incluant notamment le point de vue des patients.

l'évolution extrêmement rapide des connaissances.

Introduction

La prescription d'un examen génétique à visée médicale n'est actuellement autorisée en France qu'en réponse à une question clinique spécifique (voir encadré 1). Deux situations principales existent : (1) l'analyse des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu, le plus souvent dans un contexte de maladies rares ou de prédisposition génétique au cancer, pour répondre à des questions de la recherche d'un diagnostic, de conseil génétique, et/ou d'orientation de la prise en charge ; (2) l'analyse génétique d'une tumeur cancéreuse, pour orienter la prise en charge thérapeutique.

Depuis quelques années, le séquençage haut débit (SHD) constitue une technologie innovante permettant d'analyser la quasi-totalité de l'ADN du génome d'un individu (ou de ses régions codantes, appelées exome (ES), soit 1,5 % de l'ensemble du génome). Largement utilisé dans la recherche, l'ES s'est avéré le moteur d'avancées significatives dans la compréhension des bases moléculaires des maladies génétiques, qui sont restées pendant de nombreuses années résistantes aux approches classiques. Dans le diagnostic des maladies génétiques hétérogènes, l'ES atteint un rendement diagnostique supérieur à 35 %, ce qui en fait de loin le test de diagnostic individuel le plus puissant actuellement pour de telles situations (Clarck et coll., 2018). Des études de preuves de concept suggèrent que le séquençage du génome entier (GS) pourrait mener à un rendement diagnostique à 60 % chez les individus atteints d'anomalies du développement (AD) avec déficience intellectuelle (Gilissen et coll., 2014). Malgré son intérêt considérable pour le soin, le déploiement de l'ES et du GS dans les Centres Hospitaliers français est restée lente, jusqu'à l'annonce récente du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025), en partie en lien avec la question des données additionnelles.

Dans le domaine de la génétique, la découverte d'un résultat sans relation directe avec l'indication de l'examen génétique est une situation connue de longue date, comme dans d'autres domaines de la médecine, la radiologie par exemple. Mais l'augmentation du pouvoir de résolution des nouvelles technologies telles que le séquençage haut débit pangénomique expose à la découverte, beaucoup plus fréquente, de variations génomiques sans relation directe avec la question clinique posée initialement.

Les nouvelles technologies de séquençage ont ainsi ouvert largement le débat sur le bien-fondé d'une recherche délibérée d'informations génétiques désormais accessibles et sans lien avec le motif initial de consultation. Les interrogations portent à la fois sur le périmètre des informations génétiques qui pourraient être ainsi divulguées, et sur la légitimité de ceux qui, collectivement ou individuellement, pourraient fixer ce périmètre. En France, la diffusion de ces techniques a été impactée par les questionnements éthiques qui se posent au cours des dernières années, malgré un bénéfice diagnostique largement démontré dans plusieurs pays. Ainsi, afin de ne pas être confronté au risque de découvertes sans lien avec la pathologie initiale, la France a largement opté pour l'utilisation de panels de gènes ciblés, limitant le nombre de gènes étudiés. Mais, dans certaines indications, ils s'avèrent rapidement obsolètes compte tenu de

Encadré 1 : La médecine génomique

L'Institut National Human Genome Research définit la médecine génomique comme une discipline médicale émergente qui consiste à utiliser l'information génomique d'un individu dans le cadre de ses soins cliniques, par exemple, pour la prise de décision diagnostique ou thérapeutique. Compte tenu de son potentiel à révolutionner la pratique de la médecine, la médecine génomique reçoit une attention internationale particulière et une couverture médiatique importante. La médecine génomique repose sur la capacité à séquencer les génomes individuels à coût raisonnable et dans un délai adapté, et d'interpréter l'information génomique qui en découle dans un contexte médical. Ceci représente encore un défi médical et scientifique important, en lien avec la complexité de ces tests dans un contexte de diagnostic, avec le défi de traduire les données génomiques massives en informations compréhensibles dans la pratique clinique, et aux nombreuses implications éthiques, juridiques, économiques et sociétales de la médecine génomique. Des collaborations avec des spécialistes de diverses disciplines cliniques (cliniciens de différentes spécialités médicales, biologistes, bioinformaticiens, scientifiques, conseillers en génétique), du domaine des sciences humaines et sociales (éthiciens, psychologues, sociologues, économistes de la santé, juristes) et des patients sont sans aucun doute les conditions clés de la pratique future de la médecine génomique. L'intégration de la médecine génomique dans la pratique clinique, en plus d'améliorer considérablement le diagnostic des patients atteints de maladies rares, aura un impact socio-économique majeur dans la prochaine décennie.

La question des données additionnelles devient une question d'actualité majeure avec la mise en place des plateformes de séquençage à très haut débit du PFMG2025. Le 22 juin 2016 le Premier ministre annonçait en effet le lancement du Plan France Médecine Génomique 2025 à hauteur de 670 millions d'euros. « La médecine génomique est une révolution dans le domaine du soin et de la prévention. Elle est au cœur de l'innovation en matière de diagnostic, de pronostic, de traitements et d'administration du médicament ». Ce plan a été élaboré par AVIESAN pour répondre aux différents enjeux que pose la médecine génomique : « *un enjeu de santé publique* en permettant à un nombre substantiel de patients de bénéficier grâce au séquençage de leur génome d'une prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique personnalisée ; *un enjeu scientifique et clinique* visant à renforcer la chaîne translationnelle allant de l'exploration moléculaire des pathologies jusqu'au bénéfice thérapeutique du patient en passant par la constitution et l'appariement de bases de données hétérogènes et multiples qu'il s'agisse de données biologiques, cliniques voire environnementales ; *un enjeu technologique* à travers la convergence indispensable entre les sciences numériques et les sciences de la vie et de la santé qu'exige cette approche ; *un enjeu économique* à la fois en termes d'efficacité et de coût pour notre système de soin mais également d'opportunité de développer une nouvelle

filière industrielle ; *un enjeu éthique* qui permet le respect du principe d'autonomie, de bienfaisance, de non-malfaisance et d'équité » (voir URL). Une ambition de médecine personnalisée et de prévention est clairement citée dans ce plan national. Ceci implique de suivre les résultats des différents projets de recherche en cours en France sur le sujet, dans le but de pouvoir se positionner dans notre pays en tenant compte de nos systèmes et organisations professionnelles, les droits et devoirs des patients/soignants, la liberté/responsabilité de chacun. Cet article présente l'état des réflexions et recherches pluridisciplinaires en cours en France et à l'étranger sur les données additionnelles.

Des termes et des définitions instables

En parallèle du diagnostic étiologique, la médecine génomique (voir encadré 1) peut permettre de détecter de nombreuses variations génomiques qui peuvent être pertinentes en termes de prévention, pour les patients et/ou leurs apparentés, au-delà du diagnostic de maladies rares d'origine génétique. Il est important de noter que la nomination et la définition de ces données est instable, leurs frontières sont floues, mouvantes en fonction de la situation, du pays, des débats entre experts, de l'évolution des connaissances... La littérature nord-américaine a longtemps appelé ces données « données incidentes » (*incidental findings*), qu'elles soient ou non recherchées activement (Green et coll, 2013). Les Européens ont proposé d'utiliser le terme de « données secondaires » (*secondary findings*) pour contraster avec la cause principale (primaire) de la maladie, en faisant valoir que le terme de « découverte incidente » référerait à une découverte fortuite, ce qui ne convenait pas si les variations étaient cherchées activement (van El et coll, 2013). D'autres termes peuvent être trouvés dans la littérature : le terme de « données non sollicitées » (*unsolicited findings*) a parfois été cité, mais s'avère peu adapté puisque ces données ne peuvent être rendues au patient seulement si le référentiel du laboratoire le permet et si le patient y a consenti. Le terme de « constatations imprévues » (*unexpected findings*) a également été jugé inadapté car il est attendu de trouver ce type de résultats lors du séquençage d'un génome humain. Le terme de « données opportunistes » (*opportunistic findings*) a été critiqué de par la connotation négative du mot opportuniste. A ce jour, les termes de « données incidentes » et « données secondaires » sont les plus utilisés dans la littérature en génomique.

L'Agence de la Biomédecine a joué un rôle important en France en 2018-2019 par la mise en place de définitions pour ce type de résultats sans lien avec l'indication initiale : un résultat sans relation directe avec l'indication initiale est appelé donnée additionnelle (DA), qui peut être de différente nature. On parle de donnée incidente (DI) lorsqu'une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale est découverte fortuitement ; on parlera de donnée secondaire (DS) lorsqu'une variation pathogène sans relation directe avec l'indication initiale est recherchée activement en analysant une liste de gènes préétablie. La différence entre donnée secondaire et donnée incidente repose donc sur une différence d'intention entre la recherche délibérée ou non du résultat sans relation directe avec l'indication initiale. Dans les deux

situations, la variation est identifiée avant l'apparition des symptômes (dite en situation présymptomatique) en dehors de tout contexte familial évocateur.

Le travail pionnier de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) et la notion « d'actionnabilité »

Certaines sociétés savantes étrangères, et en particulier l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), recommandent de proposer de façon active et à tout âge l'analyse systématique d'une liste préétablie de gènes sans relation directe avec l'indication initiale (Kalia et coll., 2017). Une première liste minimale de 56 gènes considérés comme médicalement « actionnables » a été définie en 2013, dont les variations pathogènes ou potentiellement pathogènes doivent être recherchées par tous les laboratoires de diagnostic proposant des analyses d'ES et de GS, sauf si le patient s'y oppose (Green et coll., 2013). Cette liste est désormais composée de 59 gènes (Kalia et coll., 2017), et une (des) variation(s) pathogène(s) ou probablement pathogène(s) de ces gènes est identifiée chez environ 1 à 2 % des individus en population générale. Ces gènes comprennent essentiellement *des gènes prédisposant à des pathologies cardiaques héréditaires ou des cancers*, répondant à une hérédité autosomique dominante à pénétrance incomplète et expressivité variable. Ce terme « actionnable » n'était pas un terme communément employé en génétique, et trouve des éléments différenciant au terme d'utilité clinique. Un gène est défini comme "actionnable" lorsqu'une de ses variation(s) pathogène(s) ou potentiellement pathogène(s) entraîne un risque de développer une maladie génétique à l'avenir, accessible à une prévention ou un traitement, d'autant plus efficaces qu'ils sont précoces. Quelques publications proposent des méthodes d'évaluation du caractère actionnable des gènes, afin de compléter les listes à cibler dans le futur en fonction de l'avancée des connaissances (Berg et al., 2016). Leur identification chez un individu permettrait ainsi d'améliorer son pronostic en termes de mortalité ou de morbidité (Green et coll, 2013; Dorschner et al, 2013). Certains laboratoires aux Etats-Unis proposent de rechercher des variations dans une liste plus large de gènes actionnables (Dorschner et al 2013; Amendola et coll, 2015). La liste de l'ACMG est en effet considérée comme minimale, révisable par les laboratoires. Par exemple, une recherche d'hétérozygotie pour les maladies rares récessives autosomiques les plus fréquentes comme la mucoviscidose, ne répond pas à la définition d'actionnabilité telle que définie par l'ACMG, mais qui peut avoir un intérêt en termes d'information pour les projets de procréation, dans des familles déjà particulièrement touchées par la maladie et le handicap ; ou encore une recherche de variations pharmacogénétiques pouvant avoir un intérêt en cas de maladie chronique sujette à de nombreuses prescriptions médicamenteuses. A noter que ces données ne sont actuellement pas encore facilement utilisées dans le cadre du soin. Une étude s'est intéressée à la perception des données pharmacogénétiques, montrant que les médecins hospitaliers d'un grand centre américain étaient peu enclins à utiliser ces données dans leur pratique actuelle si ces informations étaient disponibles (52 % des médecins interrogés ne les utiliseraient pas) (St-Sauver et coll., 2016). L'extension de la liste des informations qui pourraient être transmises en tant que

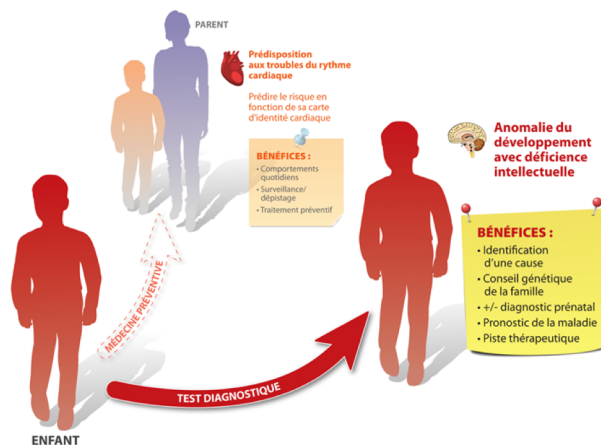


Figure 1 Le principe des données additionnelles

données secondaires peut poser question.

Ces recommandations ne sont pas partagées en France car de nombreux experts français estiment qu'en dehors d'un contexte familial spécifique, une telle découverte pourrait exposer au risque de mettre en œuvre des mesures de dépistage et de prévention potentiellement délétères du point de vue psychologique, et potentiellement par excès du point de vue médical. Ces mêmes experts sont également freinés par la problématique d'identifier des pathologies à révélation tardive chez des mineurs. Ces réflexions sont portées aussi par d'autres sociétés savantes, en particulier canadiennes et européennes (Boycott et coll., 2015 ; Matthijs et coll., 2016). En particulier, la Société Européenne de Génétique Humaine (ESHG) préconise l'utilisation de panels bioinformatiques ou non, pour éviter d'être confrontés à la problématique des données incidentes (Matthijs et coll., 2016).

Les questionnements éthiques posés par les données additionnelles

Les quatre principes universels en éthique en difficulté face aux données additionnelles

Il existe quatre principes universels de l'éthique biomédicale, le principe d'autonomie, le principe de bienfaisance, le principe de non-malfaisance, et le principe de justice ou d'équité (Le Coz, 2009). Ces principes doivent aussi régir la divulgation des DA. Le principe d'autonomie est basé sur la liberté de choix du patient. Il implique de solliciter un consentement libre et éclairé, ce qui signifie que le patient peut accepter comme refuser la recherche des DA ou de certaines d'entre elles. Plus l'analyse prescrite élargit son champ d'investigation, plus l'information devient conséquente et complexe. Ainsi, le principe du consentement éclairé est mis en difficulté avec les examens pangénomiques et la question des données additionnelles, compte tenu de la complexité des informations à délivrer et de la capacité du patient à les maîtriser. Le principe de bienfaisance doit être pensé dans une dimension globale de bien-être, de qualité de vie de la personne, tel que le patient le conçoit pour lui-même. Il doit comprendre des aspects médicaux et psychologiques. Le principe de non malfaisance réfère au principe d'épargner au patient un préjudice moral ou physique qui ne ferait pas sens pour lui. Ces trois principes sont mis en tension autour des nouvelles technologies de génomique par la difficulté pour

le patient de bien appréhender ses attentes et les effets possibles des résultats, et les positions des généticiens en fonction de leurs connaissances, expériences et ressources. Le principe de *justice ou d'équité* est actuellement mis à mal dans la mesure où les généticiens pourraient ne pas avoir les mêmes moyens ni la même perception des données additionnelles et donc de l'information à fournir pour un consentement éclairé.

Qui décide ?

Qui doit choisir ? Le médecin avec ses connaissances/son savoir, avec parfois une tendance à vouloir « protéger » les patients et leurs familles ? Le patient avec ses connaissances médicales propres ? Est-on aujourd'hui capable de connaître la balance bénéfice-risque du SHD pangénomique ou doit-on attendre des études complémentaires ? Le patient a-t-il droit à toute information génétique générée ou à toute information "utile" ? Il est néanmoins difficile de définir la notion d'utilité médicale puisque les médecins eux-mêmes sont partagés sur l'utilité des informations à délivrer, et qu'elle peut aussi se décliner in fine de manière singulière pour un patient ou une famille donnée. La notion de décision partagée sur la base d'informations claires est à mettre en avant, avec toute la complexité de la transmission des informations adaptées et compréhensibles. Les autorités administratives définissent des règles de bonnes pratiques qui peuvent évoluer dans le temps en fonction des connaissances, des visions éthiques/culturels et des décideurs propres à chaque pays, expliquant une hétérogénéité des pratiques potentiellement génératrice de confusion pour la société.

Un changement de paradigme clinique menant à un bouleversement fondamental de l'offre de soins

Si les DI ont toujours existé en génétique médicale, il s'agissait surtout de données dans le cadre de la prescription des technologies précédentes de génétique (Lefebvre et coll., 2016). En revanche, la notion de DS est *nouvelle*, puisque l'on proposerait une offre médicale allant au-delà de la demande clinique initiale. Il existe un glissement d'un test à visée diagnostique vers un test de dépistage. En effet, en recherchant l'étiologie d'une pathologie avérée, on pourrait être amené à annoncer un risque d'une autre pathologie potentiellement à venir. Les pathologies du développement surviennent le plus souvent *de novo*, et les pathologies en lien avec les DS se transmettent le plus

souvent sur un mode d'hérédité autosomique dominant, pouvant concerner toute une lignée familiale. Il existe par ailleurs une contradiction puisque l'accès à ce savoir prédictif se fait en cas de DS en dehors de tout protocole d'encadrement des pratiques cliniques comme cela est le cas dans le contexte de pathologie familiale connue.

L'incertitude et les données additionnelles

L'incertitude a toujours existé en médecine en termes de diagnostic, pronostic ou de thérapeutique. En génétique médicale, le SHD a augmenté la probabilité de trouver des données de signification inconnue et des données additionnelles. En effet, bien que l'on soit capable de séquencer l'ensemble du génome, on ne connaît pas les conséquences de l'ensemble des variants observés. Il est ainsi difficile de savoir si des données de signification inconnue doivent être rendues au patient, selon le principe de non malfaisance. La réanalyse des variants peut mener à des reclassements de diagnostic, non seulement de négatif à positif, mais également de positif à non concluant (Hart et coll., 2019). Dans ce dernier cas, le conseil génétique et les recommandations de surveillance transmis à une famille par excès devront être remises en question. Ce risque est d'autant plus préoccupant dans le contexte de DA, où l'individu jugé à risque de développer une maladie génétique ne présente aucun symptôme ni contexte familial évocateur en lien avec un variant potentiellement identifiée. Les professionnels doivent composer avec cette incertitude tout au long du processus engagé auprès des familles, en amont et au moment de la proposition de l'examen, lors du rendu du résultat, et au cours de son suivi.

En quoi les recherches permettent d'avancer sur les questions précédentes ?

Les études internationales

'Geneticists should expect that almost every patient will want incidental findings analysis' nous préparait le Pr Leslie Biesecker, qui a joué un rôle majeur dans la mise en place de la médecine génomique aux Etats-Unis. De nombreuses études de recherche, en particulier nord-américaines, se sont intéressées à la perception et aux attentes de différents publics vis-à-vis de la recherche active de données secondaires issues du séquençage pangénomique. Une revue de la littérature a été publiée sur le sujet, en se concentrant sur tous les articles de PubMed qui font état de données quantitatives, qualitatives ou mixtes (Delanne et coll., 2017). De 2010 à 2016, 39 articles ont été compilés. Au total, 14.868 personnes ont été interviewées, dont 1.259 patients, 6.104 professionnels de santé et 7.505 représentants de la société. Lorsque la notion d'actionnabilité était mentionnée (20 articles), 92 % des répondants étaient demandeurs d'obtenir des résultats concernant les DA actionnables, dont 88 % pour les patients, 86 % pour les professionnels de santé, et 97 % pour les représentants de la société. Ce pourcentage diminuait par contre à 70 % pour les DA non actionnables, dont 83 % pour les patients, 62 % pour les professionnels de santé, et 73 % pour les représentants de la société. Ces pourcentages étaient légèrement inférieurs lorsque la question concernait les enfants. Néanmoins, pour les répondants, la notion de *laisser le choix au patient* était cruciale. Les professionnels de santé étaient par ailleurs demandeurs de référentiels nationaux sur le sujet.

Si les participants aux études sont très majoritairement favorables à la recherche et à la restitution des DA au-delà même de la liste minimale recommandée par l'ACMG, il est néanmoins important de garder un regard critique par rapport à ces publications. En effet, il existe une diversité des contextes (recherche ou diagnostic, maladies du développement ou cancérologie), des méthodes, et des interviewés, avec des scénarii différents, en large majorité hypothétiques. La plupart de ces publications ne relatent d'aucun recul après l'annonce des DA, ou sur les conséquences médicales et psychologiques à moyen et long terme. Des études menées par des équipes multidisciplinaires impliquant des patients au moment du rendu de leurs résultats, mais surtout à distance, font défaut. Ces études sont pourtant nécessaires pour alimenter le débat sur le rapport bénéfice-risque de cette proposition en médecine.

Une telle étude a récemment été réalisée aux Etats-Unis à partir de 1.197 patients ayant bénéficié d'un séquençage pangénomique, dans un contexte de cancérologie ou de maladies du développement. S'ils le souhaitent, les patients bénéficiaient d'un rendu des résultats uniquement pour les variants pathogènes ou probablement pathogènes dans les 56 gènes historiques de l'ACMG (Hart et coll., 2018). Il a été identifié une donnée secondaire chez 18 patients (1,9 % des patients), dont 13 ont pu être recontactés à distance par téléphone. Aucun d'entre eux n'a exprimé de regrets, 77 % relataient une surprise vis-à-vis de la réception de ces résultats et 38 % exprimaient de l'inquiétude. Les recommandations de surveillance préconisées avaient été suivies par 69 % des patients et 72 % avaient partagé l'information avec leurs apparentés du 1er degré. Les auteurs estiment que ces résultats sont rassurants et ne donnent pas d'arguments contre le rendu de tels résultats aux patients demandeurs. Des résultats très proches ont été obtenus dans une autre étude, même si on peut questionner l'impact psychologique de tels résultats dans certains cas (Sapp et coll., 2018).

Les études de recherche nationales

En France, plusieurs questions ont été abordées, la plupart avec la participation de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD, créée en 2012 pour répondre aux questions posées par l'arrivée du séquençage haut débit dans le soin dans le contexte des maladies du développement, et portée par le CHU de Dijon. Cette FHU comprend des professionnels de différents champs disciplinaires (cliniciens, biologistes, éthiciens, chercheurs en psychologie, économistes de la santé, philosophes, méthodologistes), ayant permis de proposer plusieurs études de recherche contribuant à mieux connaître le point de vue de la population française sur le sujet. Les questions posées étaient les suivantes : Que veulent savoir les patients ou leurs parents ? Quels sont les motivations et les facteurs explicatifs de leur choix de connaître ou de ne pas connaître des résultats au-delà du diagnostic primaire ? Quel est l'impact psychologique, social et médical des résultats ? Comment accompagner les patients après le rendu des résultats ? L'accès à ces données peuvent-elles répondre à des critères de soutenabilité financières et organisationnelles pour les établissements et au-delà, pour le système de soins ?

L'étude SEQUAPRE, financée par la Fondation Maladies Rares, avait pour objectif d'appréhender les préférences et expériences des patients, des familles et des profes-

sionnels de santé vis-à-vis du séquençage haut débit et d'en mesurer leurs enjeux psycho-sociaux, économiques et éthiques (Chassagne et coll., 2019). Elle a été menée par les Centres de Référence « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de Dijon et de Lyon en 2015-2016. Un premier volet avant réalisation d'un séquençage haut débit a recueilli les préférences des parents d'enfants atteints de maladie rare à partir de questionnaires selon la méthode des choix discrets. Ainsi, 513 parents ont participé à l'étude quantitative, qui a montré que 75 % des parents souhaitaient disposer d'informations exhaustives, y compris de résultats de signification inconnue. Ce désir d'information s'inscrit dans un esprit de maximiser les chances d'obtenir un diagnostic. Par contre, 25 % des parents ne souhaitaient vraiment pas accéder aux résultats incidents, et évaluaient négativement le fait de pouvoir les connaître et ce quelle que soit la pathologie concernée. Le second volet après le rendu de résultats s'est basé sur l'analyse des discours de parents et de médecins généticiens collectés à partir d'entretiens semi-dirigés. Cette étude qualitative n'a pas concerné de situations de résultats de données incidents.

L'étude FIND, financée par le Ministère des Solidarités et de la Santé dans le cadre du Programme de Recherche sur la Performance du Système des Soins (PREPS), a inclus des patients des Centres de Références Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de Dijon, Lyon et Paris Pitié-Salpêtrière/Trousseau en 2017-2018 dans le but d'analyser leurs attentes et leurs vécus vis-à-vis de la recherche de données secondaires lors de la prescription d'un séquençage de l'exome, et d'en dégager les impacts en termes d'organisation des soins. Cette recherche mixte comporte un volet quantitatif (passation de questionnaires et d'échelles standardisées) et qualitatif (observation de consultations médicales et entretiens avec suivi des familles sur 12 mois). Les données secondaires sont classées en 3 grandes catégories : (1) pathologie à révélation tardive, (2) résultat utile pour le conseil génétique en vue d'un projet parental et (3) résultat pouvant être important pour prescrire un médicament. Au total, 342 patients ont été inclus, dont le suivi est actuellement en cours, mais la question des refus a d'ores et déjà pu être étudiée : 84 refus ont été répertoriés, soit 24 %, ce qui s'avère supérieur au nombre de refus en situation hypothétique. Cette étude donnera des informations précieuses sur le suivi à moyen terme des résultats pour les familles. Elle permettra également de pointer les moyens nécessaires pour implémenter au mieux ces analyses dans un contexte de soin.

Un autre projet de recherche en France s'intéresse aux préférences hypothétiques des patients quant à la question de l'accès aux données secondaires lors d'indication d'ES en oncologie (Visage-ONCO).

L'étude PADAP (Possibilité d'Accéder aux Données secondaires: Approche Psychologique) a été déployée dans le but de recueillir les points de vue des représentants d'associations de patients concernés par les maladies dont les gènes responsables sont inclus dans la liste de l'ACMG (Houdayer et coll., 2019). En effet, il était important de comprendre pourquoi les études de population montrent un engouement général pour l'accès à des DS issues du séquençage de l'exome, alors que moins de la moitié des patients décide d'avoir accès à un diagnostic présymptomatique lorsque ces pathologies sont connues dans la

famille (Christiaans et coll, 2008 ; Ropka et coll, 2006). PADAP a interrogé 21 participants, dont 5 représentants des patients en impasse diagnostique. Seuls 39 % des représentants d'associations étaient favorables à l'accès aux données secondaires, contrastant avec 80 % des personnes représentant les patients sans diagnostic. Le poids de l'expérience personnelle semble avoir un rôle majeur, l'expérience de la maladie entraînant plus de prudence « Nous, on sait ce que c'est que de savoir ! ». Cette étude montre que la question « savoir / ne pas savoir » est beaucoup trop binaire. Les attentes et réactions des patients et des familles s'avèrent bien plus complexes car très contextualisées.

Enfin, l'étude pilote DefiDiag du PFMG2025, visant à étudier la faisabilité et l'efficacité du séquençage du génome en première intention pour le diagnostic étiologique des déficiences intellectuelles, comprendra un objectif secondaire sur la question de l'accès aux résultats de maladies à révélation tardive. Comme la question de l'accès pour les mineurs n'est pas réglée et contraste avec l'impossibilité pour eux d'accéder à un diagnostic présymptomatique en l'absence de bénéfice direct dans l'enfance, cet accès sera proposé, de façon originale, uniquement aux parents. Les enfants pourront être secondairement testés de façon ciblée si le diagnostic présymptomatique pour cette pathologie présente un bénéfice direct pendant l'enfance. Cette étude, qui devrait débuter début 2020, permettra d'évaluer si les demandes des parents sont identiques lorsqu'ils sont directement concernés, comparativement à lorsque la question se porte en première intention sur leur enfant (Binquet et coll., 2018).

Des sociétés savantes ont aussi proposé des travaux de réflexions sur ces questions. L'Association Francophone des Généticiens Cliniciens (AFGC) a proposé d'analyser lors de la publication du PFMG2025 en 2016, un questionnaire dédié pour étudier les représentations et les attentes des généticiens français face à ces nouvelles technologies. Trois quarts des répondants expriment des craintes quant à l'utilisation du SHD pangénomique en pratique médicale. Ils classent par ordre d'importance : 1) la gestion des DA ; 2) la gestion des résultats de signification inconnue ; 3) le risque de prescription et d'utilisation du SHD par des non-experts ; 4) le risque d'augmentation des demandes et de l'engorgement des consultations de génétique ; 5) la complexité dans l'explication des résultats aux patients. Malgré tout, 78 % des généticiens sont prêts à rendre les DA et seuls 6 % y sont opposés. En parallèle, la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP), nouvellement constituée en 2015, a émis des recommandations vis-à-vis des gènes qui pourraient être jugés actionnables en oncogénétique si la question des données secondaires était retenue en France (Pujol et coll., 2018).

Compte tenu de ces résultats, plusieurs outils pédagogiques et d'information ont été mis en place par la FHU TRANSLAD et la filière nationale de santé AnDDI-Rares, pour les professionnels et le public (voir encadré 2).

Encadré 2 : Outils pédagogiques et d'information mis en place par la filière nationale de santé AnDDI-Rares et la FHU TRANSLAD

Pour les professionnels, citons le guide de la consultation de médecine génomique, les sessions de formations « 2 jours NGS », le DIU de médecine de précision et personnalisée, le séminaire international d'éthique tous les 2 ans, le forum AnDDI-éthique). Pour les patients et le public, citons 2 films, l'un pour expliquer le SHD d'exome aux patients, et l'autre pour expliquer le principe des données secondaires, tous deux déclinés en plaquettes d'informations pour les patients. Ces actions s'inscrivent dans l'ambition du PFMG2025 de déployer les instruments du parcours de soins.

Les conséquences sur l'organisation des soins

Il est important de réaliser que la gestion de ces DA est chronophage, ce qui doit être pris en compte s'il est décidé par un pays d'en rendre l'accès possible. Les ressources nécessaires n'impactent pas que les équipes de génétique. Tout d'abord, il faut anticiper un temps de consultation supplémentaire dédié, pour expliquer ces informations aux patients et permettre une prise de décision éclairée. Il s'agirait idéalement d'une consultation indépendante avec un conseiller en génétique pour différencier ces explications de celles du diagnostic primaire. Un temps d'analyse biologique supplémentaire est également nécessaire, qui requiert fréquemment un avis complémentaire auprès d'un laboratoire de référence. Actuellement, aucune facturation ou cotation n'existe pour ce type d'avis. Enfin, si une donnée additionnelle est identifiée, des consultations spécialisées seront proposées, avec la mise en place d'un suivi régulier. Les conséquences sur l'organisation des soins ont été simulées en France, si l'accès à des données secondaires était donné à une cohorte de 700 patients étudiés par séquençage haut débit, pour des gènes actionnables en termes de prévention ou de conseil génétique, ainsi que des variants pharmacogénétiques de classe IA/IB selon PharmGKB, (Thauvin-Robinet et coll., 2019). Cette étude montre la nécessité d'anticiper la mise en œuvre de la médecine génomique, notamment de la surcharge de travail aux différentes étapes du processus (clinique, biologique...). Cependant, les implications en termes d'organisation des soins ont été peu discutées dans la littérature (Bennette et al., 2015). Un temps moyen d'interprétation des résultats a été estimé à 37 minutes dans l'étude princeps (Amenola et coll., 2015), même si ce temps devrait diminuer avec la mise à disposition des bases de données internationales de variations génomiques. Rapporté au nombre d'examen à réaliser par an, l'impact apparaît non négligeable en termes de moyens humains, sans compter le temps nécessaire pour l'information d'amont et d'aval et l'accompagnement des familles concernées. Les conséquences sur l'organisation des soins doivent se questionner de différents points de vue (tutelles, professionnels, associations de patients...), prendre en compte les contraintes de faisabilité (organisation, moyens...), des verrous et des leviers. L'importance des débats, des expérimentations, des recherches est à souligner, pour définir un cadre collectif mais qui devra laisser un espace au dialogue singulier.

Les recommandations de l'Agence de la Biomédecine et des plateformes du PFMG2025

Dans la mesure où les évolutions technologiques sont en avance sur le processus de révision législatif, des pratiques hétérogènes se sont développées sur l'ensemble du territoire. Un besoin d'harmonisation des pratiques exprimé par les professionnels de la génétique a conduit l'Agence de la Biomédecine à mettre en place un groupe de travail, afin de proposer des recommandations visant à encadrer les pratiques en termes de DA au bénéfice des patients en 2018-2019. Ces recommandations complètent l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (voir Encadré 3). Dans un premier temps, en l'absence de plus de données issues de la recherche, les experts réunis par l'Agence de la Biomédecine se sont prononcés, dans le cadre du diagnostic, contre une analyse systématique de DS dans une liste préétablie de gènes sans lien avec l'indication initiale. En effet, en dehors d'un contexte familial spécifique, il a été argumenté qu'un rendu de résultat positif pourrait exposer au risque de mettre en œuvre des mesures de dépistage et de prévention potentiellement délétères tant du point de vue médical que psychologique (Isidor et coll., 2019). En revanche, les projets de recherche sont encouragés pour faire avancer les connaissances dans le domaine. Concernant les DI, il est recommandé de discuter des résultats en réunion de concertation pluridisciplinaire diagnostique afin d'évaluer la validité et l'utilité cliniques. Seuls les résultats répondant à ces critères seront communiqués au patient s'il y a préalablement consenti. Pour les mineurs, seules les DI exposant l'enfant à un risque élevé d'une maladie d'une particulière gravité pour laquelle il peut bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates peuvent être communiquées.

Lors de leur phase initiale de mise en place, les deux plateformes pilotes de séquençage à très haut débit du PFMG2025 ne vont transmettre ni DI ni DS, car le ministère de la justice a estimé que l'état actuel des textes réglementaires français n'autorise pas la révélation de ces découvertes au patient. En effet, l'examen des caractéristiques génétiques est strictement encadré par l'article 16-10 du code civil, qui stipule que « L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment. » Par ailleurs, le conseil d'état questionne l'équité en population générale et la faisabilité : « Le fait de subordonner l'accès aux tests génétiques à la recherche d'une liste préétablie de mutations serait particulièrement problématique. D'une part, une telle obligation systématique irait à rebours du principe selon lequel le patient doit librement consentir au test dont il fait l'objet. D'autre part, elle risquerait de saturer les capacités médicales existantes : en effet, si certaines anomalies, indépendamment du motif justifiant le test, étaient recherchées, il deviendrait alors délicat, au regard du principe d'égalité, de refuser leur recherche en population générale – ce qui reviendrait, in fine, à autoriser les tests génétiques pour ce panel de mutations

responsables de maladies graves. » (voir URL). Il est néanmoins probable que cette position soit modifiée dans le cadre d'un plan national visant à promouvoir la médecine génomique.

Encadré 3 : Rappel des règles de bonnes pratiques pour l'examen des caractéristiques génétiques face au SHD

Des règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales ont été définies par l'arrêté du 27 mai 2013, et restent actuellement la référence, y compris pour les tests de SHD (voir URL). En France, l'utilité clinique est requise pour valider la prescription de tout test génétique, rendant impossible sa prescription dans le seul but de rechercher des informations en termes de prédiction, ou d'identité en dehors d'un contexte juridique. Au moment de la prescription, il est nécessaire de prendre en compte non seulement les conséquences des résultats de l'examen pour la prise en charge médicale de la personne et pour ses choix de vie, mais également les conséquences psychologiques, et les conséquences familiales. Un délai de réflexion doit être proposé à la personne, et le recours à un accompagnement psychologique envisagé. L'arrêté du 27 mai 2013 mentionne la situation particulière des personnes mineures : un examen génétique ne peut être prescrit chez un mineur ou un majeur sous tutelle qu'à condition que celui-ci ou sa famille puisse personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates. L'approbation du mineur doit être recherchée chaque fois que possible. Ce principe entraîne également un questionnement éthique pour les pathologies à révélation tardive, révélées par une donnée additionnelle identifiée par un SHD chez le mineur. Pour la plupart de ces résultats, il va exister une implication familiale, imposant à l'individu, selon la loi Française de l'information à la parentèle (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, voir URL), de révéler les résultats aux membres à risque de leur famille, afin de leur donner la possibilité de décider à leur tour de connaître leur statut. Certains y verront un intérêt en termes de prévention, d'autres estimeront à l'inverse qu'une information qu'ils n'avaient pas souhaité leur est imposé. Cette dimension d'une prise de décision pour sa famille, au-delà de sa propre personne, doit être commentée au patient avant la prescription d'un examen pangénomique.

Conclusion

De tous temps, les hommes ont cherché à prédire l'avenir, exprimant ainsi leur désir de dépassement de l'incertitude qui y est liée. Les DS actionnables viennent à la fois rappeler notre vulnérabilité tout en mettant en avant des moyens de prévention ou de traitement. Cela peut entraîner une illusion de maîtrise de l'avenir, mais il existe un risque de transformer des sujets en patients en attente. Les généticiens ont une longue expérience du diagnostic présymptomatique, qui fait contrebalancer l'enthousiasme des patients et leur laisser le libre arbitre dans la décision. Sur le plan éthique, il y a une mise en tension entre le droit de savoir du patient et le devoir

du médecin de ne pas nuire.

Ces différents points montrent l'importance de prendre le temps de la réflexion pluridisciplinaire comprenant cliniciens, biologistes, psychologues, éthiciens, sociologues, philosophes, patients/familles, société civile... quant aux modalités d'accompagnement en amont et en aval de ces nouveaux contextes cliniques de prescription et d'annonce de résultats, qui auront un impact sur l'organisation des soins. Les recommandations actuelles en France vont dans le sens de permettre l'accès aux données incidentes jugées actionnables mais pas des données secondaires. Pourtant, les données incidentes peuvent être beaucoup moins anticipées entraînant une limite de l'information transmise aux patients avant la prescription du test.

L'accès au séquençage de son génome n'étant plus un problème technique, il devient un sujet de société avec une réflexion éthique citoyenne. Dans le cadre des révisions des lois de bioéthique, l'avis 129 du CCNE en 2018 propose le diagnostic préconceptionnel en population générale (dépistage des porteurs sains de mutations responsables de maladies héréditaires monogéniques graves), ainsi qu'une étude pilote sur l'extension du dépistage génétique à la population générale. L'évolution technologique entraîne une accélération vertigineuse des réflexions. Pourtant, on estime actuellement qu'une minorité des patients qui a besoin d'un examen de séquençage haut débit dans un contexte diagnostique y a accès. N'est-ce pas de notre devoir de s'assurer d'une mise en place optimale pour les patients avant tout ? dans quelles mesures peut-on penser l'accès à cette médecine en France ?

Financement

Ce travail a été soutenu par un financement de l'étude FIND (clinical trial NCT03288727).

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des investigateurs des études de recherche citées (SEQUAPRE, FIND, PADAP, Visage-ONCO, DefiDiag) pour leur participation aux discussions sur le sujet, de même que la commission transversale éthique de la filière de santé AnDDI-Rares, et le groupe de travail de l'agence de la biomédecine sur le sujet des recommandations sur les données additionnelles issues du séquençage haut débit.

Liste d'acronymes utilisés dans le texte :

- ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics
- AFGC: Association Francophone des Généticiens Cliniciens
- AD : Anomalies du Développement
- CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique
- DA : Donnée Additionnelle
- DI : Donnée Incidente
- DS : Donnée Secondaire
- ES : Séquençage de l'Exome
- ESHG : Société Européenne de Génétique Humaine
- FHU : Fédération Hospitalo-Universitaire
- GS : Séquençage du Génome
- PADAP : Possibilité d'Accéder aux Données secondaires: Approche Psychologique

- PFMG2025 : Plan France Médecine Génomique 2025
- PREPS : Programme de Recherche sur la Performance du Système des Soins
- SFMPP : Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée
- SHD : Séquençage Haut Débit

RÉFÉRENCES

- Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, Salama JS, Hart R, Shirts BH, Murray ML, Tokita MJ, Gallego CJ, Kim DS, Bennett JT, Crosslin DR, Ranchalis J, Jones KL, Rosenthal EA, Jarvik ER, Itsara A, Turner EH, Herman DS, Schleit J, Burt A, Jamal SM, Abrudan JL, Johnson AD, Conlin LK, Dulik MC, Santani A, Metterville DR, Kelly M, Foreman AK, Lee K, Taylor KD, Guo X, Crooks K, Kiedrowski LA, Raffel LJ, Gordon O, Machini K, Desnick RJ, Biesecker LG, Lubitz SA, Mulchandani S, Cooper GM, Joffe S, Richards CS, Yang Y, Rotter JJ, Rich SS, O'Donnell CJ, Berg JS, Spinner NB, Evans JP, Fullerton SM, Leppig KA, Bennett RL, Bird T, Sybert VP, Grady WM, Tabor HK, Kim JH, Bamshad MJ, Wilfond B, Motulsky AG, Scott CR, Pritchard CC, Walsh TD, Burke W, Raskind WH, Byers P, Hisama FM, Rehm H, Nickerson DA, Jarvik GP. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res.* 2015;25:305-15
- Bennette CS, Gallego CJ, Burke W, Jarvik GP, Veenstra DL. The cost-effectiveness of returning incidental findings from next-generation genomic sequencing. *Genet Med.* 2015;17:587-95
- Binquet C, Lejeune C, Guillemin F, Seror V, Gérard B, Frebourg T, Dolffus H. Faisabilité et efficience du séquençage du génome en première intention pour le diagnostic étiologique des déficiences intellectuelles : l'étude DEFIDIAG. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2018 ; 66, S171.
- Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J. Med. Genet.* 2015;52:431-7.
- Chassagne A, Péliissier A, Houdayer F, Cretin E, Gautier E, Salvi D, Kidri S, Godard A, Thauvin-Robinet C, Masurel A, Lehalle D, Jean-Marçais N, Thevenon J, Lesca G, Putoux A, Cordier MP, Dupuis-Girod S, Till M, Duffourd Y, Rivière JB, Joly L, Juif C, Putois O, Ancet P, Lapointe AS, Morin P, Edery P, Rossi M, Sanlaville D, Béjean S, Peyron C, Faivre L. Exome sequencing in clinical settings: preferences and experiences of parents of children with rare diseases (SEQUAPRE study). *Eur J Hum Genet.* 2019 May;27(5):701-710.
- Christiaans I et al. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2008;16:1201-7.
- Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018;3:16.
- Delanne J, Nambot S, Chassagne A, Putois O, Péliissier A, Peyron C, Gautier E, Thevenon J, Cretin E, Bruel AL, Goussot V, Ghiringhelli F, Boidot R, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vitobello A, Demougeot L, Vernin C, Lapointe AS, Bardou M, Luu M, Binquet C, Lejeune C, Joly L, Juif C, Baurand A, Sawka C, Bertolone G, Duffourd Y, Sanlaville D, Pujol P, Geneviève D, Houdayer F, Thauvin-Robinet C, Faivre L. Secondary findings from whole-exome/genome sequencing evaluating stakeholder perspectives. A review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2019 Jun;62(6):103529.
- Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, Robertson PD, Shirts BH, Gallego CJ, Bennett RL, Jones KL, Tokita MJ, Bennett JT, Kim JH, Rosenthal EA, Kim DS; National Heart, Lung, and Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing Project, Tabor HK, Bamshad MJ, Motulsky AG, Scott CR, Pritchard CC, Walsh T, Burke W, Raskind WH, Byers P, Hisama FM, Nickerson DA, Jarvik GP. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet.* 2013 Oct 3;93(4):631-40
- Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, Kwint M, Janssen IM, Hoischen A, Schenck A, Leach R, Klein R, Tearle R, Bo T, Pfundt R, Yntema HG, de Vries BB, Kleefstra T, Brunner HG, Vissers LE, Veltman JA. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511:344-7.
- Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565-74.
- Hart MR, Biesecker BB, Blout CL, Christensen KD, Amendola LM, Bergstrom KL, Biswas S, Bowling KM, Brothers KB, Conlin LK, Cooper GM, Dulik MC, East KM, Everett JN, Finnila CR, Ghazani AA, Gilmore MJ, Goddard KAB, Jarvik GP, Johnston JJ, Kauffman TL, Kelley WV, Krier JB, Lewis KL, McGuire AL, McMullen C, Ou J, Plon SE, Rehm HL, Richards CS, Romasko EJ, Miren Sagardia A, Spinner NB, Thompson ML, Turbitt E, Vassy JL, Wilfond BS, Veenstra DL, Berg JS, Green RC, Biesecker LG, Hindorf LA. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. *Genet Med.* 2019 May;21(5):1100-1110
- Houdayer F, Putois O, Babonneau ML, Chaumet H, Joly L, Juif C, Michon CC, Staraci S, Cretin E, Delanoue S, Charron P, Chassagne A, Edery P, Gautier E, Lapointe AS, Thauvin-Robinet C, Sanlaville D, Gargiulo M, Faivre L. Secondary findings from next generation sequencing: Psychological and ethical issues. Family and patient perspectives. *Eur J Med Genet.* 2019 Oct;62(10):103711.
- Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19:249-55.
- Le Coz P « Les principes éthiques et les émotions dans la décision médicale ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, vol. 12, n°6, nov-déc 2009.

- Lefebvre M, Sanlaville D, Marle N, Thauvin-Robinet C, Gautier E, Chehadeh SE, Mosca-Boidron AL, Thevenon J, Edery P, Alex-Cordier MP, Till M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Philippe A, Romana S, Malan V, Afenjar A, Marlin S, Chantot-Bastaraud S, Bitoun P, Heron B, Piparas E, Morice-Picard F, Moutton S, Chassaing N, Vigouroux-Castera A, Lespinasse J, Manouvrier-Hanu S, Boute-Benejean O, Vincent-Delorme C, Petit F, Meur NL, Marti-Dramard M, Guerrot AM, Goldenberg A, Redon S, Ferrec C, Odent S, Caignec CL, Mercier S, Gilbert-Dussardier B, Toutain A, Arpin S, Blesson S, Mortemousque I, Schaefer E, Martin D, Philip N, Sigaudy S, Busa T, Missirian C, Giuliano F, Benailly HK, Kien PK, Leheup B, Benneteau C, Lambert L, Caumes R, Kuentz P, François I, Heron D, Keren B, Cretin E, Callier P, Julia S, Faivre L. Genetic counselling difficulties and ethical implications of incidental findings from array-CGH: a 7-year national survey. *Clin Genet.* 2016 May;89(5):630-5.
- Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24:2-5.
- Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, Sanlaville D, Corsini C, Baertschi B, Anahory M, Vaur D, Olschwang S, Soufir N, Bastide N, Amar S, Vintraud M, Ingster O, Richard S, Le Coz P, Spano JP, Caron O, Hammel P, Luporsi E, Toledano A, Rebillard X, Cambon-Thomsen A, Putois O, Rey JM, Hervé C, Zorn C, Baudry K, Galibert V, Gligorov J, Azria D, Bressac-de Paillerets B, Burnichon N, Spielmann M, Zarca D, Coupier I, Cussenot O, Gimenez-Roqueplo AP, Giraud S, Lapointe AS, Niccoli P, Raingeard I, Le Bidan M, Frebourg T, Raffi A, Geneviève D. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2018 Dec;26(12):1732-1742.
- Ropka ME et al. Uptake rates for breast cancer genetic testing: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2006;15:840-55.
- Sapp JC, Johnston JJ, Driscoll K, Heidlebaugh AR, Miren Sagardia A, Dogbe DN, Umstead KL, Turbitt E, Alevisos I, Baron J, Bönnemann C, Brooks B, Donkervoort S, Jee YH, Linehan WM, McMahon FJ, Moss J, Mullikin JC, Nielsen D, Pelayo E, Remaley AT, Siegel R, Su H, Zarate C; NISC Comparative Sequencing Program, Manolio TA, Biesecker BB, Biesecker LG. Evaluation of Recipients of Positive and Negative Secondary Findings Evaluations in a Hybrid CLIA-Research Sequencing Pilot. *Am J Hum Genet.* 2018;103:358-366.
- St Sauver JL, Bielinski SJ, Olson JE, Bell EJ, Mc Gree ME, Jacobson DJ, McCormick JB, Caraballo PJ, Takahashi PY, Roger VL, Rohrer Vitek CR. Integrating Pharmacogenomics into Clinical Practice: Promise vs Reality. *Am J Med.* 2016 Oct;129(10):1093-1099.e1.
- Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Nambot S, Delanne J, Kuentz P, Bruel AL, Chassagne A, Cretin E, Pélissier A, Peyron C, Gautier E, Lehalle D, Jean-Marçais N, Callier P, Mosca-Boidron AL, Vitobello A, Sorlin A, Tran Mau-Them F, Philippe C, Vabres P, Demougeot L, Poé C, Jouan T, Chevarin M, Lefebvre M, Bardou M, Tisserant E, Luu M, Binquet C, Deleuze JF, Verstuyft C, Duffourd Y, Faivre L. Secondary actionable findings identified by exome sequencing: expected impact on the organisation of care from the study of 700 consecutive tests. *Eur J Hum Genet.* 2019 Aug;27(8):1197-1214.
- Van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *EJHG* 2013;21:580-4.
- URL**
- <https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medecine-genomique-2025>
- <http://www.conseil-etat.fr/content/download/138941/1406918/version/1/file/Conseil%20d%27Etat%RE%C3%A9tude%20PM%20BIOETHIQUE.pdf> <http://www.sfmpp.org/>
- Encadré 2 :
- <http://www.anddi-rares.org/bibliotheque-anddi-rares/supports-numeriques-de-la-filiere-anddi-rares.html> <http://anddi-rares.org/bibliotheque-anddi-rares/films-anddi-rares/les-donnees-secondaires-issues-du-sequencage-haut-debit-du-genome.html> http://www.anddi-rares.org/assets/files/plaquette-sequencage_haut_debit_exome.pdf
- Encadré 3 :
- <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2013/5/27/AFSP1313547A/jo/texte>
- <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/20/AFSP1311381D/jo/texte>

Le concept de médicalisation à l'épreuve des auto-tests génétiques

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Jautrou Henri*

*Chercheur associé, LISST-Cers (UMR 5193), Université TOULOUSE II.

RÉSUMÉ

Entre les prémisses du marché des auto-tests, et la délivrance de premières certifications qui ont scellé l'existence officielle de ce marché, une vingtaine d'année aura été nécessaire pour que ces dispositifs s'étendent en dehors de la clinique, et en l'absence de toute ambiguïté juridique. Alors que les auto-tests font débat à divers titres, le présent article se concentre essentiellement sur les prises de positions épistémiques, à leur égard, par la profession médicale. Celle-ci reconnaît-elle les auto-tests comme un dispositif médical ? Dans un second temps, les données empiriques qu'apporte une telle étude de cas permettent de « tester » le concept de médicalisation sur un plan théorique. Au final, les difficultés analytiques qui apparaissent lors de sa confrontation à ces données ne sont pas tant inhérentes au concept lui-même, qu'à l'autonomie de la profession médicale, ce qui reste non explicite dans les revues de littérature (voire peu explicite dans la littérature académique). Tout en resituant ce concept dans la littérature (entre autres une littérature qui lui est antérieure), le présent texte discute de son rapport à la médecine (perçue comme une institution), et en précise modestement certains aspects définitionnels. La conclusion soulève la question de la spécificité de la médecine, dans son rapport avec l'informatique d'un côté, et l'anatomo-physiologie de l'autre.

MOTS-CLÉS : autonomie, institutionnalisation, juridiction, licence, mandat, médecine, profession, tests prédictifs, tests de susceptibilité.

Introduction

Vendus en accès libre (notamment sur l'Internet), les auto-tests génétiques permettent notamment aux consommateurs d'établir leurs *risques génétiques* pour diverses maladies, ainsi que leur prédisposition pour d'autres caractéristiques (Jautrou, 2016)¹. Ce marché se construit depuis une vingtaine d'années en l'absence de prescription médicale et d'accompagnement par un professionnel de santé lors de l'accès aux résultats. Il a révélé des « vides juridiques » à des échelles nationale et supranationale, ou va à l'encontre même de certaines législations nationales. De manière plus générale, les auto-tests suscitent divers débats, voire des controverses, dont l'origine tient à leurs multiples facettes et au fait qu'ils constituent une innovation à plusieurs titres. Après

l'apparition, au milieu des années 1990, des premiers « auto-tests » (proches d'une diffusion médicale, et dont le contenu tendait à être essentiellement issu de la clinique), le marché s'est rapidement et doublement diversifié : d'une part sur les modalités de diffusion (sortie des laboratoires cliniques et vente en accès libre), et d'autre part sur le contenu des produits. Ce dernier s'est élargi avec l'avènement des tests de « susceptibilité », c'est-à-dire de tests qui visent des fins prédictives en indiquant non pas une certitude, mais une probabilité de développer un caractère phénotypique donné. Cette diversification englobe plusieurs types de caractères : maladies communes (maladies cardio-vasculaires, diabètes, cancers, etc.), tolérance et posologie pharmacologiques, traits physiologiques (couleur des yeux, capacités olfactives, etc.), voire de manière anecdotique d'autres caractéristiques (tests pour la personnalité ou pour les capacités scolaires, voire sportives, etc.). Notre

¹ Suite à l'acte d'achat, un échantillon tissulaire (le plus souvent un frottis buccal) est envoyé au prestataire du service pour analyse de l'ADN.

étude se concentre plus particulièrement sur les tests dédiés à la santé, à la physiologie, aux « performances » et aux comportements, et exclut ceux dédiés à la filiation ou à « l'ancestralité ». Entre 2000 et 2012, pas moins de 120 entreprises participeront à ce marché. Leur positionnement marketing (et par extension leur profil) est relativement éclectique, comme le laisse apercevoir la Figure 1.

Apparu initialement aux Etats-Unis, puis en Europe², ce marché se développe maintenant dans le reste du monde (notamment en Asie). Il est en cours de structuration, et certaines de ses caractéristiques (tel que le fort taux de renouvellement des entreprises) sont typiques des nouveaux marchés (Jautrou, 2020b). Entre 2006 et 2010, six des entreprises les plus importantes³ entrent sur le marché : Counsyl, deCODE Genetics, Knome, Navigenics, 23andMe, Pathway Genomics. Contemporaines du fort développement de la génétique qui a lieu depuis une vingtaine d'années (en considérant comme référence le Projet de Génome Humain), elles s'inscrivent dans divers modèles économiques. Seule deCODE Genetics était en activité préalablement à la vente de ses auto-tests (notamment en raison de sa proximité avec l'industrie pharmaceutique). Fondée en 1996, elle fut une pionnière des études pan-génomiques (apparues à partir de 2005). Alors qu'au début des années 2000 les offres les plus complètes du marché réunissaient au mieux quelques caractères phénotypiques, elles réunissaient en 2014 jusqu'à 250 caractères, dont 180 liés à la santé (à titre de comparaison, en 2007, une seule offre réunissait 17 caractères, plus des analyses liées à « l'ancestralité »). L'un des débats qui accompagne les tests de susceptibilité porte justement sur leur intérêt médical, en raison de leur validité clinique⁴ et de leur utilité clinique⁵ considérées comme étant faibles ou nulles.

La double diversification qui vient d'être évoquée suscite deux questions. Celles-ci renvoient toutes deux à la reconnaissance médicale des auto-tests, bien qu'elles concernent respectivement leur diffusion, et leur conceptualisation. Dans le premier cas, le développement des ventes en libre accès se double-t-il, en parallèle, d'une diffusion médicale (ventes sur prescription) ? En d'autres termes, il s'agit de savoir si le contenu conceptuel des auto-tests est utilisé par les praticiens. La réponse qui a été apportée à cette question (Jautrou, 2017) documente également les divers rôles et le degré d'implication des médecins au sein des entreprises pourvoyeuses (fondateurs, conseillers médicaux, etc.). L'étude du marché selon des temporalités tant synchronique que diachronique montre que le nombre d'entreprises qui proposent les mêmes produits via une prescription médicale est croissant (n= 4 et 3 en 2004, n=23 et 19 en 2012). Ceci constitue *a minima* une adaptation aux critiques des tests qui portent sur leur intérêt médical,

même si cela n'y répond pas pour autant (et d'autant plus que ces produits ne sont pas intégrés dans les systèmes de santé ; aussi ne sont-ils pas remboursés).

Quant à la question de leur conceptualisation (contenu cognitif des produits⁶), justement, la diversification des auto-tests est-elle ancrée dans un vocabulaire médical ? En d'autres termes, il s'agit de voir dans quelle limite leur contenu épistémique est véritablement reconnu par l'institution médicale. Il convient donc de s'efforcer ici, malgré les difficultés inhérentes, d'apporter une réponse à cette question, afin de qualifier la diffusion médicale, c'est-à-dire de confirmer que cette « médicalisation » ne tient pas à des actes posés par des « médecins sans médecine » (et donc à des « actes non médicaux »).

L'étude de la réception des auto-tests génétiques au sein de l'institution médicale consistera ainsi la première partie du présent article. Notre méthode de travail tient à une étude comparative d'avis émis, à propos des auto-tests, par diverses associations professionnelles de médecine. Dans un deuxième temps, l'exemple des auto-tests génétiques nous permettra de mettre à l'épreuve le concept de « médicalisation » (ainsi que ses diverses déclinaisons : médicalisations conceptuelle, institutionnelle, interactionnelle). En effet, nombreux sont les auteurs à rappeler l'importance de sa définition, puisqu'elle amène à conclure, ou non, à une expansion de la médicalisation. Par exemple, s'intéresse-t-on à des « nouvelles catégories médicales », ou à des « individus médicalisés » (Carricaburu, Ménoret, 2004) ? Notre objectif n'est pas d'établir une synthèse extensive de la littérature académique traitant du concept de « médicalisation », mais de baliser la bibliographie sur les implications concrètes de ce concept. Emergeant dans une littérature abondante et « tâtonnante » (donc parfois contradictoire), ce dernier n'a pas toujours été bien compris. C'est paradoxalement un article constatant ce problème, en 1992, dans l'optique d'en établir une définition claire, et de mettre fin à une compréhension erronée du terme, qui en a reporté l'ambiguïté à un autre niveau. Nous proposons par conséquent de revenir sur ce concept de deux façons. Nous remonterons à sa source, en revisitant certains textes fondateurs (mais publiés sur une période relativement longue, de 1970 à 1992), afin de montrer en quoi la définition de 1992 est pertinente bien qu'ambigüe (ou, plutôt, qu'elle contient des éléments implicites, renvoyant entre autres à des références antérieures, et qu'il convient d'exposer à des fins de clarté). Dans le même mouvement, nous proposons d'ajuster modestement les diverses déclinaisons de ce concept (en nous basant largement sur leurs définitions principales, telles qu'elles ont été exposées en 1980), afin de régler au mieux leurs ambiguïtés.

Des médecins sans médecine ?

Entre les prémisses du marché des auto-tests (au milieu des années 1990), et sa reconnaissance officielle, une vingtaine d'année aura été nécessaire pour que ces dispositifs s'étendent en dehors de la clinique (où seuls des experts, ou assimilés, sont habilités à utiliser certains dispositifs médicaux), et en l'absence de toute ambiguïté

² Cette distinction spatio-temporelle se base sur une analyse quantitative et qualitative (ce qui est à distinguer d'une absence totale d'entreprise européenne pionnière).

³ Ou du moins, pour certaines d'entre elles, les plus visibles sur les plans médiatique et commercial.

⁴ Concept médical qui traite de la capacité d'un dispositif à prévoir effectivement la survenue d'une maladie ou d'un trait biologique ou comportemental.

⁵ Concept médical qui traite de la capacité d'un dispositif à permettre de prendre des décisions thérapeutiques. Les dispositifs ayant une bonne validité clinique ne présentent pas nécessairement une utilité clinique, par exemple dans les cas où les solutions thérapeutiques n'existent pas.

⁶ Dans l'absolu, il faudrait distinguer « conceptualisation » et « conception-production ». La conception-production relève de la technique, soit des machines d'analyse du génome (bien sûr, la technique ouvre à son tour sur un volet cognitif, donc conceptuel), mais laissons ici les questions liées à l'instrumentation.

Le génome perçu comme: - un "nouveau continent". - une "terra incognita". <i>(i.e. expressions utilisées à propos de la génétique)</i>	Navigenics, Novogenia
Scientification du monde (et son décodage grâce à des outils scientifiques)	bio.logis, Gene Planet, « Suracell » et « MyCellf » (allusion à la "cellule"), Genecodebook (l'ADN comme "livre de la vie") XCode Life Sciences, Matrix Genomics, Genelitiks/LifeGenetics, Love Sciences, <i>etc.</i>
Importance attribuée au bagage génétique pour la santé et la construction biologique	Vitagene, G&Life, Salugen, Biosalud, GenEffect, GenexOne, Smart DNA Sorgente Genetica (italien: la « source génétique »), BioResolve, Dynamic Code, Skinshift, G-Nostic, <i>etc.</i>
Allusion au monde médical	Jai Medica, DF Medica, DF Net Italia, Counsyl, Anusha Healthcare, GenoMed (polonaise) et GenoMed (grecque), <i>etc.</i>
Idée d'un univers cognitif accessible à tous, et d'un choix de consommation judicieux	DNA Direkt, DNA Direct, EasyDNA, Genomic Express, Consumer Genetics, Proactive Genomics, Genewiz Life Sciences, Smart DNA, Smart Genetics, Inneova, <i>etc.</i>
Mise en valeur de l'individu et de l'analyse personnelle	23andMe, Knome, deCODE Me, GeneMe, My Genome, MyCellf, Map my gene, ForU International, Мой ген (« Mon gène », en russe), 基因检测 (« Mygene23 », en chinois), <i>etc.</i>
Vertu prophétique de l'ADN et ses révélations à consonance divine	Lumigenix, DelphiTest (l'oracle de Delphes), Genos (suffixe grec 'os' sur un site croate), Genecodebook (l'ADN comme "livre de la vie") Geneonix (significations religieuses de l'onix), <i>etc.</i>

Figure 1 Classement de quelques noms de sites web, en fonction du registre symbolique auxquels ils renvoient.

juridique. Aux Etats-Unis, une première certification a finalement été délivrée en 2015 à l'échelle fédérale, à l'issue d'une vingtaine d'années d'opposition, et de ce que l'on pourrait appeler une « saga juridique à rebondissements » (Jautrou, 2020a). En Europe, deux nouveaux Règlements parus en 2016 (celui sur les DMDIV -dispositifs médicaux de diagnostics in vitro-, et celui sur la protection des données) viennent encadrer un marché qui était, jusque-là, juridiquement fragmenté, et qui restera dans tous les cas sujet à des choix nationaux (Jautrou, 2020c). Le problème est que ces certifications ne permettent pas vraiment de juger du caractère médical des tests, et plus précisément de l'intensité de leur reconnaissance par la profession médicale. D'une part, les certifications américaines spécifient que ces produits ne constituent pas des diagnostics médicaux, et que seuls des médecins spécialisés peuvent réaliser des tests et délivrer des résultats fiables. D'autre part, en raison de l'autonomie médicale et de « l'autorité » de la profession médicale, des cas de « vides juridiques »⁷ existent, aux Etats-Unis comme en Europe. Si certaines autorités de régulation cherchent à les combler (en révisant la catégorie juridique des « tests développés en laboratoire »), d'autres en jouent en faveur des auto-tests, par exemple en considérant les tests comme des produits non pas médicaux, mais informatifs (Jautrou, 2020b)⁸. Ces « vides

juridiques » sont d'ailleurs à l'origine des premières certifications délivrées en 2014 par certains pays européens. Enfin, hormis les cas juridiques spécifiques (qui seront restreints, à partir de 2022 en Europe, par l'entrée en vigueur du Règlement « DMDIV »), le problème pour juger du statut médical des auto-tests est que les processus de certification sont en cours (ce qui laisse en suspens le verdict quant à leur évaluation épistémique).

Avant d'en venir au statut médical des auto-tests, il convient de les présenter sommairement⁹. L'avènement de la génomique en tant que discipline est jalonné par des étapes clefs. Entre 2000 et 2005 seulement, vont apparaître successivement la *séquence de référence*, le séquençage en *shot-gun* (lecture du génome qui implique un important recoupement bioinformatique) puis celui à *haut débit*, et enfin les *études d'associations pan-génomiques* (basées sur des micropuces informatiques et des supercalculateurs qui permettraient de s'affranchir des hypothèses formulées *a priori* sur les « gènes » susceptibles d'être impliqués dans une maladie). Les données génétiques et cliniques apportées par ces technologies permettent d'identifier des facteurs étiologiques, et plus largement de tester des théories biomédicales, comme par exemple celle qui établit un lien entre la fréquence des variants génétiques, la fréquence des maladies, et leur gravité (à variants fréquents, maladies communes). Là où, traditionnellement, les services cliniques de recherche médicale testaient leur hypothèse « gène » après « gène », ils peuvent désormais passer au crible « l'ensemble » du génome en une seule expérience.

Les auto-tests sont la résultante de cet important développement scientifique et technique (et, dans certains cas ils y contribuent en retour). Les résultats pour un caractère donné (i.e. probabilité de survenue

⁷ La présence d'un médecin habilité, au sein d'un laboratoire accrédité (pour les analyses médicales), "dispense" de la demande de certification (auprès des autorités de régulation) pour un dispositif médical, ou bien permet d'obtenir une certification en l'absence d'une évaluation du produit (attestant, entre autres, de sa *validité analytique*, ainsi que de ses *validité et utilité cliniques*). Formellement, il ne s'agit pas de "vide juridique", mais étant donné le contexte historique des législations (type de produits et d'acteurs concernés à l'époque, ventes directes avec prescription médicale difficiles à réaliser à l'époque, etc.), nous pouvons le considérer comme tel.

⁸ Pour les USA : (FDA, CDRH, CBER, 2014), The New York Times, 19/08/2008, « California Licenses 2 Companies to Offer Gene Services » / Pour l'Europe : (Burton, 2015; Phillips, 2016).

⁹ Pour plus de détails, voir (Jautrou, 2020b).

dudit caractère) sont livrés en risque absolu, et calculés à partir du risque relatif et du risque moyen au sein d'une population donnée. Le calcul des résultats varie en fonction de choix épistémiques importants, les différences de résultats constatés entre les entreprises étant notamment dus au type de population de référence choisi, et il existe une gamme d'interprétations possibles à partir de données statistiques identiques (Ducournau, Gourraud, Rial-Sebbag, 2011 ; Ng, Murray, Levy, 2009). Pour un caractère donné, les tests les plus élaborés consistent en un calcul qui prend en compte un grand nombre de marqueurs génétiques, et les entreprises les plus importantes intègrent progressivement les analyses publiées dans la littérature scientifique (implémentation de nouveaux marqueurs génétiques à ceux détectés par des tests génétiques préalablement existants), ou bien réalisent leurs propres analyses. Ainsi la diversification du contenu des tests ne se joue-t-elle pas sur le seul plan de la nouveauté des caractères détectés (par exemple une maladie jusqu'ici non testées génétiquement). A cette fin, certaines entreprises développent des algorithmes, à l'échelle plus ou moins « locale », puisqu'il n'existe pas de normes scientifiques et cliniques strictes en la matière. Ces systèmes se basent sur des ressources logicielles non négligeables (pour analyser les données, comme pour délivrer les résultats). L'offre de tests sur l'Internet vise d'abord et avant tout une classe de maladies dites de « civilisation » (maladies cardio-vasculaires, diabètes, cancers), qui était jusqu'à maintenant appréhendée en termes non génétiques, et qui sont habituellement regardées comme étant pluri ou multifactorielles (Ducournau, Gourraud, Rial-Sebbag, 2011).

Qu'en est-il, par conséquent des prises de positions épistémiques, par la profession médicale, à l'égard des auto-tests ? Un premier regard, historique (et pas directement lié aux auto-tests), peut être apporté. La science qui sous-tend les auto-tests relève de l'épidémiologie génétique¹⁰. Cette dernière recoupe des approches scientifique et médicale (Berlivet, 2005, 2001), et s'est développée institutionnellement de manière importante dans les années 1980 (Berlivet, 2001; Bourgain, 2014; Gaudillière, 2001). La notion de « risque », issue de l'épidémiologie médicale, a été importée en génétique au milieu du XXe siècle, créant un statut intermédiaire où l'individu biologique n'est « ni tout à fait sain, ni tout à fait malade » (Berlivet, 2005, 2001 : 75). L'épidémiologie, qui étudie avant tout la distribution des maladies au sein des populations (étymologiquement, « demos » signifie « peuple »), s'est historiquement préoccupée de maladies infectieuses ou de facteurs environnementaux (ce qui laisse peu de place à l'individu biologique), et était liée à l'origine à la médecine et à la santé publique (Goldberg, 1990). Or l'épidémiologie dite « moderne » relève d'une « pratique scientifique sans guère de rapport avec les travaux [épidémiologiques] du XIXe siècle », et qui a un fort potentiel à s'éloigner de la conception de la médecine développée par Canguilhem (Berlivet, 2001 : 102). Même si, dans la seconde moitié du XXe siècle, la controverse impliquant la notion de « risque » n'opposait pas frontalement les épidémiologistes aux cliniciens, elle a été influencée par cette opposition

dans certains pays (dont la France), les cliniciens (qui détenaient les postes institutionnels du milieu médical) étant plutôt rétifs à l'approche scientifique développée par les épidémiologistes. Cette généalogie n'autorise donc pas à classer d'emblée les auto-tests parmi les dispositifs médicaux.

Deuxièmement, en matière de régulation professionnelle, les auto-tests sont loin de faire l'objet d'une mention systématique, ou d'une reconnaissance unanime, dans les documents officiels des institutions médicales ayant une fonction d'expertise (guides de bonnes pratiques médicales et avis publiés par les commissions gouvernementales consultatives, ou par les associations de professionnels, etc.). Les prises de positions sont ambiguës, voire opposées (Jautrou, 2016). En ce qui concerne les associations professionnelles médicales, les auto-tests sont le plus souvent critiqués bien que, dans l'ensemble, les mêmes tests génétiques vendus sur prescription médicale ne sont que peu, voire pas critiqués. Au-delà de la question du libre accès, les associations ne s'expriment que marginalement sur les tests prédictifs en général. Certaines associations revendiquent une exclusivité médicale sur ces produits, ce qui reste ambigu en l'absence de prises de positions claires sur le caractère médical des tests (car interprétable aussi bien en faveur, que contre les tests). Des temporalités sont également à relever, tel qu'en 2012, moment charnière où l'entreprise Pathway Genomics obtenait son accréditation de laboratoire, et cessait ses offres en libre accès, mais pas sa distribution médicale. L'accréditation fut délivrée par le College of American Pathologists, « l'autorité » de cette association lui ayant été déléguée par les agences de régulation¹¹ (il se joue là une autonomie médicale -ou du moins l'un de ses aspects-, une notion sur laquelle nous reviendrons). Au final, la régulation professionnelle n'agit pas tant à l'encontre des tests génétiques que des auto-tests, et c'est le libre accès qui semble poser le problème majeur.

Rares sont les critiques qui portent sur le fondement épistémique des tests, c'est-à-dire sur un plan scientifico-médical (la question des faibles validité et utilité cliniques est peu, sinon pas du tout abordée, et encore moins mise en avant). Pourtant, ces fondements (telle que la notion « d'hérabilité ») ne peuvent être éludés (Jautrou, 2016, p. 99:110). La controverse historique sur la notion de risque (cf. ci-avant) s'est « actualisée », et s'applique aux auto-tests. Les tests de susceptibilité intensifient par ailleurs des tensions conceptuelles plus ou moins « mineures » et jusqu'ici restreintes (en termes de visibilité) à la recherche clinique sur les maladies « rares » et monogéniques. L'échec relatif des études pan-génomiques à trouver l'hérabilité manquante (Jordan, 2017, 2013b, 2011), soit la question des liens étiologiques entre le génotype et le phénotype (Guchet, 2016) constituent le prolongement de cette controverse. Parmi les associations professionnelles qui formulent le plus clairement les problèmes scientifiques liés aux tests génétiques prédictifs, la Société Française de Génétique Humaine (SFGH) est tout à fait à part puisque, en 2012, avec d'autres associations professionnelles de médecine ou de science, elle consacrait un nombre important de

¹⁰ Et plus largement de l'épidémiologie moléculaire, de la statistique médicale, et de la génétique des populations, pour ne s'en tenir qu'à la biologie...

¹¹ Site-web des CMS. <http://www.cap.org/web/home/lab/accreditation/laboratory-accreditation-program>.

pages à la question. Le document reconnaît que les « études pan-génomiques procurent une contribution essentielle à la connaissance scientifique des maladies multifactorielles », mais en appelle pour autant « à débattre des limites de leurs applications » (p°2), entre autres en raison de l'importance des facteurs environnementaux dans certaines maladies¹².

À l'appui, cinq pages d'annexe alimentent la prise de position avec des données qui ont trait aux différents modèles scientifiques permettant de penser les liens étiologiques entre le génotype et des phénotypes « pathologiques ». Ce texte a été mis en ligne sur le site web de la Société Européenne de Génétique Humaine (ESGH : European Society of Human Genetics), et plus précisément sur la page dédiée aux textes qui n'émanent pas de l'ESGH, mais d'autres institutions. De son côté, l'ESGH a publié un article de deux pages (2010), dans l'European Journal of Human Genetics, pour exposer la politique qu'elle recommande en matière de diffusion et de prestation des tests génétiques en accès libre. Pas une ligne ne fait allusion aux controverses sur l'hérédité manquante et les facteurs de risque, et le texte donne plutôt à voir une génétique sans difficulté interne. Certaines associations de professionnels laissent même entendre que les progrès à venir en génétique amélioreront la valeur prédictive des tests. Par exemple, l'académie européenne de médecine, dans un rapport co-publié avec l'académie européenne de science, tenait en 2013 un discours relevant de l'oxymore, et avalisant les tests, du moins sur le principe (et en l'occurrence sur un plan épistémique)¹³.

Pour résumer la situation, chaque médecin est relativement autonome quant à l'orientation qu'il souhaite donner à sa pratique. Alors que les auto-tests sont critiqués sur des aspects plutôt liés au libre accès, le choix de prescrire un test est laissé à la discrétion de chaque médecin. Au final, la médicalisation des auto-tests se fait « sur la pointe des pieds », qu'il s'agisse de leur aspect « conceptuel » (comme nous venons de le voir), ou de leur aspect « diffusionnel » (Jautrou, 2017). En focalisant sa critique sur le libre accès, le corps médical semble ainsi jouer un « double jeu » inverse à celui des entreprises. Ces dernières, du moins certaines d'entre elles, reconnaissent les faiblesses de leurs produits, tout en arguant qu'elles peuvent être, sinon comblées, du moins réduites sur le plan de l'étiologie biologique. Par ailleurs, elles revendiquent un statut spécifique pour leurs produits qui, à défaut d'avoir de bonnes « validité et utilité cliniques », présenterait une « utilité personnelle

» (c'est-à-dire une capacité à sensibiliser les individus à la prévention), ce dernier concept n'étant pas issu du monde médical (Jautrou, 2016).

Pour conclure cette première partie, il faut préciser que le terme de « débats épistémiques » serait plus approprié que celui de « controverse ». Même les scientifiques liés à l'industrie de la génétique, tels ceux qui proposent un « agenda pour la médecine personnalisée » (dont le bien connu C.Venter) soulignent la limite entre l'identification (à l'échelle populationnelle) de facteurs génétiques et, d'une part, leur déterminisme biologique concret (dont la survenue de maladies), et d'autre part leur application à l'échelle individuelle (Ng, Murray, Levy, 2009). Ainsi l'ambition de la médecine dite « personnalisée » est-elle d'intégrer, dans son approche étiologique, des facteurs aussi bien génétiques qu'environnementaux, ce qui n'élide toutefois pas la question des priorités à attribuer à ses divers aspects programmatiques (Guchet, 2016). Par ailleurs, le débat ne se limite pas à une dichotomie entre facteurs « génétiques » et « environnementaux ». Le vivant est en effet un système complexe qui, aussi déterminé soit-il (par un programme interne, ou bien une influence externe, ce qui renvoie dos à dos le « dogme génétique » et l'épigénétique), laisse une place au hasard (Kupiec, 2013; Kupiec, Gandrillon, Morange, Silberstein, 2013; Kupiec Sonigo, 2003). De par sa proximité avec les systèmes chaotiques, le vivant pose un certain nombre de défis à la biologie théorique et à la modélisation (Glade Stéphanou, 2014, 2015). Au final, plutôt qu'un clivage fort autour d'une question dichotomique et centrale, il faut plutôt noter une « kyrielle » de débats sur l'importance et l'intensité à accorder à tel ou tel aspect théorique (voire sur la diversité des causes étiologiques, en fonction des maladies). Par exemple, la notion « d'hérédité manquante » serait en partie un artefact conceptuel, ce qui dès lors imposerait de la distinguer, en partie, d'une autre notion, celle « d'hérédité fantôme » (Jordan, 2017).

La théorie de la médicalisation admet-elle la possibilité d'une « médicalisation sans médecine » ?

D'un point de vue épistémique, nous venons de voir que si les médecins vendant des tests prédictifs ne sont pas tout à fait « sans médecine », cette dernière est pour autant loin d'être stabilisée, et n'est pas unanimement revendiquée par les institutions médicales. Dès lors, la théorie de la médicalisation permet-elle de prendre en compte ce cas de figure, de le distinguer de situations moins ambiguës, c'est-à-dire revendiquée par aucune institution, voire explicitement rejetées par toutes les institutions ? Qu'est-ce donc que la médicalisation ? Avant d'être mentionné en tant que tel, le terme de « médicalisation » était latent (en tant qu'analyse conceptuelle) dans les années 40 chez des auteurs fonctionnalistes (Fainzang, 2013), ou dans les années 50 au sein de la littérature non sociologique (Conrad, Schneider, 1992 [1980] ; Davis, 2006). Ces articles remettaient en cause un monde psychiatrique (dont était parfois issus les auteurs, en leur qualité de médecin) « carcéralisant » la folie... d'où une charge contre l'emprise du médical sur le social. Les sciences humaines ont par la suite prolongé cette critique en la généralisant à des phénomènes autres que la

¹² « L'interprétation du génome présuppose que les facteurs génétiques sont nombreux, chacun ayant des effets mineurs, indépendants, et cumulatifs, et que l'interaction avec les facteurs environnementaux n'existe pas. Si cette hypothèse en venait à être prouvée, on peut imaginer que les études pangénomiques se résumeront à cataloguer tous les facteurs génétiques impliqués dans chaque maladie, ce qui permettrait par conséquent aux gens d'être catégorisés en fonction de leurs facteurs de risque personnel, comparativement à la population de référence. Cependant, à l'opposé des maladies monogéniques ou des sous-entités monogéniques d'une maladie, la (les) cause(s) première(s) d'une maladie peuvent ne pas être génétique. Il est clair, pour que certaines maladies, le rôle des facteurs environnementaux est bien connu » (SFGH, 2012: 1-2).

¹³ « [Nous ne souhaitons] pas encourager les citoyens de l'UE à utiliser de tels services pour l'instant – mais une fois considérées les options de régulation pour la passation de tests, il est important de s'assurer de la flexibilité vis-à-vis de la demande et de permettre l'innovation à venir, en tenant compte des avancées scientifiques et de l'expérience » (Fears, ter Meulen, EASAC-FEAM Working Group, 2013).

folie, et en façonnant progressivement l'outil conceptuel que constitue le terme « médicalisation ». Le concept a ainsi évolué depuis son apparition, comme l'indiquent Peter Conrad et Joseph Schneider dans deux revues de littérature (Conrad, 1992; Conrad Schneider, 1980), ainsi que dans un ouvrage (Conrad, Schneider, 1992 [1980]). Apparu à la fin des années 60, et issu en partie d'approches constructionnistes ou interactionnistes, le concept caractérisait initialement les redéfinitions, de la déviance ou de la vie quotidienne, par la juridiction médicale. Des exemples de déviations sont à trouver dans la folie, l'alcoolisme, l'homosexualité, l'addiction aux opioïdes, etc., et des exemples de vie quotidienne sont à trouver dans la sexualité, la naissance, le développement infantile, l'inconfort menstruel, etc. Le concept décrit à l'origine une médecine qui emploie un langage spécifique et des techniques, et qui transforme les individus en véhiculant des normes et des valeurs de manière plus ou moins implicite (il y a ainsi un *contrôle social* pour I. Zola en 1972, une *entreprise morale* pour E. Freidson en 1970, etc.). La *profession médicale* a parfois le *monopole de contrôle* sur un « territoire » donné (i.e. un problème humain), quand bien même d'autres solutions (plus ou moins compétitives, et relevant d'autres institutions que la médecine) pourraient être envisagées.

La diversité des analyses liées à ce concept n'est pas uniquement due à la diversité des positions politiques, ou encore des perspectives académiques employées pour saisir le phénomène (par exemple le terme « d'automédicalisation » a été récemment avancé ; Fainzang, 2012). Elle est également due à l'évolution du champ médical (et plus largement de son contexte social), le rôle des médecins, sinon unique mais central, dans les phénomènes de médicalisation ayant progressivement été revu. Conrad évoquait déjà cette évolution en 1992, dans la conclusion de sa revue de littérature, qui proposait un « programme » de recherche pour la théorie de la médicalisation. De même, entre les années 1970, époque où Freidson identifie la médecine comme « *dominante et autonome* » (Freidson, 1970), et le début des années 2000, où il parle d'une « *perte de domination médicale* » (Freidson, 2001), un basculement de situation se présente. Dans cette même dynamique, des auteurs ont proposé le terme de « biomédicalisation » (Clarke, Fishman, Fosket, 2000).

De fait, le concept n'a pas toujours été bien compris, et la question de la *profession médicale* a été une source d'incompréhension. Par exemple, alors que certains auteurs employaient le terme de « démedicalisation » pour évoquer des cas de « déprofessionnalisation » (usage de concepts médicaux par des non médecins), Conrad et Schneider ont rappelé, dès 1980, la nécessité de considérer divers aspects fondamentaux de la médicalisation.

Le transfert de fonction à des statuts professionnels inférieurs ou à des employés ne constitue pas une démedicalisation tant qu'une supervision médicale ou qu'une conception médicale est encore prévalente. La déprofessionnalisation ne constitue pas en elle-même une démedicalisation. [...] Il est essentiel de se rappeler que la démedicalisation n'a pas lieu tant qu'un problème n'est plus considéré en des termes médicaux et que des traitements médicaux ne sont plus considérés comme

une solution appropriée. (Conrad, Schneider, 1980 : 77

Comme ils l'indiquent, la profusion d'articles portant sur ce concept ne s'est pas accompagnée d'une définition claire. Aussi dressent-ils leurs revues de littérature dans la perspective d'en arrêter une. Alors que le concept est « *le plus souvent utilisé à des fins critiques* » (Conrad, 1992 : 210), trois déclinaisons en sont proposées afin de répondre aux reproches infondés adressés à la théorie de la médicalisation (i.e. elle ne décrit pas la médecine comme un « *empire* »), et de mettre en place une définition relativement neutre (Conrad Schneider, 1980). Résumons ici ces trois déclinaisons, sachant qu'elles seront discutées plus en détail à la fin du présent article. La médicalisation *conceptuelle* concerne le vocabulaire et les traitements médicaux (les profanes peuvent faire usage d'une telle médicalisation, la promouvoir, voire même contribuer à sa création), la médicalisation *institutionnelle* concerne la supervision médicale (par des professionnels médicaux donc assermentés) au sein d'une organisation qui aborde un problème à partir d'une médicalisation conceptuelle, et la médicalisation *interactionnelle* concerne le fait qu'un médecin aborde, avec son patient, un problème à partir d'une médicalisation conceptuelle. En fait, les auteurs confèrent une dimension largement dynamique à la médicalisation, puisqu'ils évoquent un processus (et des étapes) par lequel les problèmes réussissent, ou pas, à faire leur « *entrée dans la profession médicale* » (p°77).

En 1992, dans le souci d'éviter la confusion entre démedicalisation et déprofessionnalisation, Conrad met en valeur la nature extensive de la définition de la médicalisation, introduisant alors « une » nouvelle ambivalence. Avant de présenter « cette » dernière, insistons sur deux aspects clefs de la définition, que l'auteur conservera dans son dernier ouvrage (Conrad, 2007). Le premier aspect confère à la définition sa neutralité :

La clef de la médicalisation réside dans son aspect définitionnel [is the definitional issue]. La médicalisation consiste à définir un problème en des termes médicaux, à utiliser un langage médical pour décrire un problème, à adopter un cadre médical pour comprendre un problème, ou à utiliser une intervention médicale pour le 'traiter' (1992, p°21).

Outre cet aspect « *définitionnel* », Conrad s'intéresse à l'étiologie des définitions médicales (p°212), c'est-à-dire à ce qui les provoque sociologiquement (apparition, stabilisation, diffusion, etc.). Conrad conserve l'idée d'une dynamique (déjà présente en 1980) en évoquant un autre « *aspect clef* » de la médicalisation, soit « *l'émergence d'une définition médicale pour des problèmes antérieurement non médicaux* » (p° 223). Les « *degrés* » de médicalisation correspondent à des stades d'accomplissement d'un processus (les problèmes sont médicalisés « *complètement* », ou « *en partie* », ou « *partiellement* »). La médecine est une institution hiérarchisée, et les revendications médicales « *prennent habituellement la forme d'écrits dans les journaux professionnels, de rapports professionnels officiels, d'activités dans des organisations spécialisées, et du développement de cliniques ou de services spécifiques* »

(p°219). Les chercheurs en sciences sociales doivent considérer « *tous les problèmes [...] définis en des termes médicaux* » (i.e. p°211), c'est-à-dire pas uniquement les problèmes jusqu'ici non médicalisés, et pas seulement les problèmes complètement médicalisés. Il s'agit avant tout de considérer l'existence d'un processus de transformation de la définition d'un problème, processus qui aboutit à une véritable revendication médicale, et/ou à sa prise en charge médicale. Le lecteur ne doit pas s'y tromper... il ne s'agit pas de juger de la nature réellement médicale d'un problème donné, de déterminer l'exactitude de l'étiologie qui est revendiquée pour un problème donné (Conrad, 1977). Même si cette étiologie relève le plus souvent du biologique, des problèmes peuvent être médicalisés en l'absence de fondements organiques, tel celui des enfants battus (Conrad Schneider, 1980), et inversement. Par exemple, la génétisation ne médicalise pas un problème en elle-même (Conrad, 2000). De manière ironique, le médecin K. Blum, l'un des auteurs cités par Conrad comme exemple de médicalisation/génétisation possible de l'alcoolisme à partir de découvertes scientifiques (Conrad, 2000 : 37), figure dans notre base de données en raison de ses liens avec des entreprises d'auto-tests. Il a fondé *Doc Blum* (qui proposait entre autres, et à partir de 2001, des auto-tests dédiés à la dépendance), *Nutrigenomics*, et *Salugen*, et occupe des fonctions professionnelles auprès de *LifeGen*. Illustrons maintenant les diverses analyses formulées par Conrad à l'aune des avancées contemporaines de la génétique. Les tests BRCA (cancer du sein et de l'ovaire), qui contribuent aux décisions d'intervention médicale (chirurgie, ou traitement thérapeutique), présentent un registre d'application très large. Ce registre peut être divisé en trois catégories, qui correspondent aux trois stades d'accomplissement du processus de médicalisation décrit par Conrad (et Schneider), à savoir des problèmes médicalisés « *complètement* », ou « *en partie* », ou « *partiellement* ». En France, un programme national déploie un système de détection de ces cancers via mammographie dans la population générale, ou via biologie moléculaire (entre autres tests génétiques) dans le cas des cancers qualifiés « d'héréditaire » (seuls 5 à 10 % des cancers du sein). Ici, le cancer du sein est « complètement » médicalisé (pour autant, ceci n'exclut pas l'existence de débat médical à propos de cette médicalisation). A l'inverse, les détections via biologie moléculaire sont plutôt contestées en l'absence d'antécédent familial (et en l'absence d'appartenance à certains groupes populationnels). En 2002 par exemple, le lancement d'une campagne de publicité télévisée, par *Myriad Genetics*, pour ses tests BRCA avait suscité diverses interrogations, notamment quant à l'impartialité médicale de l'entreprise (en effet, l'existence d'une hotline téléphonique médicale facilitant l'achat des tests rapprochait sa modalité de vente de la définition du libre accès). Ici, le cancer du sein est donc « partiellement » médicalisé (du moins dans les cas de prescription illégitime). Un entre deux, c'est-à-dire un cancer médicalisé « en partie », est à trouver vingt ans plus tard, non pas dans les conditions d'application des tests (qui n'ont pas particulièrement changées), mais dans leur signification. L'entreprise revendique maintenant, pour ses tests, un taux de VUS égal à 3 % (« Variant of Unknown Signification », soit des variants dont les effets

sont inconnus), contre 20 % pour la plupart des services européens pour le test du BRCA (Jordan, 2013a). Bien évidemment, parmi les divers variants identifiés (qui ont tous été inclus dans la littérature scientifique), certains ont une signification plus importante que d'autres d'un point de vue médical. L'inclusion de ces derniers dans la littérature médicale (en considérant qu'elle puisse être aisément distinguée de la littérature scientifique...) n'est bien sûr pas systématique, et elle dépend de leur reconnaissance ou non par telle ou telle institution médicale. De manière plus générale, les conditions d'application du test BRCA diffèrent en fonction des prises de positions de telle ou telle institution médicale, ou en fonction des programmes nationaux de lutte contre le cancer. Enfin, les termes eux-mêmes sont utilisés avec des acceptions variables (tests pré-symptomatiques, tests préventifs, tests prédictifs, tests de prédisposition, tests de susceptibilité). Ces exemples soulignent la difficulté à établir des frontières nettes pour considérer qu'un terme est médical ou non (d'un point de vue théorique, comme d'un point de vue de la pratique médicale). Si les trois degrés de médicalisation définis par Conrad et Schneider relève de catégories discrètes, leur objectif est bien de caractériser un ensemble continu.

Pour revenir aux deux aspects clefs (du concept de médicalisation) avancés par Conrad, ils font donc apparaître tout un spectre de situations, et soulèvent implicitement la question de savoir ce qu'est un « terme médical » (ce qui n'est pas sans résonance avec l'introduction de cette seconde partie) ? L'ambiguïté devient plus concrète encore par la suite. Conrad évoque une différence, au sein de la littérature relative à la théorie de la médicalisation, dans la manière de concevoir le processus, certains auteurs (que nous qualifierons de « groupe A ») parlant de « *domination, d'influence et de supervision médicale* », alors que d'autres auteurs (que nous qualifierons de « groupe B ») évoquent un « *mandat ou une licence médicale* » (1992, p°210). Non seulement l'auteur n'explique pas cette différence, mais il redouble l'ambiguïté par la suite en utilisant la notion de « juridiction » sans la définir. Il indique qu'un problème n'a pas nécessairement à « *se loger dans la juridiction médicale* » pour être considéré comme de la médicalisation, donnant à l'appui l'exemple de l'alcoolisme, pour lequel la « *profession médicale est impliquée de manière seulement marginale, voire même n'est pas impliquée* » (p°210). Mais impliqué dans quoi ? Dans la médicalisation conceptuelle (et si oui, dans l'invention de concepts médicaux, ou dans la validation *a posteriori* de concepts qui ont besoin d'une autorité médicale pour asseoir leur légitimité ?), ou dans la médicalisation institutionnelle (dont la définition est d'ailleurs potentiellement ambiguë¹⁴) ? L'imprécision se retrouve ultérieurement, lorsque l'auteur parle de « *cas où généralement les médecins ne sont pas impliqués ou [lorsque] leur implication initiale est minimale* » (p°219, l'adverbe « généralement » et l'adjectif « initiale » renforcent l'ambiguïté).

Régulièrement cité, ce texte constitue une référence

¹⁴ Une interprétation possible du texte est que la place des médecins, en tant que « gardiens » au sein d'une organisation donnée, peut éventuellement être éludée (par rapport à l'article co-écrit avec Schneider en 1980). Dans l'absolu, leur place est devenue optionnelle [*Physicians may function as gatekeeper... but where...*], ce qui revient paradoxalement (vis-à-vis de l'intention de l'auteur) à une définition qui s'élabore, par défaut (c'est-à-dire *a minima*), autour de la déprofessionnalisation (la phrase d'avant peut suggérer l'absence totale de médecins au sein de l'organisation).

en matière de revue de littérature traitant de la théorie de la médicalisation. Il a parfois été compris comme le fait que le concept de médicalisation recouvre les cas où le vocabulaire (définissant un problème donné) a un « air » médical. Par exemple, J. Davis (2006) le critique au motif qu'il rendrait caduque la « *distinction entre la sphère propre de la médecine et ses extensions illégitimes* » (p°53), ce que l'auteur définit comme une « *médicalisation sans médecine* » (p°51). En fait, il s'agit moins d'un problème analytique, chez Conrad, que d'un problème de formulation. Tout d'abord, comme cela vient d'être souligné, l'article de 1992 manque de précision définitionnelle. En fait, la notion de « juridiction », dont l'acception varie dans la littérature académique, contient à l'origine, et théoriquement, l'idée d'une exclusivité médicale sur les problèmes (comme par exemple chez I. Zola qui parle en 1972 de « *réétention d'un contrôle absolu* », ou chez E. Freidson qui parle en 1970 « *d'autonomie* » de la profession médicale ; des auteurs que Conrad ne cite pas à cette fin, dans son article). Une telle acception du terme correspond à celle développée par le groupe A. De même, Conrad ne définit pas les concepts de « mandat médical » et de « licence médicale », alors qu'il les puise probablement chez E. Hughes (1997 [1958]). Résumons-les ici succinctement, et sans prétendre à l'exhaustivité (pour des raisons de concision). Le *mandat* relève d'une certaine liberté sur la façon d'accomplir un type donné de mission, voire d'une autorité suffisante pour déléguer cette mission à d'autres travailleurs. Quant à la *licence*, elle procure de l'autorité à la médecine, et peut aller jusqu'à un monopole sur les tâches à accomplir. Par conséquent, la source d'incompréhension introduite par Conrad en 1992 ne tient pas tant à son intention de clarifier la question de la profession médicale (confusion démedicalisation / déprofessionnalisation), soit à la question du *mandat médical* (au sens définit par Hughes), qu'à sa compréhension implicite de la notion de « juridiction médicale » (attribution erronée d'une exclusivité systématique à la profession médicale), soit à la question de la *licence médicale* (au sens définit par E. Hughes). Dès 1980, chez Conrad et Schneider, des profanes, et plus largement des « non médecins » (l'industrie pharmaceutique, les lobbies, etc.), peuvent faire usage de termes médicaux -voire contribuer à leur invention-, jusqu'à en faire activement la promotion et les appliquer. Quant à l'article de 1992, nous avons indiqué ci-avant son ambigüité quant à la définition de la *médicalisation institutionnelle* (une lecture trop littérale peut amener à comprendre que Conrad rend optionnelle la présence des médecins dans les organisations). Pour résumer, Conrad semble se situer n'ont pas du côté des auteurs du groupe A, mais de ceux du groupe B, et il semble utiliser en 1992 la notion de « juridiction » dans un sens large (exclusivité non systématique) plutôt que restreint. Nous reviendrons ultérieurement sur cette notion car elle ne permet pas, en elle-même (que ce soit l'acception du groupe A, ou celle du groupe B), de répondre à la question de savoir ce qu'est un « terme médical ». Pour illustrer ces deux acceptions à l'aune des avancées plus contemporaines de la génétique, celle formulée par le groupe A correspond à la situation française, où la loi de bioéthique condamne à 3750 euros d'amende les internautes qui achèteraient un test génétique en dehors du circuit médical (Rial-Sebbag Borry, 2012). Quant à

l'assertion formulée par le groupe B, elle correspond à la stratégie développée par certaines entreprises face aux critiques sur le contenu épistémique (cf. notre étude du marché selon des temporalités synchronique et diachronique, mentionnée en l'introduction). Cette stratégie relève d'une vente de tests par le biais de deux canaux, celui de la vente directe et celui parallèle de la vente sur prescription médicale.

En outre, Davis fait une lecture trop partielle de Conrad, et il manque les indices qu'apportent d'autres textes de sa manufacture. Certaines des questions soulevées ci-dessus, relativement au manque de précision de l'article, trouvent une réponse ailleurs. L'article co-écrit avec Schneider (1980) évoque des médecins impliqués dans le traitement de l'alcoolisme, quand bien même leur rôle serait « *marginal* » ou « *minimal* » (pour reprendre les termes préalablement cités). Les médecins y sont présentés comme « superviseurs » et « gardiens » de programmes étatiques contre l'alcoolisme, mais qui n'œuvrent pas à la réalisation du travail quotidien (les auteurs ne précisent pas vraiment le rôle joué par les médecins dans l'invention du concept médical « d'alcoolisme »). Les médecins ne cherchent pas nécessairement à « *étendre leur empire* », c'est-à-dire à étendre leur « territoire » systématiquement (via tous les membres de la profession) et à servir leurs intérêts personnels (ou corporatiste) de manière sciemment organisée¹⁵. Ils ne cherchent pas nécessairement à former intentionnellement une *juridiction médicale* à même de « *dominer et de contrôler* », mais ils sont des agents hétérogènes qui font corps avec la société, c'est-à-dire « autant » influents, qu'influencables, en raison de représentations et de structures sociales. Parmi les textes de Conrad, l'un des plus anciens mentionne par exemple l'industrie pharmaceutique (Conrad, 1975), et l'article co-écrit en 1980 avec Schneider était original (à l'époque) pour la place qu'il donne aux profanes. Surtout, la *profession médicale* se compose de *segments professionnels* (toutes les sous-divisions médicales, et tous les médecins, ne sont pas nécessairement impliqués dans la médicalisation d'un problème donné). Son autorité apparaît à chaque niveau de la médicalisation : « *l'élite médicale* » (notamment impliquée dans des découvertes) pour la médicalisation conceptuelle, la hiérarchie (notamment impliquée dans du « *gardiennage médical* » ; ce terme est utilisé par Freidson dès 1960, tout comme ceux « d'autorité » et « d'autonomie », dès 1970). Au final, la « *question fondamentale de la médicalisation est justement de savoir qui contrôle quel modèle et quelles en sont les conséquences ?* » (p°78 ; notre typologie), étant entendu ici que la profession médicale n'est pas la seule actrice de la médicalisation. Cette analyse figure également à la fin de leur ouvrage, co-écrit en 1980 puis réédité en 1992 (Conrad, Schneider, 1992 [1980]). Illustrons maintenant ces diverses analyses à l'aune des avancées contemporaines de la génétique. Le marché des auto-tests est structuré par des entreprises qui, de par leur situation d'*outsider* du champ médical, cumulent divers registres d'activité (Jautrou, 2020b). Il s'agit d'entreprises liées aux NTIC (ce qui réunit, ici, aussi bien l'informatique que la communication),

¹⁵ Ce dernier point peut être identifié à de la rationalité en finalité, soit l'un des quatre idéal-types d'action sociale décrit par Weber. Hors, d'après Weber, une action sociale ne relève « jamais » d'un seul idéal-type.

ainsi qu'à des fonds de capitaux-investissements en partie indépendants des traditionnels grands groupes industriels (y compris pharmaceutiques). Ceci « explique » nombre de caractéristiques du marché, telles que son origine principalement américaine (sur un plan temporel, commercial, économique, etc.¹⁶) voire californienne (20 % des entreprises qui figurent dans ma base de données sont originaires du cluster Silicon Valley / San Diego ; n=26), sa densité en collaborations commerciales et financières, la capacité des entreprises à (se) « jouer » de la régulation, leur maîtrise de l'espace numérique marchand (compétences marketing et géographique pour atteindre les internautes, etc.), la difficulté à les « tracer » (cinq paradis fiscaux figurent dans ma base de données). En ce qui concerne maintenant les médecins qui ont créé une entreprise d'auto-tests, ils sont largement liés à l'univers scientifique, que ce soit directement ou non (Jautrou, 2017 ; 2016, Chapitre V).

Pour revenir aux travaux de Conrad, l'ouvrage co-écrit en 1992 est plus précis que l'article de 1980 (également co-écrit), ou que celui de 1992. Mais l'information n'y est pas forcément accessible, pour des raisons secondaires. D'une part, son titre (« *Deviance and Medicalization : From Badness to Sickness* ») peut dérouter le lecteur qui ne chercherait pas particulièrement à se documenter sur la déviance. D'autre part, l'information y est disséminée. Composé d'études de cas, il consacre par exemple un chapitre au cas de l'alcoolisme, ou bien évoque, de manière plus générale, des *segments spécialisés* et minoritaires mais qui ont un « rôle central » (p°272), ou encore des médecins qui n'ont pas un « rôle direct » (p°278). La notion « d'institution » est définie, conjointement avec celle « d'agent », comme « *des dispositifs de contrôle social qui opèrent, explicitement et implicitement, dans le but d'assurer l'adhésion à un ensemble spécifique de valeurs et de normes [...]* » (p°8). L'institution acquiert de l'autorité (et de la légitimité) lorsque son pouvoir d'établir un ensemble définitionnel (sur le plan « *tant spirituel que pratique* ») « *reçoit un soutien social large et/ou significatif* », ce qui permet à ses « *représentants de revendiquer un territoire* » (et implique « *typiquement des mobilisations, des stratégies, et des luttes* »). Si la profession médicale n'est pas nécessairement à l'origine directe ou centrale d'un concept médical, elle n'en est pas moins le dépositaire. L'idée que les revendications relèvent d'une sphère institutionnelle qui fait autorité se retrouve (plus ou moins implicitement) tout au long de l'œuvre de Conrad, y compris dans son dernier ouvrage (Conrad, 2007)¹⁷.

J. Davis soulève, à juste titre, le risque d'une dérive de la notion de médicalisation, dès lors que tout vocabulaire ayant des atours médicaux serait considéré comme de la médecine. Dans le cas des auto-tests, certaines entreprises poussent très loin le champ d'application de la génétique et se situent clairement dans un réductionnisme : s'ils restent relativement rares, les exemples ne manquent pas, tels que le test intitulé « *gène du guerrier* », les tests pour la personnalité, les capacités scolaires des enfants telle

que leur prédisposition aux mathématiques, ou encore la compatibilité amoureuse entre deux personnes. Ce type d'ambiguïté scientifique (i.e. le réductionnisme) franchit parfois les limites de la légalité. En 2014 par exemple, plusieurs agences américaines de régulation ont porté plainte contre trois entreprises pour *publicité mensongère* sur des produits dérivés¹⁸ de tests génétiques (Jautrou, 2016 : 141-2). Ce type de « jeux » (rhétoriques, commerciaux, etc.) peut même porter sur la nature du produit. Par exemple, l'auto-test vendu sur le site-web *Adamo Personalized Nutrition* est présenté de manière particulièrement ambiguë, voire frauduleuse¹⁹. En outre, la description extensive de ce site-web (Jautrou, 2016 : 531-2), dont le fondateur est lié à la bioinformatique et à la médecine non conventionnelle, fait apparaître d'autres aspects de la frontière médicale. Il faut bien évidemment s'efforcer de suivre J. Davis dans son souhait de délimiter au mieux cette frontière. Cependant, ce souhait réserve quelques écueils académiques en raison de l'autonomie de la profession médicale. Il s'agit ici de la pièce manquante à l'article rédigé par Conrad en 1992, voire à son ouvrage republié en 1992 [1980]. Si elle est en effet évoqué dans ce dernier, elle à peine esquissée. Se référant à la notion « d'autonomie » développée par E. Freidson, Conrad décrit une médecine qui a atteint une « *domination professionnelle sans précédent* » à l'issue d'une phase d'expansion (au cours des XIXème et XXème siècles) lié à un degré croissant d'autonomie (absence d'évaluation externe, et régulation interne ; cette dimension « interne » est rapportée de manière plutôt implicite par Conrad²⁰). « *Les médecins étaient détachés de toute évaluation externe, et ils étaient globalement libre de réguler leur propre performance. La médecine pouvait définir son propre territoire, et fixer ses propres standards* » (p°14).

Il évoque en outre cette notion à une fin précise, qui ne permet pas de désamorcer véritablement la critique de Davis. L'objectif de Conrad est de décrire une médecine qui est prise dans un processus dynamique (que ce soit pour s'étendre ou se rétracter), en somme comme une entité qui n'est pas délimitée en elle-même (et qui s'étend parfois au-delà de ses compétences légitimes). S'il délaisse toute tentative de définir *précisément* ce qui caractérise le vocabulaire médical (et pour cause, puisque cette question a peu de sens en elle-même, à moins de se placer dans un référentiel substantialiste et non sociologique), insistons toutefois sur le fait que sa notion de « *médicalisation* » est construite implicitement autour de la notion d'autonomie. Freidson présente en effet la médecine comme une profession à tendance monopolistique, qui a acquis un pouvoir discrétionnaire (exclusivité de contrôle sur son propre travail et ses performances) et qui dirige des subordonnés (professions paramédicales ; on devine ici l'influence de Freidson sur la définition de la médicalisation institutionnelle livrée en 1980 par Conrad et Schneider), voire une organisation (par exemple un hôpital) en dépit, chez les médecins, d'une formation en gestion (Freidson, 1970). Dans un autre ouvrage publié la même année, Freidson (1984 [1970]) indique que si la décision de « *qui est autorisé à*

¹⁶ Les entreprises américaines (ou assimilées) sont i) pionnières, ii) à l'origine de l'extension commerciale en Europe (ce qui se démontre indirectement via l'étude du prix des produits), iii) les plus importantes.

¹⁷ Cet ouvrage rappelle l'importance de la notion de « *contrôle médical du social* » [medical social control ; p°8], est rappelée (p°8), même si l'autorité est circonscrite à la seule profession médicale (ce qui n'implique pas que la présence de cette dernière ne soit plus *sine qua non*). L'auteur parle ainsi de « *ceux qui ont l'autorité* » (p°4 ; notre typologie), puis évoque le rôle de l'industrie scientifique (p°8).

¹⁸ Des suppléments alimentaires, et des crèmes cosmétiques.

¹⁹ L'auto-test, dont le prix défie toute concurrence (moins de 20\$), est présenté comme un test génétique (dédié au régime alimentaire). Mais il s'agit vraisemblablement d'un banal test sanguin identifiant un banal groupe sanguin.

²⁰ On ne sait pas dans quelle mesure l'autonomie s'applique seulement à la profession, ou bien également aux praticiens (en interne de la profession).

accomplir le travail » relève des « représentants de la profession » (soit d'une hiérarchie interne aux médecins, p°81), les praticiens possèdent une autonomie (notamment technique), c'est-à-dire une marge de liberté sur le « comment » accomplir leur travail (un point déjà souligné par Hughes dans sa définition du *mandat*). D'où le sous-titre de l'ouvrage, « *Essai sur la connaissance appliquée* ». Constatant que les pratiques médicales varient d'un établissement à l'autre, et en fonction de critères que Freidson présente comme « sociologiques » (d'où le sous-titre anglo-saxon du livre « *Une étude sociologique de la connaissance appliquée* » ; pour notre part, nous parlerions plutôt de proto-sociologie²¹), il en conclut que la médecine n'est pas unifiée. Cette autonomie a permis aux médecins de « *réglementer leur clientèle* » (i.e. de n'avoir pas à répondre à toutes leurs demandes, comme de 'vulgaires' commerçants), entre autres du fait de son aspect monopolistique, et « *d'avancer à grands pas dans la science et dans la technique* » (p°358). Ceci n'est pas toutefois pas incompatible avec une dimension plus politique, puisque la médecine n'est pas non plus décrite comme une entité indépendante du reste de la société (elle dépend de la légitimité que lui accorde au final la société). Comment Freidson allie-t-il ces deux aspects, *a priori* incompatibles (une médecine à la fois autonome et hétéronome), mais qui ont l'avantage de livrer une vision non substantialiste de la médecine ? Présente depuis longtemps dans son travail (Freidson, 1960), cette approche « s'affinera » sociologiquement après 1970, dans un ouvrage (Freidson, 1986) qui identifie trois types de positions intra-professionnelles au sein de la médecine (enseignant-chercheurs, administrateurs publics ou privés, praticiens). Ces positions, qui diffèrent dans leurs intérêts ou leurs pouvoirs, sont elles-mêmes divisées entre les membres ordinaires de la profession et les élites, ces dernières détenant le pouvoir politique ultime. Les tensions internes à la profession dépendent donc aussi bien de différences entre les positions, que de différences hiérarchiques au sein d'une même position. Intitulé « *Les pouvoirs professionnels : une étude de l'institutionnalisation de la connaissance formelle* », cet ouvrage reprend l'idée de l'existence d'une diversité (conceptuelle comme organisationnelle) au sein de la médecine, et l'idée que la malléabilité de la connaissance formelle se traduit par une variabilité dans la façon de l'appliquer (p°224). Une spécialité médicale donnée est ainsi traversée par des différences (et des tensions) quant à la façon d'appliquer le savoir épistémique dont elle relève. Chez Freidson, la notion « d'autonomie » intègre donc largement les tensions intra-professionnelles (des différences, voire des dissensions, ou encore des rapports hiérarchiques, au sein d'une même spécialité, ou entre spécialités, et *a fortiori* entre positions), soit ce que Bourdieu aurait appelé des jeux et des enjeux au sein d'un champs (Jautrou, 2020a). D'ailleurs, d'après A. Abbott (1988), qui ne se situe pas dans la théorie de la médicalisation (mais dans la sociologie des professions), le pouvoir d'une profession lui vient justement, de sa capacité à étendre son domaine cognitif, et par conséquent son aire de travail, à partir d'une connaissance abstraite produite par un « *centre académique et des experts* » (p°101-3). L'aspect abstrait de cette connaissance permet de désamorcer les

critiques lorsqu'un praticien échoue (de manière non systématique) dans le traitement d'un problème (les causes de l'échec sont alors susceptibles de provenir d'autres paramètres -scientifiques et médicaux- que ceux considérés par le praticien, ce qui renvoie à des aspects conceptuels). Pour cet auteur, une juridiction tient au final à des savoirs professionnels ainsi qu'à des revendications, soit à des « *tentatives de contrôle légitime* » développées via des *dispositifs de professionnalisation* (par exemple les associations de professionnels, les revues, etc.) et auxquelles la société accorde ou non une reconnaissance (Abbott, 2003 : 2 ; notre typologie). La traduction française de ce terme anglo-saxon ("*jurisdiction*") prête toutefois à confusion car, chez Abbott, il ne s'agit pas nécessairement de « *domaines de compétences officiellement définis* » (Champy, 2012 [2009] : 79). Enfin, pour revenir à Freidson, l'importance qu'il attribue aux dimensions respectivement autonome et hétéronome de la médecine varie en fonction de ses publications, son dernier ouvrage décrivant une médecine qui a perdu une partie de son autonomie (Freidson, 2001).

De son côté, Conrad prend relativement peu en compte la dimension intra-professionnelle de la médecine, et il met l'accent sur sa dimension extra-professionnelle (légitimation de la médecine par rapport à la société)²². Si l'article de 1992 évoque bien des enjeux intra-professionnels et l'importance de « *l'organisation et de la structure de la profession* » (p°214-5), il présente deux exemples qui ne concernent pas des conflits intra-professionnels, mais à l'inverse des complémentarités, ainsi qu'une adaptation à un contexte social plus large. Quant à l'article co-écrit avec Schneider en 1980 (dont la fonction est de répondre à la critique portée à l'égard d'une théorie de la médicalisation accusée -à tort d'après les auteurs- de dénoncer un « *impérialisme médical* »), il utilise le terme de « *segment [médical]* » brièvement (sans le définir), et avant tout pour servir une analyse qui s'intéresse à la dimension extra-professionnelle de la médecine. Enfin, dans l'ouvrage co-écrit avec Schneider en 1992, le processus de médicalisation (e.g. l'expansion médicale) s'achève via une *institutionnalisation* qui stabilise les revendications médicales en renforçant leurs légitimités, via une *codification* et une *bureaucratization* (p°270). Mais les auteurs ne décrivent pas les enjeux internes à cette institutionnalisation. Puisque ces revendications peuvent toujours être remises en cause d'un point de vue scientifique (p°273-4), l'enjeu se situe au final à un niveau politique. La conséquence est que si, à l'origine, les revendications sont émises par un « *segment réduit* » de la profession médicale (i.e. quelques spécialistes), elles s'étendent au final à ses « *membres ordinaires* », ces derniers n'étant pas nécessairement « *informés des débats et des batailles [inhérentes à ces revendications]* » (p°272). En fait, Conrad et Schneider ont une conception plus large de la notion de « *segment* », bien qu'ils ne la définissent pas de manière formelle et qu'il faille explorer diverses parties du livre pour s'en faire une idée. Il ne s'agit pas seulement de quelques individus, mais de « *champions [une élite]* » ou « *d'entrepreneurs moraux* » qui font habituellement partie d'un « *groupe spécialisé* », et qui peuvent être soit des « *chercheurs en médecine* », soit «

²¹ Du moins en ce qui concerne son étude de la population médicale, puisque ses critères sont vagues et dichotomiques.

²² Ce qui finalement se situe dans le prolongement « naturel » de l'évolution des analyses de Freidson.

impliqués administrativement [ce qui comprend l'expertise clinique] » (p°267). Les tensions au sein d'une même spécialité sont plutôt éludées, à l'exception peut être de l'une des occurrences de la notion de « segment », que les auteurs appliquent à deux spécialités médicales, la « *pédiatrie et la psychiatrie d'obédience psycho-dynamique* » (p°164). Le deuxième exemple est instructif puisqu'il ouvre, de manière implicite, sur l'existence de différences, sinon de dissensions, au sein même d'une spécialité (ce qui nous ramène à l'analyse freudsonnienne exposée ci-avant), en l'occurrence au sein de la psychiatrie. Là encore, Conrad et Schneider manquent une occasion de préciser leurs propos, et de se référer à des études sociologiques antérieures. Outre celles développées par Freudson, celles d'Anselm Strauss et de Rue Bucher (Strauss, 1991 [1978] ; Strauss, Bucher, 1991 [1961]) décrivent les professions comme des entités qui ne sont ni unifiées ni stables, mais constituées de sous-groupes et de personnes qui s'agencent dans des *segments professionnels*. Leur définition de la notion de « segment » ne se limite pas du tout aux spécialités, et trouve ses fondements dans une approche interactionniste²³ (Jautrou, 2016 : 193). Aussi s'articule-t-elle plus largement autour de la notion de « micro-monde » (qui fait plus de place à l'individu, quelque soit sa position hiérarchique), dans l'optique de mettre l'accent sur le changement social. C'est ainsi que nous avons décrit, entre autres, le marché des auto-tests à partir d'une approche prosopographique, du moins avec les données dont nous disposions (Jautrou, 2016 : 65-68). Toutes ces perspectives sont nécessaires pour décrire le marché des auto-tests génétiques (par exemple les avis, parfois radicalement opposés, des généralistes à l'égard des tests prédictifs), qui s'est développé de concert avec la génétique, le tout composant un espace composé d'activités, de sites, de technologies, de discours, d'acteurs, etc., soit ce que Ludwig Fleck aurait appelé un *collectif de pensée*.

Pour autant, la remarque de J. Davis n'en est pas moins justifiée. Il convient seulement d'en pousser la logique jusqu'au bout. Si le risque d'une « *médicalisation sans médecine* » existe (c'est-à-dire une entité qui aurait les atours conceptuels de la médecine, mais sans les caractéristiques inhérentes ; faisons ici abstraction de l'autre partie de la définition donnée par Davis, qui renvoie à une déprofessionnalisation), il faut prendre toute la mesure de cette définition, c'est-à-dire la possibilité d'être en présence de « *médecins sans médecine* ». D'ailleurs, si Davis ne formule pas clairement et d'emblée cet aspect du problème, il souligne, à la toute fin de son article, et tout en rappelant la responsabilité des médecins (mais sans régler la question de la profession, et celle de l'institution, qu'il évoque très brièvement), la nécessité de « *restaurer la distinction entre une sphère médicale légitime, et ses extensions illégitimes* », ce qui implique de « *dessiner les frontières institutionnelles* » en se dotant de nouveaux outils conceptuels (p°56). Ceci nous amène à préciser, bien modestement, le travail de Conrad (et Schneider). Cette précision vient par ailleurs compléter un autre article (Jautrou, 2020a), qui traite de la *biomédicalisation*, de l'*automédicalisation*, et de la *marchandisation de la connaissance* (ce dernier terme n'ayant pas nécessairement la charge critique qui carac-

térise des notions tels que la « *consommérisation* » et le « *consommérisme* »).

D'après moi, il convient de réaménager la définition des médicalisations institutionnelle et interactionnelle. La médicalisation institutionnelle doit concerner le déploiement *in situ* de la médicalisation conceptuelle, c'est-à-dire par des professionnels de santé accrédités, et au sein d'organisations (de tailles diverses, depuis les programmes d'état jusqu'aux cabinets médicaux). Il s'agit de savoir si un concept se diffuse en termes de *pratique médicale*²⁴ (ou du moins de programmes médicaux). Les médecins peuvent être des « *superviseurs* » qui n'accomplissent pas le travail quotidien (i.e. ce qui correspond à un *mandat médical*), ou à l'inverse des praticiens auxquels incombent l'intégralité de la prise en charge médicale. Il n'y a pas d'intérêt à réserver la notion de « *médicalisation institutionnelle* » à la *déprofessionnalisation* (sous mandat médical), comme le font les auteurs.

Les médecins sont ici des superviseurs formels au sein des organisations qui adoptent une définition médicale d'un problème donné, bien que le travail quotidien et routinier soit accompli par du personnel non médical. [...] Les médecins ne sont pas impliqués dans le diagnostic ou le travail de traitement, mais une définition médicale est tout de même adoptée. (Conrad, Schneider, 1980 : 76)

Cette déprofessionnalisation distingue, chez Conrad et Schneider, la notion de « *médicalisation institutionnelle* » de celle de « *médicalisation interactionnelle* ». L'idée sous-jacente est que la supervision médicale sur du « *personnel non médical* » permet d'accroître l'intensité de la médicalisation (soit d'agir comme un « *bras de levier* », puisqu'un seul médecin suffit à diriger de nombreux employés). Une fois reconnue la pertinence de cette idée pour décrire le processus d'expansion de la médicalisation, est-il vraiment nécessaire de créer deux notions différentes, pour qualifier ce que « *font les médecins* » ? Il semble plus important de décrire les enjeux de leur mandat et de leur juridiction (au sens d'une exclusivité médicale), ou encore les tensions intra-professionnelles qui se jouent au sein de la médicalisation institutionnelle. Par exemple, établir le statut et le rôle des médecins au sein d'une organisation (superviseurs, degré d'indépendance en tant qu'employés, collaborateurs, cautions, faire valoir, etc.), ou encore leur degré réel de supervision, est une tâche importante (bien que cela ne soit pas toujours possible, faute d'accès au terrain). En toute rigueur, le terme « *médicalisation organisationnelle* » serait préférable à celui de « *médicalisation institutionnelle* ». La notion « *d'institution* » implique en effet l'existence de normes, et donc se recoupe avec la médicalisation conceptuelle²⁵. L'institution repose sur des règles, des élites, des instances d'évaluation (agences de régulation, associations professionnelles, commissions

²³ Cette approche n'étant pas celle de Conrad et Schneider, qui se situent plutôt dans une perspective constructionniste.

²⁴ Un concept peut être reconnu par l'institution médicale sans nécessairement se diffuser en termes de pratiques (aussi consensuel qu'il puisse être, il se diffusera peu en cas d'absence d'application médicale), ou bien se diffusera uniquement dans un espace restreint du champ médical (tel que la recherche).

²⁵ En outre la communauté médicale se décline sous des formes variées, et le terme « *organisation* » correspond mieux à certaines formes sous lesquelles se déclinent la communauté médicale (par exemple les cabinets médicaux privés et de taille réduite).

gouvernementales consultatives, etc.), etc., et son pouvoir définitionnel (donc conceptuel) fait autorité²⁶. En d'autres termes, il y a médicalisation institutionnelle lorsque les praticiens impliqués (directement ou non) respectent la médicalisation conceptuelle, c'est-à-dire lorsqu'ils emploient un vocabulaire et des pratiques dans le respect du cadre médical qui les a définis. Cependant, la pierre de touche de la notion de médicalisation conceptuelle est double. Premièrement, plusieurs institutions médicales peuvent faire autorité, sans nécessairement s'accorder sur une définition commune et unique d'un concept (dissension autour d'un concept scientifique, etc.). Deuxièmement, l'encadrement des pratiques médicales n'est pas toujours arrêté avec précision, pour diverses raisons (autonomie permettant d'éviter de fixer des standards trop rigides ; dissension d'experts sur des questions extra-scientifiques, etc.). Il existe tout de même une certaine contrainte en termes de marché, puisque la commercialisation d'un dispositif médical requiert des certifications et/ou des autorisations de mises sur le marché (qui ne résolvent pas nécessairement la dissension autour d'un concept scientifique), et donc un arbitrage de la part des agences de régulation médicale. Ce contrôle sur les dispositifs médicaux contraint donc a minima les pratiques, ce qui n'empêche pas l'existence de différences territoriales, ou intra-professionnelles.

Quant à la médicalisation interactionnelle, elle est définie par Conrad et Schneider à un niveau plutôt micro-sociologique, c'est-à-dire comme s'immisçant dans la relation médecin-patient. Seulement, comme avec la notion « d'institution », les auteurs n'exploitent pas pleinement la notion « d'interaction ».

Au niveau des liens 'docteur-patient', la médicalisation a lieu lorsque le médecin définit un problème comme médical (i.e. lui attribue un diagnostic médical), ou lorsqu'un médecin traite un problème 'social' à l'aide d'un traitement qui a une forme médicale [...]. En se limitant à ce niveau, [Philip] Strong passe à côté de tout un pan de la médicalisation qui ne se manifeste pas à l'échelle de l'interaction docteur-patient. (Conrad, Schneider, 1980 : 76)

Il y a deux manières d'interpréter cette citation. La première se focalise sur ce que les médecins font, alors que la seconde se focalise sur l'interaction proprement dite entre le médecin et le patient, notion qui est ici ambiguë, car tout juste évoquée. D'après moi, il convient de circonscrire la définition de la médicalisation interactionnelle à son deuxième aspect, et de renvoyer le premier aspect dans la définition de la médicalisation institutionnelle. Cela évite toute redondance entre les deux types de médicalisation (*a fortiori* lorsqu'il n'y a pas déprofessionnalisation). Par ailleurs, la médicalisation interactionnelle a également partie liée avec la médicalisation conceptuelle, ce qui se retrouve indirectement dans la

description du rôle des profanes par Conrad et Schneider (1980). En se tenant plus ou moins sur le seuil de l'étude du contenu médical (médicalisation conceptuelle), les interactions médecin-patient doivent être étudiées sur toute l'étendue de leur spectre (confiance et observance, collaboration, opposition, etc.). Par exemple, les motifs amenant un patient à choisir tel ou tel médecin peuvent être étudiés (Fainzang, 2006, 2005), tout comme des enjeux moins discrets tels que les dispositifs de captation des profanes (contenu et interface des publicités, des logiciels de « démo », ou des conditions de vente, une fois mis de côté le contenu médical). Il s'agit de s'intéresser plus spécifiquement aux patients eux-mêmes, à la source de leurs connaissances et perceptions, voire aux manières dont ils vont infléchir les jugements des professionnels de santé (ce qui rejoint, sur certains aspects, la médicalisation conceptuelle). Par exemple, l'essor des auto-tests s'appuie sur un certain nombre de tendances lourdes, dont le *santéisme*, les *biosocialités*, ou encore la revendication accrue d'autonomie de la part des patients-consommateurs de soins, désireux de construire leur propre santé dans un contexte d'affirmation de soi tous azimuts (Ducournau, Gourraud, Rial-Sebbag, Cambon-Thomsen, Bulle, 2013). Enfin, la médicalisation a potentiellement des conséquences. Au-delà de celles qui touchent les représentations des personnes concernées (cet aspect préoccupait déjà les pionniers des études sur la médicalisation, notamment via l'idée de « l'étiquetage » médical), les conséquences peuvent porter sur l'organisation de vie d'une personne (transformation des rapports avec les proches, modification de l'environnement, etc.). Ces conséquences ne relèvent pas nécessairement de la médicalisation conceptuelle (à l'inverse, les interactions patient-médecin portent très largement sur des concepts médicaux, et la médicalisation a des conséquences médicales).

Conclusion

Le marché des auto-tests se rapproche, pour reprendre une expression employée par D. Fassin (1998) à propos du libre accès, de « l'une des formes les plus achevées de la médicalisation » (p°6), c'est-à-dire d'une médicalisation qui ne s'opère pas via le seul truchement des médecins (Fassin évoque même « l'exclusion ou le retrait des médecins », le terme « exclusion » soulevant des questions qui ne peuvent être développées ici). Cependant, ces tests ne sont pas non plus distribués à large échelle (ou intégrés aux systèmes de santé), ce qui limite leur degré de médicalisation, à l'inverse des programmes de prévention adossés à la santé publique, et décrits par Fassin. Bien que certains d'entre eux relèvent sans aucun doute d'une médicalisation conceptuelle, leur reconnaissance par les institutions médicales n'est pas large et unifiée. Ainsi leurs équivalents vendus sur prescription dépendent-ils de l'autonomie des praticiens, plutôt que d'une institutionnalisation consensuelle. Sur le plan de la médicalisation conceptuelle, le constat est donc identique à celui que j'avais établi en discutant, dans un autre texte, de la médicalisation institutionnelle des auto-tests (Jautrou, 2017), à savoir que nous pouvions prendre acte à la fois de son existence, et de ses limites. Par contre, ces limites de doivent pas occulter un autre aspect de la médicalisation liée aux auto-tests. Cet aspect, que nous avons qualifié de « *médicalisation paradoxale* », concerne le développement de la recherche médicale, notamment à des fins de

²⁶ Cela vaut pour les soins « quotidiens » (qu'ils relèvent de la médecine générale, ou de spécialités), comme pour la recherche médicale (dont la régulation repose sur des logiques bien plus professionnelles, et donc complexes, que la « médecine du quotidien »). Par exemple, il est évident que les actes d'un praticien condamné par l'Ordre des médecins ne peuvent pas être considérés comme relevant de la médicalisation (mais au mieux comme une médicalisation qui n'est pas arrivée à son terme, comme une médicalisation ratée, et au pire comme une fraude consciente). Quant aux actes relevant de la médecine alternative, ils sont plus ambigus puisqu'ils sont parfois reconnus par l'institution médicale.

pratiques thérapeutiques, telle que la pharmaceutique (Jautrou, 2020a). Cette médicalisation s'explique par la présence, dans le marché des auto-tests, d'acteurs que nous avons qualifiés d'*outsiders* du champ médical (NTIC, et fonds spécifiques de capitaux-investissements).

Au final, les difficultés analytiques du concept de « médicalisation » ne sont pas tant inhérentes au concept lui-même, qu'à l'autonomie de la profession médicale, ce qui reste non explicité dans les revues de littérature (voire peu explicite dans la littérature académique). Ces difficultés apparaissent d'autant plus lors de sa mise à l'épreuve via des études de cas. Avec Freidson, nous avons toutefois vu que les rapports intra-professionnels doivent être pris en compte pour décrire la médicalisation (ils expliquent par ailleurs certains aspects de l'autonomie médicale). Avec Conrad et Schneider, la médicalisation est un processus qui arrive à son terme avec son *institutionnalisation*, soit avec sa formalisation (*codification, bureaucratisation*), mais ces auteurs ne décrivent pas vraiment les tensions intra-professionnelles. Une telle description leur aurait pourtant permis d'affiner leur description du processus par lequel les problèmes réussissent, ou pas, à faire leur « *entrée dans la profession médicale* ». Car, au final, ils ne décrivent pas l'existence d'une seule entrée, mais de plusieurs, à commencer par le fait que chaque type de médicalisation (conceptuelle, institutionnelle, interactionnelle) constitue une entrée. Plus encore, la description par Conrad et Schneider de l'*institutionnalisation* n'est pas assez détaillée, puisqu'elle peut se jouer sur plusieurs dimensions intra-professionnelles. Par exemple, si la médecine dite « personnalisée » est holistique, c'est-à-dire si elle prend en compte diverses approches (génétiques, environnementales, bioinformatique, anatomo-pathologiques, etc.), des débats internes existent quant aux priorités à donner à ses sous-programmes (Guchet, 2016). L'étude des mécanismes anatomo-physiologiques sous-jacents aux expressions phénotypiques reste par exemple moins développée que les études relevant de la bioinformatique. Alors que la « *bioinformatique est un champ relativement nouveau et que la plupart des biologistes en activité n'y ont pas été formés* », le développement de cette discipline intensifie un débat posé de longue date (Reardon, 2011 : 103). Ce débat est celui de l'expertise biologique et concerne des rapports de professions. La question est, entre autres, de savoir quels types de professions doivent œuvrer à l'analyse du génome, alors même que la bioinformatique permet de traiter des données massives de manière « automatique » (en l'absence relative d'hypothèse de départ²⁷). Ainsi des acteurs de la biomédecine en appellent-ils à « *refaire de la biologie et de la physiologie*²⁸ ». Ils avancent que l'enjeu, devant les limites des études pan-génomiques, sera « *de définir des sous-groupes de malades selon des caractères biologiques et cliniques pour proposer des stratégies thérapeutiques spécifiques* ». Reste à savoir dans quelle mesure cela contribuera à résoudre les difficultés internes (épistémiques) de la génétique. De manière symétrique, reste à savoir dans quelle mesure la « médicalisation paradoxale » que nous avons évoquée ci-dessus contribuera à la biologie et à la physiologie (notamment via les pratiques thérapeutiques).

²⁷ Mais comme le souligne X.Guchet (2016), il serait problématique de croire que les algorithmes sont rédigés en l'absence de toute hypothèse d'ordre médicale.

²⁸ Le Monde, 28 juin 2017, H.Morin, « *L'étude du génome humain, un casse-tête plus coriace que prévu* ».

Financement

Cette recherche a été financée par l'Institut de Recherche en Santé Publique (projet TeGALSI).

Remerciements

Mes remerciements vont à mes directeurs de thèse, Pascal Ducournau et Marie-Pierre Bès, pour leurs précieux conseils de lecture.

RÉFÉRENCES

Abbott, A. (2003). Écologies liées: À propos du système des professions. In P.-M. Menger (Éd.), *Les professions et leurs sociologies: Modèles théoriques, catégorisations, évolutions*.

Abbott, A. (1988). *The system of professions: An essay on the division of expert labor*. Chicago: University of Chicago Press.

Berlivet, L. (2001). Déchiffrer la maladie. In J.-P. Dozon D. Fassin (Éd.), *Critique de la santé publique: Une approche anthropologique* (p. 75-102). Paris: Balland.

Berlivet, L. (2005). « Association or causation? » The debate on the scientific status of risk factor epidemiology, 1947-c. 1965. In V. Berridge (Éd.), *Making Health Policy. Networks in research and Policy after 1945* (p. 39-74). Amsterdam / New York: Rodopi.

Bourgain, C. (2014). Génomique, de la recherche à la clinique. Questions autour d'un changement de perspective. *Médecine/Sciences*, 30, 14-17. <https://doi.org/10.1051/medsci/201430s203>

Burton, A. (2015). Are we ready for direct-to-consumer genetic testing? *The Lancet Neurology*, 14(2), 138-139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70003-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70003-7)

Carricaburu, D., Ménoret, M. (2004). Le médecin: Contrôleur social ou entrepreneur moral. In *Sociologie de la santé: Institutions, professions et maladies* (p. 43-59). Paris: Armand Colin.

Clarke, A. E., Fishman, J. R., Fosket, J. R., Mamo, L., Shim, J. K. (2000). Technosciences et nouvelle biomédicalisation: Racines occidentales, rhizomes mondiaux. *Sciences sociales et santé*, 18(2), 11-42. <https://doi.org/10.3406/sosan.2000.1489> Conrad, P. (1975). The Discovery of Hyperkinesis: Notes on the Medicalization of Deviant Behavior. *Social Problems*, 23(1), 12-21. Conrad, P. (1977). Medicalization, Etiology and Hyperactivity: A Reply to Whalen and Henker. *Social Problems*, 24(5), 596-598. <https://doi.org/10.2307/800129>

Conrad, P. (1992). Medicalization and Social Control. *Annual Review of Sociology*, 18(1), 209-232. <https://doi.org/10.1146/annurev.so.18.080192.001233>

Conrad, P. (2000). Medicalization, Genetics and Human Problems. In C. E. Bird, P. Conrad, A. M. Fremont (Éd.), *Handbook of Medical Sociology* (5th ed., p. 322-333). Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall.

Conrad, P. (2007). *The Medicalization of Society. On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

- Conrad, P., Schneider, J. W. (1980). Looking at levels of medicalization: A comment on strong's critique of the thesis of medical imperialism. *Social Science Medicine*. Part A: Medical Psychology Medical Sociology, 14(1), 75-79. [https://doi.org/10.1016/S0271-7123\(80\)90804-4](https://doi.org/10.1016/S0271-7123(80)90804-4)
- Conrad, P., Schneider, J. W. (1992). *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness* (2d. ed.; 1th.:1980). Philadelphia: Temple University Press.
- Davis, J. E. (2006). How Medicalization Lost Its Way. *Society*, 43(6), 51-56.
- Ducournau, P., Beaudevin, C. (2011). Génétique en ligne: Déterritorialisation des régulations de santé publique et formes de développement commercial. *Anthropologie Santé*, (3). <https://doi.org/10.4000/anthropologiesante.777>
- Ducournau, P., Gourraud, P.-A., Rial-Sebbag, E., Bulle, A., Cambon-Thomsen, A. (2011). Tests génétiques en accès libre sur Internet—Stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. *Médecine/Sciences*, 27(1), 95-102. <https://doi.org/10.1051/medsci/201127195>
- Ducournau, P., Gourraud, P.-A., Rial-Sebbag, E., Cambon-Thomsen, A., Bulle, A. (2013). Direct-to-consumer health genetic testing services: What commercial strategies for which socio-ethical issues? *Health Sociology Review*, 22(1), 75-87. <https://doi.org/10.5172/hesr.2013.22.1.75>
- ESHG. (2010). Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 18(12), 1271-1273. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.129>
- Fainzang, S. (2005). *Médicaments et sociétés: Le patient, le médecin et l'ordonnance*. Paris: Presses universitaires de France.
- Fainzang, S. (2006). *La relation médecins-malades: Information et mensonge*. Paris: Presses universitaires de France.
- Fainzang, S. (2012). *L'automédication ou Les mirages de l'autonomie*. Paris: Presses universitaires de France.
- Fainzang, S. (2013). The other side of medicalization: Self-medicalization and self-medication. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 37(3), 488-504. <https://doi.org/10.1007/s11013-013-9330-2>
- Fassin, D. (1998). Avant-propos. Les politiques de la médicalisation. In D. Delanoë P. Aïach (Éd.), *L'ère de la médicalisation. Ecce homo sanitas*. (p. 1-13). Paris: Economica/Anthropos.
- FDA, CDRH, CBER. (2014). Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs) (p. 41) [Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories]. FDA / Center for Devices and Radiological Health / Center for Biologics Evaluation and Research.
- Fears, R., ter Meulen, V., EASAC-FEAM Working Group. (2013). The perspective from EASAC and FEAM on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *European Journal of Human Genetics*, 21(7), 703-707. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.238>
- Freidson, E. (1960). Client Control and Medical Practice. *American Journal of Sociology*, 65(4), 374-382.
- Freidson, E. (1970). *Professional Dominance: The Social Structure of Medical Care*. New Brunswick, N.J.: Aldine-Transaction.
- Freidson, E. (1984). *La profession médicale. Essai sur la connaissance appliquée* (1ère ed. fr., traduction de "Profession of medicine : a study of the sociology of applied knowledge" (1970)). Paris: Payot.
- Freidson, E. (1986). *Professional Powers: A Study of the Institutionalization of Formal Knowledge*. Chicago: University of Chicago Press.
- Freidson, E. (2001). *Professionalism: The 3rd Logic*. Chicago: University of Chicago Press.
- Gaudillière, J.-P. (2001). Hérité, risque et santé publique. In J.-P. Dozon D. Fassin (Éd.), *Critique de la santé publique: Une approche anthropologique* (p. 103-124). Paris: Balland.
- Glade, N., Stéphanou, A. (Éd.). (2014). *Le vivant discret et continu. Modes de représentation en biologie théorique*. Paris: Matériologiques.
- Glade, N., Stéphanou, A. (Éd.). (2015). *Le vivant critique et chaotique*. Paris: Matériologiques.
- Goldberg, M. (1990). *L'épidémiologie sans peine*. Québec: Presses de l'Université du Québec.
- Guchet, X. (2016). *La médecine personnalisée. Un essai philosophique*. Paris: Les Belles Lettres.
- Hughes, E. C. (1997). Licence et mandat. In J. M. Chapoulie (Trad.), *Le regard sociologique. Essais choisis* (1ère éd: 1958, dans "Men and their work", Chapitre 6 (78-87), p. 95-111). Paris: Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales.
- Jautrou, H. (2016). *Les tests génétiques vendus en libre accès sur l'Internet: Une médicalisation sans médecin?* (Thèse de doctorat de sociologie). Université Jean Jaurès, Toulouse.
- Jautrou, H. (2017). *Les tests génétiques vendus en accès libre: Une médicalisation sans médecin?* HAL (version de travail), initialement soumis en 2017 à Terrain Travaux. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02155790/document>
- Jautrou, H. (2020a). *Les auto-tests génétiques: Simple médecine sans expert, ou médicalisation à géométrie variable?* Sciences Sociales et Santé, En cours de soumission.
- Jautrou, H. (2020b). *Les tests génétiques en accès libre (2000-2012): Une innovation sanitaire régulée par le marché?* In B. Valat (Éd.), *Les marchés de la santé en France et en Europe (XIXe-XXe siècle)* (Article accepté en 2017). Toulouse: Presses Universitaires du Midi.
- Jautrou, H. (2020c). *Les tests génétiques en libre accès: Régulation par le marché, ou régulation médicale?* Médecine/Sciences, En cours de publication.
- Jordan, B. (2011). Maladie de Crohn et GWAS, d'analyses en méta-analyses. *Médecine/Sciences*, 27(3), 323-325. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011273323>
- Jordan, B. (2013a). Myriad Genetics. L'arme du secret. *Médecine/Sciences*, 29(1), 101-103. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013291021>
- Jordan, B. (2013b). Snip et histoire familiale: Le match! *Médecine/Sciences*, 29(2), 219-222. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013292023>

- Jordan, B. (2017). Variants fréquents et rares, caractères multigéniques et hérédité perdue. *Médecine/Sciences*, 33(6-7), 674-676. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173306028>
- Kupiec, J.-J. (Éd.). (2013). *La vie, et alors? Débats passionnés d'hier et d'aujourd'hui*. Paris: Belin-Pour la science.
- Kupiec, J.-J., Gandrillon, O., Morange, M., Silberstein, M. (Éd.). (2013). *Le hasard au cœur de la cellule: Probabilités, déterminisme, génétique* (2ème ed.; 1ère éd.: 2009). Paris: Éd. Matériologiques.
- Kupiec, J.-J., Sonigo, P. (2003). *Ni Dieu ni gène: Pour une autre théorie de l'hérédité*. Paris: Ed. du Seuil.
- Ng, P. C., Murray, S. S., Levy, S., Venter, J. C. (2009). An agenda for personalized medicine. *Nature*, 461(7265), 724-726. <https://doi.org/10.1038/461724a>
- Phillips, A. M. (2016). Only a click away. DTC genetics for ancestry, health, love... and more: A view of the business and regulatory landscape. *Applied Translational Genomics*, 8, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.atg.2016.01.001>
- Reardon, J. (2011). The 'persons' and 'genomics' of personal genomics. *Personalized Medicine*, 8(1), 95-107.
- Rial-Sebbag, E., Borry, P. (2012). Direct-to-consumer genetic testing: Regulating offer or use? *Personalized Medicine*, 9(3), 315-317. <https://doi.org/10.2217/pme.12.29>
- SFGH (2010). How seriously should we take risk predictions fo Multifactorial Illnesses? (p. 8). <https://www.eshg.org/documents/received/2010MultifactorialDiseases.pdf>
- Strauss, A. L. (1991). Une perspective en termes de monde social. Traduction de « A social world perspective ». In I. Baszanger (Trad.), *La trame de la négociation: Sociologie qualitative et interactionnisme*, p. 269-282 (Ed. fr.; 1th ed. eng.: 1978). Paris: L'Harmattan.
- Strauss, A. L., Bucher, R. (1991). La dynamique des professions. Traduction de « Professions in Process ». In J. M. Chapoulie (Trad.), *La trame de la négociation: Sociologie qualitative et interactionnisme*, p. 67-86 (Ed. fr.; 1th ed. eng.:1961). Paris: L'Harmattan.

Génétique ou ôter le voile d'Isis ?

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Diane Van Haecke d'Audiffret*

*Docteure en philosophie pratique, LIPHA, Université Paris-Est Marne-la-Vallée, Co-fondatrice de UP for Humanness

RÉSUMÉ

La génétique révolutionne la recherche, les pratiques médicales mais interroge également notre rapport à la vie et à la condition d'homme, en particulier dans notre rapport au temps et à l'incertain. Entre désir de savoir et volonté de maîtrise, de notre existence comme de l'équilibre de nos sociétés en temps de crises multiples, de nombreux intérêts convergent vers la génétique et son caractère prédictif. Identification de mutations et compréhension de maladies, nouvelles technologies avec la possibilité d'intervenir sur le génome, les révélations par la génétique sur les secrets du vivant et l'impact de celles-ci associées à la technique sur nos existences semblent infinis. Pourtant, la génétique ôte d'autres voiles qui nous font redécouvrir certains visages de notre humanité, son mystère : par différents mécanismes, elle nous prouve la place de l'incertitude dans l'information génétique, et ainsi l'irréductibilité d'une destinée humaine à un destin génétique. Elle nous invite à réaliser notre altérité et notre vulnérabilité intrinsèques, sources d'un regard renouvelé sur le soin et sur nos responsabilités vis-à-vis d'autrui.

MOTS-CLÉS : génétique ; prédiction ; nature ; incertitude ; mystère ; altérité ; vulnérabilité ; responsabilité.

Introduction

« Je suis ce qui a été, ce qui est et ce qui sera. Aucun mortel n'a soulevé mon voile. » Telle est, selon une inscription rapportée par Plutarque, les paroles de la déesse de Saïs, assimilée à Isis (Hadot, 2004), déesse des mystères, symbole des lois cachées de la nature.

La génétique semble ôter le voile de la nature et ainsi celui de notre existence. La découverte de la molécule d'ADN, présente dans toute cellule vivante et support du génome, et des mécanismes de réplication, transcription et traduction de celle-ci ont permis de comprendre les processus de reproduction et de développement des êtres vivants. Le séquençage des gènes a permis la corrélation entre des variants ou mutations génétiques avec des symptômes pathologiques jusqu'alors inexplicables, et ainsi la capacité de prédire chez une personne en bonne santé un état pathologique futur ou un risque renforcé d'exprimer une maladie. La génétique semble donc ôter le voile sur notre présent, notre passé, et notre futur, sur ce qui est, ce qui a été et ce qui sera. Au présent, elle permet la compréhension de signes cliniques et l'identification de maladies jusque-là niées, laissées en proie à toute sorte de jugements et d'infinies souffrances. Au passé, elle décrit la transmission des gènes et du

brassage génétique, et révèle l'histoire d'une famille élargie qui s'inscrit dans le présent de chacun de ses membres. Enfin, le développement de tests génétiques et le séquençage à très haut débit semblent lever le voile de notre avenir : ce langage particulier de la génétique permet de prédire en partie l'expression de nos gènes et ses conséquences sur notre existence future. A en croire certains médias grand public, grâce aux « prodiges de la génétique », « nous disposerons bientôt de nouvelles armes contre la fatalité¹ ». Mais si la génétique permet la compréhension d'un certain nombre de lois de la nature qui régissent notre existence, en permet-elle pour autant la maîtrise ? La maîtrise d'un destin génétique nous semble une conception réductionniste des révélations que porte la génétique pour l'homme.

La biologie moléculaire et la découverte de la génétique avec sa capacité prédictive et son mode de transmission héréditaire ont entraîné une révolution scientifique majeure et une révolution médicale. La génétique suscite d'importants espoirs pour les personnes malades : la fin d'insupportables errances diagnostiques et le développement de nouvelles thérapies favorisées par

¹ Médecine Les prodiges de la génétique, Le Point, 1er mars 2018 n°2374, p.58.

l'essor des NBIC (Nanotechnologies, Biotechnologies, Informatique et Sciences Cognitives). Elle provoque également de fortes inquiétudes quant aux possibles manipulations du génome et à la puissance de courants transhumanistes et post-humanistes prônant l'amélioration des performances des individus et ouvrant ainsi la voie à un eugénisme libéral, rationnel, rassurant face aux difficultés économiques, sociales, écologiques auxquelles l'humanité doit faire face. Par ces évolutions, nos rapports à la maladie, au soin, au temps, et à notre mort, sont transformés et bouleversent les pratiques de la médecine et de l'accompagnement des personnes malades. Des conceptions de la médecine et du soin s'affrontent ici. Nous nous interrogerons sur leur lien avec certaines approches de la nature et en quoi la génétique elle-même peut nous éclairer. En effet, au-delà des prouesses scientifiques et technologiques qu'elle permet, la génétique ôte des voiles sur nos vulnérabilités, nos liens à autrui, et ainsi sur nos responsabilités. Nos conceptions philosophiques et anthropologiques nous semblent alors à renouveler à la lumière de ces révolutions et révélations de la génétique (Van Haecke d'Audiffret, 2018).

La génétique bouscule nos conceptions de la médecine et du soin

Par la génétique et ses représentations, la médecine change de paradigme : du soin des personnes malades depuis des siècles, elle prétend aujourd'hui à la prédiction d'un état pathologique futur chez une personne en bonne santé. La compréhension des mécanismes génétiques a permis la fin de longues et douloureuses errances diagnostiques mais aussi la mise au jour d'une composante génétique de certaines pathologies plus fréquentes. D'aucuns se sont précipités pour annoncer l'ère du « Tout génétique » et donc de la maîtrise petit à petit de sa santé. Jean Dausset (1916-2009), professeur honoraire au Collège de France et président de la Fondation Jean Dausset - C.E.P.H (Centre d'Etude du Polymorphisme Humain), déclarait que *« la voie est ouverte vers une médecine encore plus efficace, la médecine prédictive du XXI^e siècle où les prédispositions individuelles pourront être connues, dépistées afin de prescrire un traitement préventif avant l'apparition du premier symptôme et surtout pour garantir le droit à la santé, qui est une aspiration fondamentale de l'humanité. »*. La médecine deviendrait la somme des moyens pour la gestion d'une santé parfaite, les accidents de santé étant prédictibles et donc évitables. La génétique semble ici justifier le désir et l'émergence d'un *droit à la santé*.

Pourtant, la génétique est un terme qui revêt un grand nombre de réalités et de situations. Dominique Stoppa-Lyonnet, médecin, professeur de génétique à l'Université Paris Descartes et responsable du service de génétique de l'Institut Curie, nous invite à mesurer l'hétérogénéité des maladies génétiques et à distinguer les maladies pour lesquelles il y a un *« poids du déterminisme génétique fort »* de celles où il existe une composante génétique ou des *« facteurs de susceptibilité »*, mais dont l'expression de la maladie dépendra essentiellement de l'environnement et du mode de vie de la personne et de ses choix. Malgré cette hétérogénéité, tout test génétique est présenté comme prédictif et/ou diagnostique, et ce, par les plus grands organismes de recherche (INSERM).

Nous alertons sur la nécessaire distinction entre tests *présymptomatiques* pour les mutations à pénétrance totale (maladies monogéniques à révélation tardive), tests de *prédisposition* pour les mutations entraînant une forte augmentation du risque d'exprimer une maladie et tests de susceptibilité pour les mutations qui n'augmentent que faiblement le risque et qui ne semblent donc pas présenter de réel intérêt médical. Dans ce contexte, seuls les tests *présymptomatiques* pourraient être appelés tests *prédictifs* à la nuance près que nous ne pourrions jamais prédire quand la personne exprimera la maladie, avec quelle sévérité, et même si elle ne mourra pas avant. Cette simplification des termes autour des tests génétiques vers le *« tout prédictif »* est révélatrice selon nous de fantasmes et illusions suscités par la génétique au niveau de la recherche et d'une conception nouvelle du rôle de la médecine. Dans une étude que nous avons réalisée avec Sandrine de Montgolfier de 2013 à 2016 auprès de professionnels de santé impliqués dans l'accompagnement et le soin de personnes atteintes de maladies génétiques, nous avons souhaité analyser comment ces derniers appréhendaient le rôle du conseil génétique (Projet « Information à la parentèle en génétique humaine », 2016). En effet, dans la dernière version de la loi relative à l'information de la parentèle en cas de maladie génétique adoptée en 2011, le patient a obligation d'informer sa famille *« en cas de maladie génétique grave pour laquelle il existe des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, et de soin² »*. Le *« y compris de conseil génétique »* a été ajouté à la fin des débats par un amendement du député Milon. Les professionnels ont ainsi été interrogés sur l'intérêt d'une obligation d'informer pour accéder à un conseil génétique en approfondissant les différents aspects de celui-ci. Le conseil génétique a été subdivisé en conseil génétique d'accompagnement, conseil génétique préconceptionnel et conseil génétique prénatal. Les praticiens réagissent différemment selon leurs spécialités et selon la sensibilité culturelle des patients à certaines pathologies ou à certains risques, évalués comme plus ou moins acceptables. Dans les pathologies impliquant des déficits intellectuels, des déficits respiratoires ou neurologiques, l'accès à *tout type* de conseil génétique est, selon les acteurs interrogés, un critère majeur pour une obligation d'information de la parentèle. En oncologie, l'accès au conseil génétique d'accompagnement est majeur (88 %), alors que l'accès au conseil génétique préconceptionnel et prénatal est mineur (21 % ; 15 %). Le conseil génétique dans son ensemble ne semble pas être un critère prégnant en cardiologie (d'Audiffret Van Haecke et de Montgolfier, 2016). Les professionnels indiquant l'accès au conseil génétique préconceptionnel comme critère d'obligation de la transmission de l'information à la parentèle souhaitent 3,3 fois plus que la population interrogée une information au degré 3 et plus de parenté, soit une information la plus large possible, et 3 fois plus que la population générale, une information quel que soit l'âge en visant en particulier l'âge de procréer (Van Haecke d'Audiffret et de Montgolfier, 2016).

Il nous semble que deux conceptions de la médecine sont ici en présence. La médecine du soin pour accompagner les personnes dans leur maladie et ses implications, et la

² LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, Art. L. 1131-1-2 du code de santé publique.

médecine pour éviter la maladie, incluant les naissances d'enfants potentiellement malades.

Écho de deux approches de la nature ?

Des conceptions de l'existence semblent sous-jacentes à ces différents rôles donnés à la médecine à l'ère de la génétique. Quelles conceptions de l'existence ? Celle d'une existence maîtrisable par maîtrise de la nature depuis son origine jusqu'à sa fin (mort que d'aucuns souhaitent supprimer), qui s'inscrit volontiers dans une « économie génétique ». Un rapport à l'existence pétri de nos peurs et encouragé par une société guidée par la performance et la compétitivité. Ce rapport à l'existence entre en conflit avec une autre vision qui fait place à l'incertitude, si douloureuse soit-elle, et au mystère de chaque existence, de chaque être. Ici, une destinée humaine est irréductible à un destin génétique, à ce donné de la nature, présent pourtant dans chacune de nos cellules. Or, des conceptions sur la nature elle-même s'affrontent et peuvent nous éclairer sur les vifs débats qui accompagnent l'évolution de la génétique et de sa place dans le présent et l'avenir.

En effet, les différences dans les conceptions de la science, de la médecine, du soin et ainsi de la génétique ne font-elles pas écho à nos différentes conceptions de la nature ? Le langage génétique est un langage de la nature. Pierre Hadot nous présente dans *Le voile d'Isis* différents visages de la nature, perçue selon les traditions comme « économe », « joueuse » ou « prodigue » (Hadot, 2004, 254). Nous verrons en quoi ces différentes visions de la nature peuvent éclairer notre questionnement sur la génétique et nous faire progresser vers une éthique d'accompagnement de ces évolutions majeures. Les mécanismes génétiques seraient-ils économes, joueurs ou prodiges ?

La nature a pris dans l'histoire de la philosophie et de la science de nombreuses définitions.

Pour Aristote, l'ordre naturel ne renvoie pas seulement à l'ordre cosmique, mais s'exprime dans chaque être et en chaque chose. Dans le génome ? Par le génome ? Aristote ne peut réduire la nature à un ensemble de mécanismes physiques, pas plus qu'à un lieu d'évolutions aléatoires ; elle est orientée par un *telos* ; la nature est *finalisée*. Les êtres vivants sont animés, ont une âme. La vie est *energeia* (énergie - puissance), *entelecheia* (état de ce qui est porté à complétion), et a son *telos* (finalité) en elle : la vie est sa finalité et son énergie. L'âme, qui donne sa forme aux corps de tous les êtres vivants est une entéléchie, signe et source de la perfection et de l'accomplissement d'une nature parfaitement achevée dans ses formes et dans ses fins. Chaque réalité tend vers un accomplissement, une perfection, c'est la défaillance de la nature qui entraîne des monstres biologiques ou des pathologies. « *Tel est l'esprit de l'aristotélisme, que la nature d'un être est le but vers lequel il tend, le temps qu'il lui faut pour l'atteindre n'étant rien d'autre que le passage de la puissance à l'acte, la révélation progressive de sa véritable nature.* » (Fiat, 2015, 72). Éric Fiat, dans sa thèse *L'oubli de la phusis*, a exploré différentes approches de la nature, montrant une opposition à la conception aristotélicienne et le recouvrement de celle-ci par la modernité. Au XVII^e siècle, Descartes s'est farouchement opposé à la vision aristotélicienne de la nature, en conséquence du dualisme entre âme et corps. C'est l'avènement de l'approche mécaniste de la

nature et du vivant. Ne parle-t-on pas de mécanismes de transcription, de traduction en génétique ? La technique permet alors à l'homme de maîtriser de mieux en mieux la nature sans âme. N'est-ce pas ce pourquoi l'homme est ? Descartes, cependant, prônait l'irréductibilité du corps humain à la machine. Mais la technique moderne et la génétique en particulier, avec leurs agents ou acteurs d'influence, ne tentent-elles pas ce réductionnisme ? La nature obéit à des lois physiques et biologiques qu'il convient de comprendre et de maîtriser pour maîtriser notre santé, nos existences. Le génome humain est-il sans sacralité et ainsi manipulable à l'envi ? La génétique va peut-être nous permettre paradoxalement de découvrir des limites à l'approche mécaniste du vivant. Serait-ce à la suite de Kant ? La redécouverte par Kant de la notion de finalité intérieure n'est en rien un retour à l'aristotélisme : « *l'être ne peut en rien fonder le devoir être* », il y a chez cet auteur destruction du cosmos et distinction entre monde et nature. L'homme, pour Kant, dans la Deuxième section des *Fondements de la métaphysique des mœurs*, n'a « ni sur le ciel, ni sur la terre, de point d'attache ou de point d'appui » (Kant, 1785, 101). L'homme est seul, mais c'est en cela qu'il est libre, *auto-nome*, inventant lui-même sa propre loi. Pourtant, Kant réintroduit le concept de finalité avec sa finalité intérieure, l'être vivant devant alors être considéré comme une *fin en soi*. C'est ce que nous invite à redécouvrir Hegel : « *La définition solide qu'Aristote a posée de l'être vivant, à savoir qu'il faut le considérer comme agissant en vue d'un but, s'est presque perdue à l'époque moderne jusqu'à ce que Kant ait repris, à sa façon, cette notion avec la finalité intérieure, l'être vivant devant être considéré comme fin en soi.* » (Hegel, 1817, 207). Kant nous indique que tout se passe comme si (*als ob*) la nature se comportait téléologiquement. Il s'agit d'une invitation à considérer la *finalité* comme attribut de notre jugement sur la nature et non forcément comme un attribut de la nature elle-même (Fiat, 2001, 234). Il parle de « l'énergie formatrice » du vivant qui s'auto-répare, qui donne naissance à d'autres, etc., bien loin du modèle de la machine et bien proche de ce que le génome semble pouvoir accomplir.

La nature a très souvent été personnifiée par les savants qui lui prêtaient eux aussi différentes intentions. Hadot cite pour cela un texte de François Jacob : « *À la nature, Jacques (Monod) attribuait cartésianisme et élégance. D'où son goût des solutions uniques. De mon côté, je ne trouvais pas le monde aussi strict, aussi rationnel. Ce qui m'étonnait, ce n'était ni son élégance, ni sa perfection, mais plutôt son état. Qu'il fût comme il est et non pas autrement. La nature, je la voyais assez bonne fille. Génèreuse, mais un peu sale. Un peu brouillonne, travaillant coup par coup. Faisant ce qu'elle pouvait avec ce qu'elle trouvait.* » (Jacob, 1987, 356). La nature est personnifiée, empreinte de qualités, d'une logique, d'une intention, peut-être même d'une volonté : cartésienne et élégante ou génèreuse et brouillonne.

Hadot nous invite à « constater qu'il y a, au fond, deux manières opposées de se représenter métaphoriquement le comportement de la nature » et ainsi d'envisager son rapport à l'existence : « *Des savants, qui admettent fondamentalement les mêmes théories scientifiques, peuvent concevoir le fonctionnement de la nature de manière totalement différente. On pourrait dire, comme le laisse entendre Bergson, que ceux qui se représentent la nature comme économe ont tendance à penser que les processus naturels sont rigoureusement logiques,*

parce que l'on y trouverait une parfaite adaptation rationnelle des moyens aux fins, alors que ceux qui l'imaginent joueuse, prodigue, exubérante ont tendance, au contraire, à concevoir les processus naturels comme spontanés, immédiats et même imprévisibles. L'intérêt de ce deuxième genre de description du comportement de la nature est moins scientifique que philosophique. Comme on le voit par l'exemple de Nietzsche ou de Bergson, c'est le rapport existentiel et éthique de l'homme à la nature et à l'existence qui est ici en jeu. » (Hadot, 2004, 266). Ce rapport à la nature et ainsi à l'existence détermine selon nous les rapports, non seulement des savants, mais aussi de chacun à la science, à la technique, à la médecine, au soin.

En effet, notre rapport à la santé est éminemment lié à notre rapport à la mort, à notre finitude, au temps qui passe, à notre fragilité, à notre autonomie et liberté. Éviter la souffrance, éviter la dépendance, bien vivre, bien vieillir, mais aussi être performant, se donner toutes les chances dans un environnement de crise économique qui invite toujours plus à l'individualisme. Les attentes vis-à-vis de la science et de la médecine ne peuvent être qu'à la hauteur de ces enjeux. C'est particulièrement vrai pour la génétique qui semble décrire notre présent et notre avenir par des données contenues dans le génome. Quel lot de gènes ai-je reçu ? Quelle vie la nature m'a-t-elle réservée ? Le langage génétique est un langage de la nature. Ainsi, selon notre conception de la nature, les mécanismes génétiques seront pour les uns « économes », pour les autres « joueurs ou prodiges » et nos rapports avec les manipulations génétiques envisageables à l'avenir en seront certainement différents. Mais faut-il nécessairement choisir entre ces deux conceptions ? La génétique peut-elle, par ses révélations, nous aider à dépasser ce qui semble une dichotomie, voire une schizophrénie, installée dans notre civilisation, et porteuse de conflits sur la nature même de l'homme, sur ce qu'est son existence ?

La génétique : révélation de la vulnérabilité du vivant

L'Homme est-il l'être par excellence de la nature ou un être au-delà de la nature ? L'homme ne peut, selon nous, se situer au-delà de la nature sans risquer de nier son origine, de nier les langages de la nature qui le constituent, sans nier son interaction permanente avec elle. Considérer l'homme comme un être au-delà de la nature ne serait-ce pas le pousser à posséder celle-ci, « maître et possesseur », dans une conception utilitariste ? Ne serait-ce pas alors le pousser à user de son génome de la même manière sans envisager les conséquences sur lui-même, sa descendance et l'espèce humaine ? Or, l'excellence est le degré éminent de qualité, de valeur de quelqu'un, de quelque chose dans son genre. L'homme est bien pour nous cet être de la nature du plus haut degré de dignité, non un au-delà, mais un accomplissement de la nature qui le rend responsable de celle-ci et donc de son espèce même. S'il est être de la nature, sa pensée est incarnée, incarnation garante d'une pensée ancrée dans la réalité de l'existence, dans ses prouesses comme dans ses fragilités intrinsèques.

Les mécanismes génétiques, associés à tout ce qui interagit avec eux, comme les facteurs environnementaux, les modes de vie, soit l'épigénétique, décrivent la nature dans ces deux conceptions de manière non contradictoire : économe ou rationnelle, organisée, régulée par un code

et différents mécanismes de transcription et traduction, mais aussi prodigue, étonnante, adaptable, vivante par sa capacité à réagir, à évoluer, imprévisible, mystérieuse. Nous n'avons pas repris le mot « joueuse ». Peut-on réellement envisager ce terme pour les mécanismes génétiques ? La nature s'adonnerait-elle au jeu de la mutation au hasard, pour voir, pour tester les conséquences d'une nouvelle écriture d'un gène, tel un joueur de cartes ? Nous ne le pensons pas au regard des différents mécanismes de réparation et de contrôle qu'elle présente dans les différentes séquences de l'expression génétique, comme dans d'autres aspects de notre vie, tel notre impressionnant système immunitaire. La nature est bien rationnelle et prodigue, laissant ainsi place au mystère. Nous n'employons pas le mot « mystère » au hasard, car il nous faut proposer qu'il y ait, dans l'essence de l'homme, un mystère, dont aucune de ces deux conceptions — du moins si on les présente indépendamment l'une de l'autre — ne saurait rendre compte.

L'épigénétique avec l'expression variable d'un génome qu'elle entraîne est une des marques d'un impossible réductionnisme génétique et du mystère de l'existence de chacun. Nous y associons les très nombreuses séquences d'ADN non constitutives des gènes et dont on n'explique pas le rôle aujourd'hui. En effet, le génome est vivant : pression de sélection sur certaines séquences d'ADN à travers les siècles, évolution pour d'autres par rapport à un environnement ou à nos modes de vie, ... Tout cela pour s'adapter et ainsi persévérer dans l'être. Le génome est perméable à ce que les êtres vivent. Il est en ce sens vulnérable et nous fait alors entrer *scientifiquement* dans l'attention au mystère de nos existences. Le génome est économe (rationnel) et prodigue (réaliste, adaptable), il est alors déterminé et indéterminé. Il nous invite à percer ses secrets (le déterminé encore caché), sources d'espoirs de soin, et à accepter son mystère (l'indéterminé car dynamique). Ce dernier nous invite à vivre l'incertitude, la *démaîtrise* et ainsi notre liberté.

N'est-ce pas ce voile qu'ôte la génétique, voile d'un obscurantisme partagé entre deux camps opposés ? Elle révèle le mystère résidant dans la nature et l'existence, et réconcilie ainsi les différentes qualités de la nature. Cartésienne, élégante et généreuse, car humble et laissant place au mystère. Ce mystère qui, selon nous, est la condition même de la liberté de chaque être. Une destinée humaine ne se réduira jamais à un destin génétique. Accueillir ce mystère et l'incertitude qui le caractérise ne s'assimile pas à un fatalisme ni ne s'oppose à la lutte contre la souffrance, ou à la volonté de faire avancer la recherche, mais affirme, au contraire, le besoin vital de recherche à des fins thérapeutiques sans quête illusoire de toute-puissance.

La génétique entre science et accompagnement du mystère de l'existence

« Nous aimons les certitudes à un point tel qu'il nous arrive d'en préférer de fausses à la vérité » (Malherbe, 1996, 11), et l'information génétique ouvre la porte à bon nombre de fantasmes pour une sécurisation ou maîtrise de notre avenir, des certitudes sur notre santé, nos conditions de vie, notre mort.

Bien vite en effet nous parlons d'information génétique alors même qu'il ne s'agit que de données pour lesquelles aucune signification n'a été apportée : lire n'est pas

comprendre. Comment passons-nous d'une donnée génétique à une information qui touche la réalité des personnes ? Comment passons-nous d'un signe à une signification pour quelqu'un. La génétique est langage. Or, le langage, nous dit Jean Ladrière, « *est fait de signes* » et « *le signe unit un phénomène perceptible à une signification* » (Ladrière, 1984, 8). Pour Ladrière, la méthode herméneutique doit intervenir dès lors qu'il y a à donner des significations humaines. La génétique, non plus en tant que science, mais en tant qu'elle s'inscrit dans la pratique médicale et à son initiative, est l'objet de nombreuses interprétations en chaîne aboutissant à une information qui doit avoir du sens pour la personne à qui elle est délivrée. Les techniciens et scientifiques opèrent, malgré les incertitudes caractéristiques des tests scientifiques (spécificité, sensibilité des tests), une interprétation des données pour en faire une information à usage des médecins. Ces derniers doivent *in-former* c'est-à-dire mettre en forme les différentes données récoltées auprès du patient et via les différents examens prescrits afin que celles-ci puissent être significatives et donc reçues par le sujet du test, avec sa psychologie et ses représentations. Le patient pourra alors consentir aux solutions thérapeutiques envisagées. Doit-on faire de toutes les données des certitudes aux yeux du patient ? L'incertitude caractéristique du processus de la recherche scientifique, assumée, ne diminue pas mais accroît, à condition de l'expliquer, l'efficacité thérapeutique de la génétique parce qu'elle contribue à construire la relation de confiance entre le médecin et le sujet du test. La génétique, outre ses exigences empirico-formelles de connaissance scientifique de la nature, appelle, à mesure qu'elle se développe, une prise de conscience de sa dimension herméneutique. La science ne s'oppose pas ici à l'incertitude de l'interprétation, mais elle la requiert plutôt comme un élément d'analyse du vivant et de bonne pratique pour les différentes parties prenantes du soin.

La philosophie des sciences de Bachelard nous éclaire ici en particulier quand, s'appuyant notamment sur le principe d'incertitude d'Heisenberg, il dénonce les risques d'un déterminisme. Il ne dit pas que rien n'est déterminé, qu'aucune loi ne peut alors être énoncée, mais il souligne la limite voire le danger d'en négliger les perturbations, les fluctuations dans la prédiction (Bachelard, 1934, 113). C'est bien ce que nous révèle la génétique, le caractère infondé du « *tout génétique* ». D'où l'importance de débusquer ce qui se joue dans notre rapport à cette science, ce qui l'anime.

Eclairer la réflexion des professionnels de santé, spécialistes ou non des questions de génétique, pour leur permettre d'accompagner au mieux les personnes malades et leurs proches, mais également éclairer les chercheurs sur la finalité de leur action, requiert en effet de déceler tout ce qui influence nos raisonnements, nos représentations autour de la génétique. Deux cliniciens ne vont pas exprimer les résultats d'un test génétique de la même manière. Pourquoi ? Deux personnes à qui l'on a décelé une mutation génétique ne réagissent pas de la même manière quant à l'obligation d'informer sa famille. Pourquoi ? « *Philosopher, c'est penser sa vie et vivre sa pensée* » comme nous le propose André Comte Sponville. Penser les angoisses, penser les fantasmes et illusions, penser

les fausses certitudes, penser les dilemmes que suscitent la génétique en chacun de nous puisqu'elle met chacun face à sa condition humaine et peut-être même face à sa condition d'humanité. Les mythes peuvent nous y aider comme nous le montre Monette Vacquin dans son *Frankenstein aujourd'hui* en décrivant les comportements humains de tout temps (Vacquin, 2016). Désirer comprendre puis maîtriser notre origine, créer l'homme. Des pulsions intérieures, comme la pulsion « *épistémophilique* » décrite par Freud ou notre soif de savoir intarissable, animent chacun. Nous sommes également influencés dans nos raisonnements et comportements par des conditionnements extérieurs : une éducation mais aussi des politiques de santé, l'organisation de nos sociétés, le poids croissant d'une société de la performance, des intérêts financiers... Individualisme (mon génome m'appartient), collectivisme (toutes les données doivent être partagées). Sommes-nous condamnés à ce choix qui a guidé l'histoire jusqu'ici dans la plupart des régimes politiques (Buber, 1943, 191) ?

Par notre désir de savoir, nous avons tendance à transformer toute réalité, ou toute interrogation sur la réalité, en problème scientifique afin de pouvoir trouver une solution. Les différentes conceptions de la nature, exprimées précédemment, et leur développement par les savants, montrent cette tendance appliquée au mystère de l'existence. Elle permet un engagement fort dans la recherche et est indispensable à l'amélioration des connaissances, mais identifie-t-elle pour autant la source de l'existence ? La science peut et doit chercher à résoudre les problèmes qu'elle rencontre et/ou se pose dans son étude de la nature, et même chercher à débusquer les secrets de la nature. Toutefois, au-delà des problèmes à résoudre et des secrets à déceler pour comprendre les pathologies et tenter de les soigner, il y a dans la nature et surtout dans l'homme un mystère qui est à jamais au-delà des prises de la science. Les mécanismes de la génétique nous le révèlent. Le risque est de vouloir réduire notre existence à un problème génétique. L'existence et en particulier sa fin, la mort. Nous le voyons dans un certain nombre de courants transhumanistes prônant « *la mort de la mort* ». Comme nous invite à le vivre Éric Fiat dans *Corps et Âme*, la question du corps et de l'âme, ou la question de l'existence osons-nous dire, ne peut se réduire à un problème qui, tel un problème mathématique, attend sa solution. Ni problème, ni énigme, ni secret, mais un mystère (Fiat, 2015, 19-26). Pourtant, il est des problèmes, des énigmes et des secrets de la nature à déceler. L'intelligence scientifique doit s'y engager le plus loin possible; ils sont devant nous comme dirait Gabriel Marcel : « *Le problème est quelque chose qui barre la route. Il est tout entier devant moi. Au contraire, le mystère est quelque chose où je me trouve engagé, dont l'essence est, par conséquent, de n'être pas tout entier devant moi* » (Marcel, 1935, 145). Comment considérer l'existence comme un « *devant moi* » alors que nous la vivons ? Il y a bien un mystère de l'existence irréductible aux secrets de la nature, à des pathologies, à un donné génétique. Appel du monde scientifique à l'humilité, au désintéressement, à une éthique de la recherche et à une éthique du soin renouvelées par ce mystère, affirmé par la génétique elle-même.

Teilhard de Chardin a décrit les fractionnements successifs de la matière par la science pour accroître sa

compréhension des phénomènes et de la structure de l'Univers et pose la question de la Source que notre pulsion épistémophilique recherche. « *Nous avons comparé la structure de l'Univers à celle d'un cône : celui-là seul apprécie bien la richesse incluse dans le sommet du cône qui a d'abord mesuré la largeur et la puissance de la base.* » (Teilhard de Chardin, 1965, 62). Il s'agit pour nous d'opérer un double mouvement : celui de la recherche qui affine, accroît les connaissances (et élargit la base du cône) et celui de la visée éthique qui accompagne ce processus en nous rendant attentifs à la source d'unité (sommet du cône) qui donne sens et valeur au cône. Quelle peut être cette source d'unité ? La génétique peut-elle nous éclairer à nouveau ? Nous le pensons par la révélation qu'elle nous offre de notre existence et unique et intimement liée à celle d'autrui.

Révélation génétique : de la personnalisation à la responsabilité pour autrui

La génétique, base de la médecine personnalisée, nous rend compte de notre unicité. 6 millions de paires de bases sur 6 milliards nous sont totalement personnelles. Elle nous rend compte également de nos liens, de notre altérité intrinsèque. En effet, nous partageons nos gènes, mon génome est l'héritage brassé des génomes de mes deux parents, eux-mêmes hérités d'un brassage génétique à l'origine de l'évolution des espèces. L'autre et les autres me constituent alors et je les constitue. Xavier Guchet, dans son ouvrage *La médecine personnalisée*, explore un certain nombre de nos questions sous l'angle de la philosophie de la technique avec la question immense et difficile de la neutralité ou de la non-neutralité de la technique, les techniques ayant trait à la génétique - séquençage, génie génétique, ciseaux Crispr-Cas9 - se déployant à une vitesse qui ne permet que difficilement de les penser (Guchet, 2016). Avec Guchet, grâce à l'investigation technique, nous sommes obligés de voir les interrelations entre molécules et environnement et modes de vie (exposomique). Cela fait écho à la philosophie de Simondon pour qui l'individuation humaine parle de la formation d'un individu en devenir et en relation, et ce, à différents niveaux à la fois : biologique, psychologique et social (Simondon, 2005). L'individuation chez Guchet appelle la personnalisation, c'est-à-dire la prise en compte de la personne dans toutes ses dimensions, dans toutes ses relations et interactions. L'individuation, aller au cœur de la description moléculaire de l'individu et de son apparent réductionnisme de la personne, nous révèle au contraire, encore une fois, l'irréductibilité de la destinée humaine à un destin moléculaire ou génétique.

Les données génétiques sont particulièrement identifiantes – notre génome est une combinaison unique – mais certains traits sont partagés en particulier entre apparentés. Une mutation génétique découverte chez un individu concerne potentiellement ses apparentés à des degrés plus ou moins importants de la famille selon le mode de transmission de la mutation. Ce partage des gènes révèle donc nos liens et nous invite à transformer notre regard sur l'autre et les autres, à les envisager dans une interdépendance. Nous sommes en effet les membres uniques, mais aussi constitutifs et constitués des autres, d'une même humanité. Cela nous a conduit à nous interroger sur nos droits et nos devoirs, souvent tiraillés en génétique entre droit à l'intimité, au respect

de sa vie privée et devoirs vis-à-vis de la santé d'autrui. Les débats qui ont eu lieu autour de la loi relative à la transmission de l'information à la parentèle en cas de maladie génétique en témoignent. Les données génétiques étant identifiantes et donnant des indications sur son état de santé actuel et futur, elles peuvent susciter des intérêts variés et la peur d'une stigmatisation voire d'une discrimination s'ensuit naturellement (d'Audiffret Van Haecke et de Montgolfier, 2018). Pourtant certaines informations si personnelles soient-elles peuvent sauver d'autres vies, au sein d'une famille. Une information indirecte a donc été envisagée pour les patients ne souhaitant pas révéler leur identité. Nous retrouvons ici les peurs et les fantasmes légitimes que suscitent la génétique quand elle est appréhendée comme « *la pierre de rosette* » de notre avenir³.

Mais si l'information génétique n'était finalement pas si certaine mais empreinte d'incertitude, et nous interdisait alors de réduire notre destinée humaine à un destin génétique, mon lien avec l'autre ou les autres ne résiderait pas tant dans le partage d'une mutation que dans le partage d'une condition de vulnérabilité intrinsèque à la condition humaine. Cette mise au jour de la vulnérabilité comme condition du mystère de notre existence unique et partagée permet de renouveler notre rapport à autrui, notre rapport à la science et à la médecine et nous permet peut-être d'opposer au ring de la performance et du « méliorisme » une société d'êtres dignes de leur dignité, c'est-à-dire disposés à la rencontre de leurs fragilités et de celles des personnes qui leur sont confiées. La génétique entraîne bien une révolution scientifique et médicale avec de grands potentiels thérapeutiques, mais elle porte aussi en elle des révélations sur notre condition d'humanité qui nous invitent à revisiter une éthique du soin et peut-être notre manière de faire société. *Génétique : révolutions, révélations. Aux sources de l'humanité et du soin.*

La génétique nous invite à un chemin pour l'homme et pour la société venant confirmer, voire réaliser (Van Haecke d'Audiffret, 2018) la pensée de Levinas sur notre rapport à nous-mêmes et à autrui, à nous-mêmes par et pour autrui, sur notre « *autrement qu'être* ». Ni individualisme, ni collectivisme, mais la responsabilité pour autrui comme « *suprême dignité de l'unique* » pour chacun d'entre nous, pour vivre notre condition d'humanité. « *L'humanité [...], c'est l'être qui se défait de sa condition d'être : le dés-inter-essement. ("autrement qu'être") [...]. C'est moi qui supporte autrui, qui en suis responsable. [...] De fait, il s'agit de dire l'identité même du moi humain à partir de la responsabilité, c'est-à-dire à partir de cette position ou de cette déposition du moi souverain dans la conscience de soi, déposition qu'est précisément sa responsabilité pour autrui. La responsabilité est ce qui exclusivement m'incombe et que, humainement, je ne peux refuser. Cette charge est une suprême dignité de l'unique.* » (Levinas, 1982, 97).

Si l'on peut conclure ...

D'aucuns sont tentés par une condamnation de la science ou de la technique, jugées réductrices par essence et donc dangereuses pour l'homme. Pourtant, si nous assumons nos désirs et ainsi les risques qu'ils font encourir à nos discernements, ce sont la recherche et la technique elles-mêmes qui nous permettent d'accéder

³ Les prodiges de la Médecine Prédictive » in Le Point, no 2144, 2013.

à notre condition d'humanité, révélant précisément sa part d'incertitude, d'imprévisibilité, de vulnérabilité et d'altérité. Une recherche en génétique consciente des fantasmes qu'elle suscite peut nous conduire à une anthropologie renouvelée. La génétique porte en effet au moins trois révélations : l'irréductibilité d'une destinée humaine à un destin génétique par les incertitudes de la science et de la technique et l'imprévisibilité du vivant ; notre altérité intrinsèque et notre vulnérabilité. Il s'agit donc d'une invitation par la génétique à renouveler notre regard sur le mystère de notre existence, et sur la santé puisqu'elle est loin d'apporter écho à une idéologie de la santé parfaite, de renouveler notre regard sur l'autre et les autres puisqu'ils font partie de moi. Nous sommes alors conduits par la génétique elle-même à imaginer une société de l'interdépendance et de la responsabilité pour autrui et à une médecine et une recherche qui sortent de la toute-puissance et qui accompagnent la personne afin qu'elle puisse être digne de sa dignité, c'est-à-dire qu'elle puisse, parce qu'elle sera respectée dans ses émotions, ses perceptions, sa temporalité, exercer sa responsabilité pour autrui vis-à-vis de ses apparentés.

Evoquant des *révélations* de la génétique, terme qui peut faire écho au concept religieux de révélation ou à la figure de la Pythie, nous suggérons que la génétique assume peut-être aujourd'hui du point du vue scientifique des enjeux qui étaient jusqu'alors assumés dans des perspectives spirituelles. Le mystère de notre existence et ainsi son caractère sacré nous semblent en effet sinon révélés par la génétique, du moins respectés par ses révélations. Cela invite à une médecine humaniste et à une critique de l'inhumanité du « *tout génétique* ». Inhumanité car il porte le risque d'une « *génomopolitique* » et d'une gestion et hiérarchisation des individus ; inhumanité car il va à l'encontre de notre condition d'humanité, le génome étant bien vivant, vulnérable et pour une part lieu de notre mystère. L'homme, et la génétique nous le confirme au-delà de nos perceptions et de nos convictions, est bien plus qu'un génome. « *La génétique n'est pas la promesse d'une plus grande transparence quant à ce qui nous détermine mais au contraire l'expression d'un fond d'opacité immense en nous, d'une mise en abîme de l'altérité au sein du soi* » (Pierron, 2018). Il y a certaines inquiétudes légitimes face au développement de certaines techniques et pratiques thérapeutiques envisagées, mais prise dans sa totalité, la génétique est loin d'être réductionniste et les généticiens loin de pouvoir prendre la place de la Pythie. Certaines peurs seront rendues illégitimes par la génétique elle-même à condition d'accompagner les acteurs à la prise de conscience des révélations qu'elle revêt.

Ôter le voile sur notre génome par la science n'a pas encore révélé tous ses secrets, mais a déjà établi son interaction avec les autres composantes de la nature ou de la vie. Le génome échappe à une maîtrise totale, il est une matière vivante d'où jaillit le mystère d'une vie singulière, le mystère de l'existence, et il exprime le lien de toute vie au cosmos et aux autres êtres vivants. Par la génétique, les dimensions scientifiques et philosophiques de la connaissance ne sont alors plus en concurrence et ne peuvent plus se vivre dans l'ignorance mutuelle. Ainsi, scientifiques et philosophes sont co-responsables, d'une part, de l'amélioration de nos connaissances, poser et résoudre les problèmes et, d'autre part, du développement d'une éthique de la recherche scientifique, en particulier

en génétique, puisque cette dernière nous fait la preuve de l'irréductibilité de l'existence à un problème scientifique et nous invite ainsi à l'humilité dans nos possibilités de maîtrise et d'action.

Par ces révélations, la génétique n'est plus *uniquement* le chemin pour accéder à une meilleure connaissance et maîtrise de notre avenir pour en diminuer les épreuves. Elle est *aussi* le chemin pour comprendre et vivre l'interdépendance qui nous constitue par la responsabilité pour autrui. « *La rencontre possible et inévitable de l'homme avec lui-même, après la fin des imaginations et des illusions, ne pourra s'accomplir que dans la rencontre de l'individu avec son prochain – et elle devra s'accomplir sous cette forme. L'individu n'aura brisé sa solitude que quand il connaîtra dans l'autre, avec toute son altérité, soi-même, l'homme, quand il percera vers l'autre de ce point-là, en une rencontre grave et transformatrice.* » (Buber, 1943, 190).

RÉFÉRENCES

Hadot P., *Le voile d'Isis*, Paris, Gallimard, coll. Folio essais, [2004] 2014.

Van Haecke d'Audiffret D., *Génétique : révolutions, révélations. Aux sources de l'humanité et du soin*. Thèse dirigée par le Pr Eric Fiat et soutenue en mai 2018.

Dausset J., « GÉNOMIQUE — Vue d'ensemble », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 23 oct. 2015.

URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedia/genomique-vue-d-ensemble/>
<http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/les-tests-genetiques>, dossier réalisé en collaboration avec le Pr François Eisinger, onco-généticien et membre du comité d'éthique Inserm – mai 2015, consulté en mars 2016 et de nouveau le 25 octobre 2019.

Projet « Information à la parentèle en génétique humaine : enjeux et mise en œuvre en cas de maladie génétique à caractère familial », ABM (AAP-2013) ; INCa (No. 2013-130) et Cancerpole-Ile-de-France.

d'Audiffret Van Haecke D., de Montgolfier S., « Pratiques professionnelles et enjeux éthiques associés à l'ajout du conseil génétique dans la loi sur l'information à la parentèle en génétique humaine ? » Poster, Assises de la Génétique, 2016.

Kant E., *Fondements de la métaphysique des mœurs*, Paris, Le Livre de Poche, [1785] 2015.

Hegel G.-W.-F., « La philosophie de la nature », trad. J. Gibelin, in *Précis de l'Encyclopédie des Sciences Philosophiques*, Paris, Vrin, [1817] 1970, § 360.

Fiat É., *L'oubli de la Phusis*, Thèse, Paris, 2001.

Jacob F., *La statue intérieure*, Paris, 1987.

Malherbe J.-F., *L'incertitude en éthique, perspectives cliniques*, Montréal, Editions Fides, coll. « Les grandes conférences », 1996.

Ladrière J., *L'articulation du sens*, tome I, Paris, Editions du CERF, 1984.

Bachelard G., *Le nouvel esprit scientifique*, PUF, [1934] 2017.

- Vacquin M., *Frankenstein aujourd'hui, Égaréments de la science moderne*, Paris, Editions Belin, 2016.
- Buber M., *Le problème de l'Homme*, Paris, Les Belles Lettres, coll. « Le goût des idées », [1943] 2015.
- Fiat É., *Corps et âme*, Paris, Editions Cécile Default, 2015.
- Marcel G., *Être et avoir*, Paris, Aubier, 1935.
- Teilhard de Chardin P., « Remarques sur la manière dont l'étude scientifique de la matière peut et doit servir à remonter jusqu'au centre divin », in *Œuvres Complètes*, tome 9, Seuil, 1965.
- Guchet X., *La médecine personnalisée*, Les Belles Lettres, 2016.
- Simondon G., *L'individuation à la lumière des notions de forme et d'information*, Millon, 2005.
- d'Audiffret Van Haecke D. et de Montgolfier S., "Genetic diseases and information to relatives: practical and ethical issues for professionals after introduction of a legal framework in France", in *European Journal of Human Genetics*, 2018 – <http://rdcu.be/HTY0>.
- Levinas E., *Éthique et Infini*, Paris, Fayard, coll. « Livre de Poche », [1982] 2004.
- Pierron J.-Ph., rapport en vue de la soutenance de thèse de Diane Van Haecke d'Audiffret, 20 avril 2018.

La génétisation de l'agression

Enjeux ontologiques, éthiques et juridiques

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Garcia Mathieu*

*Institut de Sciences Criminelles et de la Justice (IS CJ), Université de Bordeaux, 4 rue du Maréchal Joffre, 33075 Bordeaux, France ; ,
Faculté de Psychologie, 3ter, place de la Victoire, 33076 Bordeaux, France

RÉSUMÉ

Portée par une génomique du crime s'attirant les faveurs d'une part croissante de la communauté criminologique, de plus en plus d'études tendent aujourd'hui à s'intéresser à la valeur possiblement prédictive de certaines configurations génétiques vis-à-vis des conduites agressives et antisociales. La thèse du gène de l'agression, faisant l'objet de vives discussions parmi les chercheurs de diverses disciplines, incarne à ce titre un certain renversement épistémologique vecteur d'une nouvelle appréhension de l'étiologie du crime. Or, le causalisme biologique qui sous-tend cette bifurcation presque paradigmatique ne manque pas d'interroger, voire peut-être de remettre en cause, certaines de nos conceptions ontologiques, éthiques, et juridiques les plus ancrées eu égard aux agirs violents. L'objet de la présente recension consiste ainsi à venir discuter les différents enjeux soulevés par ce discours déterministe faisant de l'agressivité, et plus largement de tout comportement délictuel ou criminel, le symptôme d'une anomalie génétique signant une prédisposition à la violence. Il s'agira plus spécifiquement de pointer en quoi cette génétisation de l'acte agressif réagence tout d'abord notre manière de penser l'agressivité, laquelle se trouvant progressivement soumise à une lecture pathomorphique questionnant inévitablement les traditionnelles notions d'intentionnalité, d'imputabilité morale et de responsabilité pénale. Nous évoquerons également, à l'aune des théorisations sur la nouvelle pénologie ainsi que les débats relatifs au concept de dangerosité, dans quelle mesure ce mouvement de naturalisation de nos comportements violents paraît s'insérer dans une logique probabiliste sécuritaire visant à anticiper, à l'aide de marqueurs objectifs, tout passage à l'acte criminel potentiel.

MOTS-CLÉS : gène de l'agression ; biocriminologie ; pathologisation ; responsabilité morale et pénale ; nouvelle pénologie ; dangerosité.

Introduction

Le champ de la criminologie clinique accueille depuis maintenant plusieurs années nombre de controverses autour de la thèse dite du gène de l'agression (Meaney, 2001 ; Beaver, Walsh, 2010 ; Walsh, Wright, 2015 ; Dufresne, Robert, 2017), aussi appelé « gène du guerrier » (*warrior gene*) (Gibbons, 2004 ; Lea, Chambers, 2007 ; McDermott, Tingley, Cowden, Frazzetto, Johnson, 2009). Prototype paradigmatique d'une certaine biocriminologie – ou criminologie biosociale – en plein essor (Beaver, Walsh, 2010 ; Walsh, Wright, 2015 ; Larregue, 2016,

2017a, 2017b, 2019), la mise en exergue des bases génétiques de l'agressivité procède d'un véritable tournant épistémologique donnant lieu à un causalisme génétique dont les implications ontologiques, éthiques et juridiques n'ont pour l'heure probablement pas été estimées à leur juste valeur.

La génomique du crime, portée par une conception naturaliste du phénomène criminel, tend en effet à interroger non seulement notre conception ontologique de l'agressivité, mais également les fondements de la responsabilité pénale traditionnelle. La figure du délin-

quant violent, en tant qu'être conscient et libre – et donc responsable de ses infractions et de leurs conséquences punitives – apparaît de fait progressivement supplantée par une conception de la criminalité pensée comme conséquence d'une anomalie génétique sous-jacente mais déterminante. L'individu impliqué dans des agissements agressifs se voit en ce sens dépossédé de toute capacité volitive ou décisionnaire, désubjectivé et déstitué de toute « agentivité » (Duff, 1990 ; Jouan, 2008). Par conséquent, c'est l'idée même de libre arbitre – et son corollaire, l'imputabilité morale – qui semble mise à mal par cette génétique moléculaire inscrivant l'agressivité dans nos gènes.

A partir de là, comment concevoir un système pénal faisant abstraction de la volonté et de l'intentionnalité de ceux qui transgressent la loi au travers de la violence ? Comment pouvons-nous être responsables de nos actes si ces derniers résultent d'un dysfonctionnement de nature génétique ? Une telle étiologie proprement génétique – prêtant le flanc, précisons-le, à un certain déterminisme biologique ayant suscité quantité de discussions (voir notamment Dufresne, 2015), soulève en outre la question de la pathologisation de la violence, et plus largement de la criminalité, qui se trouvent être expliquées par une déficience d'ordre biologique. Corrélativement, la récidive continuera-t-elle d'être appréhendée comme un échec des dispositifs judiciaires et pénitentiaires, ou bien doit-elle être considérée comme la résultante d'un déséquilibre moléculaire criminogène ? D'autre part, d'un point de vue éthique, que peut-on attendre de cet innéisme de l'agressivité eu égard à la notion de dangerosité ? L'affirmation de l'ancrage génétique de nos comportements les plus violents ne risque-t-elle pas de nourrir certaines évolutions impulsées par la justice dite actuarielle (Feeley, Simon, 1992), notamment via des dépistages préventifs en amont du passage à l'acte ?

On l'aura compris, l'objectif de la présente recension consiste à venir discuter ces différents enjeux soulevés par la génétisation de l'agressivité. Nous ne nous engagerons donc pas dans les débats relatifs à la valeur scientifique et à la pertinence conceptuelle des thèses émanant de la criminologie biosociale, mais nous contenterons simplement, à partir des conclusions issues de ces travaux, de porter la focale sur les implications – à diverses niveaux – de ce mouvement de naturalisation de nos comportements violents. Mais il nous faut avant cela remonter à l'origine de ce mouvement, en précisant sur quelles bases théoriques et empiriques se fondent le renversement causal qu'elle instaure.

Genèse d'un gène

Le gène de l'agression puise ses racines dans les travaux de Hans Brunner et son équipe, qui publieront, en 1993, aux Pays-Bas, deux articles aux seins desquels seront posés les prémisses de cette intrication entre un gène spécifique et conduites agressives (Brunner et al., 1993a, 1993b). Ces études, situées à la jonction de la génétique et de la neurotransmission, reposent sur l'hypothèse d'un déséquilibre du système sérotoninergique venant précipiter l'émergence de comportements violents et antisociaux. Brunner enrichira ensuite son modèle en y incluant un acteur central : le gène MAOA (monoamine

oxidase A). Il s'agissait plus spécifiquement de proposer l'idée selon laquelle le déséquilibre au niveau de la production ou de l'utilisation de la sérotonine serait relié au gène MAOA, codant pour l'enzyme MAOA qui vient accélérer l'oxydation (c'est-à-dire la digestion) des amines incluant le neurotransmetteur monoamine qu'est la sérotonine (5-HT). L'isolement d'un gène unique justifiera ainsi l'assomption d'un lien explicite entre un gène particulier et un comportement correspondant (Morell, 1993).

Ces premières publications initieront tout un pan de recherches fondées sur la supposition de cette association entre le gène MAOA et l'agressivité. Des centaines de chercheurs s'attèleront dès lors à mettre à l'épreuve cette relation, en y voyant la marque d'une causalité avérée, que celle-ci soit médiée ou non (Dufresne, 2017). C'est dans ce contexte que naîtra l'expression de « gène de l'agression » (Morell, 1993), dénotant le gène porteur de la mutation identifiée par les auteurs hollandais. Le fondateur de cette expression – aujourd'hui encore largement usitée – insistera dans son article, publié dans la revue *Science*, sur la mise en exergue d'un gène « prédisposant » à des comportements agressifs, en signalant l'étude princeps ayant découvert « les causes génétiques du comportement d'agression » au sein d'une famille hollandaise dans laquelle « au moins 14 hommes étaient enclins à des excès soudains d'agression violente » (Morell, 1993, p. 1722).

D'autres auteurs souligneront, dans le même ordre d'idée, l'existence « de rares causes génétiques uniques » au comportement antisocial grave tel que semble le mentionner l'article de Hen (1996, p. 18), titré « Le gène malveillant » (*Mean Genes*), où l'on peut lire que « la mutation du MAOA est le premier exemple d'une altération génétique qui semble favoriser le comportement agressif chez les souris et les hommes » (Hen, 1996, p. 18). A noter que cette idée d'altération découle principalement des travaux de Cases et al. (1995), réalisés sur une souris transgénique dont le gène MAOA avait été inactivé.

L'hypothèse d'une déficience du gène MAOA en tant que facteur précipitant le passage à l'acte violent semble donc confirmée, ou tout du moins étayée par certaines données empiriques qui dessineront les lignes directrices des études ultérieures. Des études qui furent les principales instigatrices d'une croissante biologisation de la délinquance (Rose, 2000 ; Rafter, 2008) réactualisant les thèses phares de l'école criminologique italienne du XIXe siècle de Lombroso (Carrier, Walby, 2015), et dont l'un des points d'aboutissement les plus récents, et peut-être le plus commenté au niveau médiatique, fut la publication dans la revue *Molecular Psychiatry* d'un article faisant état d'une association significative – révélée au sein de deux échantillons de détenus finlandais – entre la présence de « comportements extrêmement violents » (Tiihonen, Rautiainen, Ollila, 2014, p. 786), perpétrés par des multirécidivistes pour la plupart homicides, et une « faible activité » (p. 786) du gène MAOA – ainsi que la présence du gène CDH13, pour sa part impliqué dans des troubles du contrôle de l'impulsivité (Bevilacqua, Doly, Kaprio, 2010 ; Jordan, 2011). Les auteurs affirment ainsi que 5 à 10 % des crimes violents les plus sévères commis en Finlande seraient directement dus à cette configuration

génotypique spécifique (Tiihonen, Rautiainen, Ollila, 2014) en passe de potentiellement venir modifier de manière radicale notre regard sur le phénomène criminel et ses avatars.

Anatomie d'une mutation épistémologique

Si la majorité des élaborations théoriques en criminologie ont manifestement privilégié des explications de nature sociologique tout au long de la seconde moitié du XX^e siècle (Rafter, 2008), la thèse du « gène du crime » participera à l'ébranlement de ce monopole du prisme sociologique. L'heure n'est plus à l'analyse des déterminants socio-environnementaux, comme pouvait le prôner un certain interactionnisme constructiviste, mais bien plutôt à l'appréhension biologique du comportement criminel, permise par le développement de la recherche en génétique moléculaire (Plomin, DeFries, Knopik, Neiderheiser, 2013) sur laquelle les tenants de la « biosocial criminology » (Eichelberger, Barnes, 2016 ; Walsh, Beaver, 2009 ; Walsh, Ellis, 2003 ; Wright, Boisvert, 2009) tendent à s'appuyer. Apparue au cours des années 1980-1990, cette branche de la criminologie états-unienne se proposant d'investiguer les effets de la génétique, de la physiologie, et des facteurs neuroanatomiques dans les carrières délictuelles et criminelles (Eichelberger, Barnes, 2016) pourrait devenir, selon certains auteurs, le modèle dominant de la criminologie au XXI^e siècle (Rafter, 2008).

Or, les représentants de cette naturalisation du discours criminologique ambitionnent l'instauration d'une science du crime épurée de tout subjectivisme rationaliste (Larregue, 2016, p. 3) : « l'opinion subjective » (Wright et al., 2015, p. 114) n'a pas plus sa place ; le primat étant donné à l'identification des marqueurs biologiques impliqués dans les agissements violents. A la conception lockéenne de la *tabula rasa* se substitue ici une conception innéiste vidant les facteurs sociaux et psychologiques de leur puissance causale. Ainsi, bien que certaines modélisations (voir par exemple le modèle GxE (Griffith, Miller, Suzuki, Lewontin, Gelbart, 2000 ; Simons et al., 2011 ; Byrd, Manuck, 2014) maintiennent l'idée d'une interaction entre le génotype d'un individu et l'environnement dans lequel il évolue, plusieurs auteurs affirment aujourd'hui « qu'une personne choisit (même) son environnement en fonction de ses propensions génétiques » (Barnes, Beaver, 2012, p. 22). Où l'on voit que cette place prépondérante accordée à nos dispositions génétiques relativise, voire neutralise totalement le rôle de l'environnement dont le pouvoir d'impact dépend lui-même des caractéristiques génétiques des individus ; le pourquoi du crime se trouvant, selon ce point de vue, entièrement soluble dans une configuration biologique conditionnant le moindre de nos penchants agressifs indépendamment de toute influence externe. Les chercheurs européens et américains à l'origine des dernières études questionnant cette correspondance entre le gène MAOA et l'agressivité insistent d'ailleurs clairement sur le rôle subsidiaire des facteurs psychosociaux, dont la prise en compte et l'intégration au sein des modèles statistiques prédictifs ne modifient en rien les résultats obtenus (voir par exemple Tiihonen, Rautiainen, Ollila, 2014) à savoir la

contribution première et fortement impactante d'une base génétique spécifique à l'origine de nos conduites agressives et antisociales.

Nonobstant la question de ses discutables fondements scientifiques et assises méthodologiques, cette généticisation de nos comportements les plus déviants ne nous dirige-t-elle pas vers de nouveaux schémas de lecture de lecture du passage à l'acte ? Vers de nouveaux cadres interprétatifs de ce que recouvre l'agir violent ? Quel statut accorder à l'action d'agression lorsque cette dernière est pensée comme le produit d'un déséquilibre moléculaire installé dès la naissance ?

Vers une lecture pathomorphique de l'agressivité

Un bref panorama du champ lexical employé pour spécifier le mécanisme sous-tendant la relation entre gène MAOA et agressivité nous renseigne immédiatement sur la teneur sémantique qui s'y rattache. On trouve en effet, dans les différentes publications, les termes « d'altération », de « déséquilibre », ou encore de « dysfonctionnement » génétique, véhiculant clairement l'idée de l'existence d'une anomalie, d'un déficit, d'un défaut d'activation de ce gène supposé « faciliter » (Flint, 1998) l'engagement dans des agissements violents.

Dans cette perspective, qu'est-ce que l'agressivité, sinon l'expression – ou plutôt le symptôme – d'une anomalie d'ordre biologique ? Doit-on, autrement dit, considérer l'ensemble des passages à l'acte agressifs comme produit d'une maladie ? C'est justement ce type de question que posait déjà il y a presque dix ans le Professeur de Droit Pénal, P. Salvage, dans un article intitulé « La grande délinquance est-elle une maladie ? ».

Disons-le d'emblée : il paraît *a priori* contradictoire de répondre par la négative à cette question tout en postulant parallèlement la présence d'un dysfonctionnement cellulaire à l'origine des comportements agressifs. Les dernières avancées de la génétique comportementale tendent en effet à nous acheminer vers une pathologisation de la figure du criminel violent, qui semble subir les affres d'un déterminisme biologique implacable. Nous viendrait-il à l'esprit de dénier à la trisomie le statut de maladie – et donc son caractère pathologique – malgré notre connaissance de l'anomalie génétique qui la sous-tend ?

Le « penchant au mal » pour reprendre l'expression Kantienne (Kant, 1972), dériverait en ce sens d'une causalité génétique criminogène. L'autonomie psychique, l'intentionnalité, la puissance de décision, les capacités volitives et les forces motivationnelles du sujet de droit se trouvent, selon ce point de vue, éludées, écrasées par le poids du génome.

De même, le caractère possiblement fonctionnel (dans l'économie psychique du sujet) de certaines formes d'agressivité, la place qu'elles peuvent occuper dans la dynamique subjective de l'individu, perdent leur dimension explicative, évincés par un regard pathomorphique faisant de l'acte violent le signe d'une altération génétique plaçant – ou déplaçant – l'agressivité du côté du pathologique. L'illusion – rassurante – de l'altérité radicale du criminel est donc sauvée, puisque ce dernier porte en lui le gène du crime, ou pour être plus précis, une configuration génétique dysfonctionnelle.

Aussi n'est-il pas étonnant d'observer, comme certains

le dénoncent (voir notamment Conrad, 1975, 1992), une médicalisation des formes de déviance, s'observant notamment au travers de l'administration systématisée de soins pour une variété croissante d'infracteurs. De fait, le mouvement - caractéristique de notre rationalité pénale contemporaine - de généralisation des soins (Salvage, 2010) à destination de certaines catégories criminelles accueillant des agir violents semble prendre acte de la thèse d'un déséquilibre cellulaire comme condition à l'installation de comportements agressifs. L'objectif plus ou moins affiché étant ainsi, à partir d'un arsenal législatif promulguant une extension sans cesse renouvelée de l'automatisation du recours au soin en matière pénale, de remédier aux causes de la criminalité - causes qui, précisons-le requiert ici, selon toute vraisemblance, l'usage de traitements chimiques susceptibles de palier, via des thérapies géniques par exemple, au déficit d'activation du gène MAOA.

De la disparition de l'imputabilité morale de l'acte agressif à l'exonération de responsabilité pénale de son auteur

Partant de cet entremêlement - favorisé par les théories de la génétique du crime - entre criminalité et maladie, nous pouvons nous interroger de la façon suivante : en présumant que les auteurs d'infractions violentes sont atteints d'un déséquilibre moléculaire, le système pénal actuel n'est-il pas en passe de construire une forme de disculpation soustrayant le criminel à l'imputation morale de ses agissements violents ? S'il nous faut rester prudent quant aux conséquences de cette naturalisation de l'agressivité, il semble en tous les cas indéniable que cette dernière, en venant brouiller les frontières du normal et du pathologique, participe d'une remise en cause de la capacité pénale du justiciable impliqué dans des conduites agressives.

Rappelons en effet que la faute morale constitue depuis 1810 la cause fondatrice de la responsabilité pénale des personnes physiques. L'article 121-3 du Code pénal affirme à ce titre « *qu'il n'y a point de crime ou de délit sans intention de le commettre* ». Cette faute requiert donc en la personne de son auteur une conscience claire et une volonté libre (Mayaud, 2018). Or, postuler l'existence d'une anomalie génétique aux sources des agissements violents équivaut *ipso facto* à nier la présence de ces deux facultés, au demeurant constitutives de l'élément moral de l'infraction (*mens rea*), sans lequel le sujet ne peut être blâmé - et donc puni - pour ces actions. Songerait-on à attribuer à une personne porteuse d'une anomalie génétique une quelconque intentionnalité ou volonté dans l'apparition de ses symptômes ? Serait-il légitime de la tenir pour responsable des manifestations comportementales résultant de cette anomalie ?

Ainsi, la thèse du gène de l'agressivité nous propulse, selon toute logique, vers une négation de la catégorie de faute volontaire, à la façon d'un Socrate arguant, à la lumière d'un intellectualisme moral (Merker, 2006), que « nul n'est méchant volontairement ». L'individu agissant n'a pas commis le mal de son plein gré, il lui était simplement impossible de faire autrement compte tenu de sa condition biologique ayant déterminé son recours à l'agressivité. Où l'on voit que l'adhésion au paradigme du gène de la criminalité va de pair avec une

certaine sollicitude à l'égard de ces individus perçus comme victimes d'une loterie génétique peu avantageuse - et donc davantage à plaindre qu'à accabler. Aussi devient-il légitime d'affirmer, comme le fera Platon dans *Les Lois*, bien que cela ne soit pour les mêmes raisons (Merker, 2006 ; Gilbert-Tremblay, 2015), que « l'homme qui fait le mal est aussi digne de pitié que celui qui est la proie du mal ».

Faut-il alors conclure à l'incohérence ou à l'inadéquation du concept actuel de responsabilité pénale ? Ou encore à celui d'intentionnalité criminelle ? La notion de culpabilité, qui tend à se complexifier à mesure que la science progresse, doit-elle être réexaminée, voire réformée, comme certains - informés par les nouvelles données émanant des neurosciences - le proposent ?

Confrontés à ces arguments et à ces interrogations, d'aucuns pourraient objecter le caractère a-juridique des travaux scientifiques en biocriminologie, tout en nuanciant la portée de cet innéisme de l'agressivité ainsi que la valeur prédictive du gène MAOA - et de sa puissance causale - dans l'adoption de comportements violents. D'autres rétorqueront que les questions que nous soulevons ici relèvent de l'abstrait et restent purement hypothétiques. Ce à quoi nous répondons qu'il n'est qu'à constater le cas de certaines applications juridiques récentes de la théorie du gène de la criminalité, pour se rendre compte que de telles objections sont peu convaincantes.

La génétique au service de l'expertise judiciaire

En 2009, en Italie, Stefania Albertani est mise en examen pour une série de crimes, incluant l'enlèvement et l'assassinat de sa sœur, la tentative d'assassinat sur ses deux parents et la tentative d'assassinat de sa mère par strangulation (Cour de Côme, 2011). La question de l'intégrité des facultés mentales de l'accusée fut initialement portée à l'attention du juge par la défense, qui demandera une expertise psychiatrique. Cette dernière, effectuée sur la base de deux entretiens cliniques, conclue à la présence d'un trouble psychotique chez l'accusée au moment de son passage à l'acte. La « capacité de comprendre et de vouloir », au sens de l'article 88 du Code Pénal Italien établissant l'irresponsabilité pénale pour maladie mentale, est donc, selon les experts nommés, totalement entravée.

Considérant cette première expertise comme incomplète, le juge en commandera une seconde, laquelle conviendra à la pleine possession des facultés mentales de l'accusée au moment du crime (lire Ovidia, 2011). Face à ces conclusions contradictoires, la défense fera appel à une nouvelle équipe d'experts pour réaliser une troisième expertise. La prévenue sera alors soumise à une série d'évaluations psychiatriques et neuropsychologiques ainsi qu'à des investigations neurophysiologiques et neuroanatomiques, mais également génétiques.

Les résultats débouchent alors sur la mise en évidence d'une « prédisposition à la manifestation d'un comportement agressif », identifiée par la présence d'un génotype lié au polymorphisme MAOA-uVNTR trouvé chez l'accusée. Citant la littérature scientifique, l'un des

experts nommés (généticien), affirmera que cette configuration génétique révèle une « vulnérabilité génétique » prédisposant l'individu à faire preuve d'agressivité s'il venait à être provoqué ou à être exclu socialement. Il sera alors conclu, sur cette base, que l'accusée n'avait pas agi en pleine possession de ses capacités mentales au moment des crimes (voir la recension de Feresin, 2011, et les discussions sur cette affaire de Gkotsi, Gasser, 2016).

L'intégration de la génétique comportementale aux procédures pénales n'est donc plus de l'ordre du simple possible. La naturalisation de l'appareil juridique, inféodé au discours scientifique, se voit ainsi devenir le vecteur d'une modification de la façon d'appréhender l'imputabilité des actes criminels. Les standards actuels passent par l'objectivation des dispositions biologiques préjudiciables pour déterminer, sur une base davantage « scientifique », la responsabilité pénale des individus.

De telles preuves, utilisées par la défense, en faveur de l'existence plus ou moins affirmée de ce « gène du crime » constituent dès lors un argument de choix pour instaurer une évaluation « plus objective » du degré de responsabilité et du risque d'apparition (ou de réitération) d'un comportement criminel donné. Selon ce point de vue, les données issues de la génétique offriraient des « preuves tangibles » venant pallier aux limites « fondamentales » des expertises psychiatriques traditionnelles, jugées « trop subjectives » et insuffisamment fiables (propos cités par Gkotsi, Gasser, 2016, p. 437). Certains juristes affirment d'ailleurs d'ores-et-déjà que les avancées de la génétique permettront d'accroître « le niveau de l'objectivité de l'évaluation expertale » (voir affaire – susmentionnée – du cas Albertani, commentée par Gkotsi, Gasser, 2016). Et c'est justement dans cet esprit objectiviste, teinté d'un certain réductionnisme, que la juge de la cour de Côme considèrera la dernière expertise comme étant la plus « précise », la plus « sérieuse » et la plus « professionnelle ».

Le recours à la thèse du gène de l'agressivité en matière pénale semble ainsi se loger dans un idéal de transparence et d'objectivité où la légitimité de l'expertise effectuée dépend de sa propension à s'adosser aux techniques de la génétique moléculaire, laquelle offre aux juridictions de jugement une caractéristique « matérielle » biologiquement ancrée – en l'occurrence un gène défectueux – pour statuer sur la nature et le quantum de la peine. La « passion causaliste » dénoncée par Foucault (1972) est donc ici sanctifiée au point de transformer, à partir d'un gène en particulier, le contenu des expertises pénales, et de modeler les décisions qui peuvent en découler, notamment en termes de jugement d'irresponsabilité.

Ne restons toutefois pas cantonné au débat relatif aux effets de la génétisation de l'agressivité sur la notion de responsabilité pénale. Pour cause, cette force attractive qu'exerce les sciences génétiques sur le domaine juridique ont tout pour répondre aux attentes d'une société de gestion du risque fondée sur le principe de précaution, où le spectre de la récidive nourrit l'essor d'un mouvement sécuritaire ambitionnant d'anticiper et de prévenir le moindre risque associé à la dangerosité supposée de certains sujets.

La génétique comportementale en tant qu'instrument privilégié de la pénalité prédictive

On l'aura compris, nous terminerons ici notre propos en démontrant dans quelle mesure la logique d'identification de perturbations biologiques prédisposant aux conduites violentes, asociales et antisociales tend à alimenter nombre des évolutions du cadre législatif et des pratiques juridiques contemporaines accordant une place majeure, bien que de plus en plus discutée (Byk, 2010 ; Danet, 2008 ; Gravier, Moulin, Senon, 2012 ; Kaluszynski, 2008 ; Protais, Moreau, 2009 ; Senon, Voyer, Paillard, Jaafari, 2009), aux dispositifs d'évaluation de la dangerosité.

L'instauration de la « perpétuité réelle » (pour les meurtres ou assassinats accompagnés d'une infraction à caractère sexuel ; articles 221-3 et 221-4 du Code pénal), la systématisation du suivi socio-judiciaire (destiné à prévenir la récidive ; loi n° 98-468 du 17 juin 1998), ou encore la promulgation des lois du 12 décembre 2005 (loi n° 2005-1549) et du 10 août 2007 (loi n° 2007-1198), visant à renforcer les moyens de lutte contre cette même récidive, sont autant de manifestations législatives de cette politique criminelle s'inscrivant dans une rationalité prospective (elle-même produite d'une préoccupation sécuritaire accrue) centrée sur la « dangerosité présumée d'un auteur virtuel d'infractions éventuelles » (Badinter, 2008).

Ce glissement des valeurs pénales, synonyme d'un éloignement vis-à-vis du sens classique de la peine, résulte de ce que certaines philosophies pénales appellent la « nouvelle pénologie » ou « justice actuarielle », suivant la dénomination de Feeley et Simon (1992), qui dénoncent l'abandon du regard porté par le juge sur l'individu auteur du crime. Un regard qui serait ainsi remplacé par « la description morale ou clinique de la personne dans un langage actuariel de calculs probabilistes et de distributions statistiques appliquées aux groupes de populations ». Dans cette optique, au crime se substitue le risque du crime, qui fait l'objet d'un calcul quant à sa probabilité de survenue. La quantification probabiliste devient le paramètre majeur permettant de graduer la sanction prononcée par l'entremise des mesures pénales de durée indéterminée, repoussant en périphérie du discours du prétoire la qualification pénale de l'acte et la sanction encourue pour la remplacer par le gradient de dangerosité du sujet. Il en résulte donc une véritable logique de gestion assurancielle (ne parle-t-on pas d'ailleurs d'outils actuariels d'évaluation du risque de récidive ?), conformément aux anticipations futuristes de la nouvelle « Minority Report » écrite par Philip K. Dick en 1956.

Le souci de la préservation sociale domine par ailleurs au point de voir apparaître, avec la loi du 25 février 2008 (voir art. 706-53-13 du Code de Procédure Pénale), des rétentions de sûreté préventives destinées à maintenir en détention les criminels ayant purgé leur peine mais étant jugés comme plus à même de récidiver. Or, dans un tel contexte marqué par la culture du contrôle du risque (Garland, 2001), la thématique du dysfonctionnement biologique comme précurseur au passage à l'acte criminel ne manque pas de susciter un certain intérêt pour les « risk managers » (Danet, 2010) du champ pénal.

A vrai dire, l'affirmation d'un ancrage génétique prédisposant à l'agressivité suggère la possibilité de détecter la dangerosité d'un individu avant tout passage à l'acte effectif. Les techniques d'analyse du génome, au sein duquel pourrait donc se lire la propension aux comportements les plus violents, fournissent ainsi, peut-être sans s'en rendre compte, les instruments nécessaires à cette frénésie sécuritaire (Delmas-Marty, 2010) soucieuse de prédire et de prévenir la moindre expression délictuelle ou criminelle. Il semblerait en tous les cas que, dans cette course à la fiabilité où les instruments actuels de l'expertise pénale sont jugés comme défectueux, le gène MAOA permette l'objectivation d'un indicateur précis, « scientifiquement » détectable, caractéristique d'une disposition avérée à s'adonner à des conduites agressives et antisociales. De fait, cette anomalie génétique pointée par les chercheurs ne constitue-t-elle pas un « prêt-à-juger » (de Maillard, 2007, p. 46) - tant recherchée - de la probabilité d'une agression future ?

En signant la dangerosité criminologique potentielle d'un sujet donné, le défaut d'activation du gène MAOA paraît donc enfin satisfaire les aspirations, souvent réitérées, consistant à « localiser la bête en l'homme » (Karli, 1994, p. 93). Or, une telle spécificité biologique, de par sa composante innée et sa prétendue indépendance vis-à-vis de toute influence environnementale modulatrice (voir notamment Tiihonen, Rautiainen, Ollila, 2015), contribue à essentialiser l'individu violent, à le figer dans un destin biologique déterminant. Le risque est grand, à cet égard, que les données génétiques obtenues dans un cadre expertal, en tant qu'elles peuvent être perçues par les magistrats comme de solides preuves de la dangerosité d'une personne, soient susceptibles d'engendrer des effets pervers sur le devenir pénal de certains sujets. Pour cause, le fatalisme biologique auquel paraissent adhérer les défenseurs de la thèse du gène de l'agressivité favorise ce glissement sémantique et déterministe signalé par Martin (2006), où « le danger, en tant que notion objective caractérisant un symptôme passager », devient « dangerosité, c'est à dire danger permanent » (p. 5) ; permanent parce que résultant d'une configuration génétique faisant fi de « l'irréductible indéterminisme » (Larrieu, 2014, p. 15) de l'agressivité humaine.

Conclusion

Nous avons tenté, tout au long de cet article, de mettre en perspective les différents points de tension générés par la théorie du gène de l'agression, soutenue par des résultats empiriques qui, au-delà de leur pertinence scientifique, interrogent à la fois notre conception vis-à-vis du registre ontologique dans lequel situer l'agressivité, la responsabilité morale et pénale du sujet criminel violent, ainsi que l'évolution des instruments, des contenus et des prérogatives de l'expertise pénale psychologique et/ou psychiatrique, dans sa fonction d'estimation du degré de responsabilité du sujet de droit, mais également dans son rôle devenu prédictif eu égard aux agissements futurs de ce même sujet. La généticisation de nos comportements agressifs soulève également, on l'a vu, de réels enjeux quant à l'émergence de la pénalité dite prédictive, où le « surveiller et prédire » (pour mieux prévenir) (Harcourt,

2011 ; Renucci, 2016) a remplacé le « surveiller et punir » foucauldien (Foucault, 1975), soit la vocation originellement punitive du droit pénal, progressivement mise en retrait par une biopolitique du contrôle bien décidée à « domestiquer le hasard » (Hacking, 2002) en traquant les stigmates de la dangerosité, notamment grâce à de nouveaux outils prédictifs de nature objectifs, puisant directement dans le patrimoine génétique des individus à la recherche d'une marque biologique annonciatrice des agressions à venir.

RÉFÉRENCES

- Badinter R. 2008. Le retour de l'homme dangereux. *nouvelobs.com*.
- Barnes J.C., Beaver K.M. (2012). Marriage and desistance from crime: A consideration of gene-environment correlation. *Journal of Marriage and Family*. 74, (1), 19-33.
- Beaver K.M., Walsh A. (2010). *Biosocial Theories of Crime*. Farnham : Ashgate.
- Bevilacqua L. et al. (2010). A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature*. 468, 1061-1066.
- Brunner H.G. et al. (1993a). X-Linked Borderline Mental-Retardation With Prominent Behavioral Disturbance : Phenotype, Genetic Localization, and Evidence for Disturbed Monoamine Metabolism. *American Journal of Human Genetics*. 52, (6), 1032-1039.
- Brunner H.G. et al. (1993b). Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A. *Science*. 262, (5133), 578-580.
- Byk C. (2010). Responsabilité et dangerosité à l'aune des neurosciences. *Revue pénitentiaire et de droit pénal: bulletin de la société générale des prisons*. (2), 325-341.
- Byrd A.L., Manuck S.B. (2014). MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: Meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biological psychiatry*. 75, (1), 9-17.
- Carrier N., Walby K. (2015). Ptolemyizing Lombroso : The pseudo-revolution of biosocial criminology. *Journal of Theoretical Philosophical Criminology*. 1, (1), 1-45.
- Cases O. et al. (1995). Aggressive Behavior and Altered Amounts of Brain Serotonin and Norepinephrine in Mice Lacking MAOA. *Science*. 268, (5218), 1763-1766.
- Conrad P. (1975). The discovery of hyperkinesis: Notes on the medicalization of deviant behavior. *Social problems*. 23, (1), 12-21.
- Conrad P. (1992). Medicalization and social control. *Annual review of Sociology*. 18, (1), 209-232.
- Danet J. (2008). La dangerosité, une notion criminologique, séculaire et mutante. *Champ pénal/ Penal field*. 5.
- Danet J. (2010). Comment a évolué récemment le droit et quelles sont les préoccupations du législateur quand il évoque la « dangerosité des malades mentaux » ? HAS, audition publique, Dangerosité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant une schizophrénie ou des troubles de l'humeur. *Textes des experts*. 27-38.

- Delmas-Marty M. (2010). Comment sortir de l'impasse ?, In Les politiques sécuritaires à la lumière de la doctrine pénale du XIXe au XXIe siècle. Revue de science criminelle et de droit pénal comparé. 1, (1), 107-110.
- de Maillard J. (2007). Némésis judiciaire ou le cauchemar d'une justice parfaite. Le Débat. 1, (43), 46-62.
- Dufresne M. (2015). How Does a Gene in a Scientific Journal Affect My Future Behavior ? In Robrt D., Dufresne M. (Eds.). Actor-Network Theory, Crime Studies and Technologies. 37-50. Farnham : Ashgate.
- Dufresne M., Robert D. (2017). La biographie d'un gène. Déviance et Société. 41, (4), 593-619.
- Eichelberger R., Barnes J.C. (2016). Biosocial Criminology. The Encyclopedia of Crime Punishment. 1-8.
- Feeley M.M., Simon J. (1992). The New Penology: Notes on the Emerging Strategy of Corrections and Its Implications. Criminology. 30, (4), 449-474.
- Feresin E. (2011). Italian court reduces murder sentence based on neuroimaging data. Nature News Blog. Available from: http://blogs.nature.com/news/2011/09/italian_court_reduces_murders.html.
- Flint J. (1998). Behavioral phenotypes: conceptual and methodological issues. American journal of medical genetics. 81, (3), 235-240.
- Foucault M. (1972). Histoire de la folie à l'âge classique. Paris : Gallimard.
- Foucault M. (1975). Surveiller et punir. Paris : Gallimard.
- Garland D. (2001). The Culture of Control. Oxford : Oxford University Press.
- Gibbons A. (2004). Tracking the Evolutionary History of a « Warrior » Gene. Science. 304, (5672), 818-819.
- Gilbert-Tremblay U. (2015). La disculpation platonicienne : étude sur la signification et l'évolution du concept de faute involontaire dans l'œuvre de Platon. Mémoire, Montréal.
- Gip Como, 20.05.2011, in Guida al diritto (on line), 30 agosto 2011, con nota di MACIOCCHI, Gip di Como: le neuroscienze entrano e vincono in tribunale.
- Gkotsi G.M., Gasser J. (2016). Critique de l'utilisation des neurosciences dans les expertises psychiatriques : le cas de la responsabilité pénale. L'Évolution Psychiatrique. 81, (2), 434-445.
- Gravier B., Moulin V., Senon, J.L. (2012). L'évaluation actuarielle de la dangerosité : impasses éthiques et dérives sociétales. L'information psychiatrique. 88, (8), 599-604.
- Griffiths A.J., Miller J.H., Suzuki D.T., Lewontin R.C., Gelbart W.M. (2000). An introduction to genetic analysis. WH Freeman and Company.
- Hacking I. (2002). L'émergence de la probabilité. Trad. fr. par Dufour M., Le Seuil : Paris.
- Harcourt B.E. (2011). Surveiller et punir à l'âge actuariel. Déviance et société. 35, (2), 163-194.
- Hen R. (1996). Mean Genes. Neuron. 16, 17-21.
- Jordan B. (2011). Une publication impulsive. Med sci. 27, 439-441.
- Kaluszynski M. (2008). Le retour de l'homme dangereux. Réflexions sur la notion de dangerosité et ses usages. Champ pénal/Penal field. 5.
- Kant. (1792). Sur le mal radical dans la nature humaine. Paris: éditions fr. contemporaine Rue d'Ulm, 2010.
- Karli P. (1994). Du « criminel-né » au « chromosome du crime ». In Heilmann E. (Ed.). Science ou Justice ? Les savants, l'ordre et la loi. 88-100. Paris : Ed. Autrement.
- Larregue J. (2016). Sociologie d'une spécialité scientifique. Les désaccords entre les chercheurs « pro-génétique » et « pro-environnement » dans la criminologie biosociale états-unienne. Champ pénal/Penal field. 13.
- Larregue J. (2017a). La criminologie biosociale à l'aune de la théorie du champ. Ressources et stratégies d'un courant dominé de la criminologie états-unienne. Déviance et société. 41, (2), 167-201.
- Larregue J. (2017b). Décoder la génétique du crime : développement, structure et enjeux de la criminologie biosociale aux États-Unis. Thèse de doctorat, Aix-Marseille.
- Larregue J. (2019). La nouvelle orange mécanique : la contribution des bio-criminologues à la médicalisation du contrôle social. Zilsel. (1), 56-87.
- Laureau P. (2014). Neurosciences et évaluation de la dangerosité. Entre néo-déterminisme et libre-arbitre. Revue interdisciplinaire d'études juridiques. 72, (1), 1-23.
- Lea R., Chambers G. (2007). Monoamine oxidase, addiction, and the « warrior » gene hypothesis. The New Zealand Medical Journal. 120, (1250), 5-10.
- Martin J.P. (2006). La Dangerosité, un discours d'ordre ou l'histoire d'un pousseur de métro. Rhizome ; (23), 5.
- Mayaud Y. (2018). Droit pénal général (6e éd.). PUF.
- McDermott R., Tingley D., Cowden J., Frazzetto G., Johnson D.D. (2009). Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 106, (7), 2118-2123.
- Meaney M.J. (2001). Nature, Nurture, and the Disunity of Knowledge. Annals of the New York Academy of Sciences. 935, (1), 50-61.
- Merker A. (2006). Nul n'est méchant de son plein gré. In Brisson L., Fronterotta F. (Eds.). Lire Platon. 193-202. PUF.
- Morell V. (1993). Evidence found for a possible « aggression » gene. Science. 260, 1722-1723.
- Ovadia D. (2011). Mente e psiche. Il caso di Como e le neuroscienze in tribunale. Le Scienze Blog. Edizione italiana di Scientific American. Available from: http://ovadialescienze.blogautore.espresso.repubblica.it/2011/09/06/il-caso-di-como-e-le-neuroscienze-in-tribunale/?refresh_ce.
- Plomin R., DeFries J.C., Knopik V.S., Neiderheiser J. (2013). Behavioral genetics. Palgrave Macmillan.
- Protas C., Moreau D. (2009). L'expertise psychiatrique entre l'évaluation de la responsabilité et de la dangerosité, entre le médical et le judiciaire. Commentaire du texte de Samuel Lézy. Séminaire GERN. Longues peines et peines indéfinies. Punir la dangerosité. Paris, MSH, Vendredi 21 mars 2008. Champ pénal/Penal field. 6.

- Rafter N. (2008). *The criminal brain: Understanding biological theories of crime*. New York : New York University Press.
- Rose N. (2000). The biology of culpability: Pathological identity and crime control in a biological culture. *Theoretical criminology*. 4, (1), 5-34.
- Renucci F. (2016). Surveiller et prédire. *Hermes, La Revue*. (3), 156-161.
- Salvage P. (2010). La grande délinquance est-elle une maladie ? *Droit Pénal*. (2).
- Senon J.L., Voyer M., Paillard C., Jaafari N. (2009). Dangersité criminologique : données contextuelles, enjeux cliniques et experts. *L'information psychiatrique*. 85, (8), 719-725.
- Simons R.L., Lei M.K., Beach S.R., Brody G.H., Philibert R.A., Gibbons F.X. (2011). Social adversity, genetic variation, street code, and aggression: A genetically informed model of violent behavior, *Youth Violence and Juvenile Justice*. 10, (1), 3-24.
- Tiihonen J., Rautiainen M.R., Ollila H.M., et al. (2014). Genetic background of extreme violent behavior. *Molecular Psychiatry*. 20, (6), 786-792.
- Walsh A., Beaver K.M. (2009). *Biosocial criminology*. New York : Springer.
- Walsh A., Ellis L. (2003). *Biosocial criminology: Challenging environmentalism's supremacy*. New York : Nova Science Publishers.
- Walsh A., Wright J.P. (2015). Rage against reason : addressing critical critics of biosocial research. *Journal of Theoretical and Philosophical Criminology*. 7, 61-72.
- Wright J.P., Boisvert D. (2009). What biosocial criminology offers criminology. *Criminal Justice and Behavior*. 36, (11), 1228-1240.
- Wright J.P., Barnes J.C., Boutwell B.B., Schwartz J.A., Connolly E.J., Nedelec J.L., Beaver K.M. (2015). Mathematical proof is not minutiae and irreducible complexity is not a theory: a final response to Burt and Simons and a call to criminologists. *Criminology*. 53, (1), 113-120.

Génétique et liberté : les actes comme constitution de l'être, une vision existentialiste

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Poreau Brice*

*MD/PhDPhD,

Médecin, chef de service,

Responsable des prélèvements du Rhône, Établissement Français du Sang Auvergne-Rhône-Alpes,
111, rue Elisée Reclus, CS 20617, 69153 DECINES Cedex ,
S2HEP, Université Claude Bernard Lyon 1, bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne

RÉSUMÉ

L'homme est libre, quel que soit son génome. La liberté est un concept et une valeur forte de notre société contemporaine. Les développements technologiques actuels de la génétique pourraient-ils remettre en question la liberté, les libertés ? Sommes-nous toujours libres ? En ayant la connaissance de notre génome, pouvons-nous donc décider d'une conduite à tenir ? Sommes-nous astreints à la programmation de nos gènes ? Si les développements technologiques de ces dernières années sont spectaculaires, il n'en reste pas moins que la compréhension de ce que nous découvrons interpelle. Ce sont en effet de nouvelles questions qui sont systématiquement posées. Le but de cet article est donc de replacer dans le cadre d'une philosophie existentialiste, la vision de l'acte au sein de développements sans précédent de la technologie génétique et plus globalement génomique. L'approche existentialiste sartrienne met en avant l'acte comme constitution de la liberté : la preuve de la liberté est l'acte, et associé à l'acte, la responsabilité de celui-ci.

MOTS-CLÉS : liberté ; acte ; existentialisme ; génétique ; être

Introduction

La génétique est une discipline médico-scientifique qui s'est développée très rapidement ces dernières années, faisant suite notamment au séquençage du génome humain. Alors que dans les années 1980, la découverte de gènes impliqués dans des pathologies était complexe, le séquençage actuel de la quasi-totalité du génome en peu de temps permet des découvertes à un rythme beaucoup plus rapide. Pour autant, les promesses de la génétique ont-elles été tenues ? Ces découvertes suscitent de nombreuses interrogations quant à l'être humain et au vivant en général. En effet, en décodant le génome humain, pouvons-nous prédire l'avenir ? L'être humain peut-il être entièrement décrit par son génome ?

L'utilisation du terme « *décodé* » n'est pas anodine. La clé, le décodage de ce code, pourrait ainsi permettre de comprendre le vivant, d'en signifier la constitution, d'en prédire l'avenir voire de le modifier et de le *reprogrammer*.

C'est une vision bien différente que chaque étude dans le domaine de la génétique ou touchant à la génétique expose en réalité.

Si les nouvelles technologies ont permis la production considérable de données et connaissances associées, il n'en reste pas moins que chaque question scientifique posée et chaque découverte amène à encore plus de questions. L'être humain n'est donc pas déterminé par son génome.

La liberté, concept cher à l'humanisme développé au vingtième siècle, est donc plus que jamais présente. L'homme est libre, quel que soit son génome.

La liberté est un concept et une valeur forte de notre société contemporaine.

Les développements technologiques actuels de la génétique pourraient-ils remettre en question la liberté, les libertés ? Sommes-nous toujours libres ? En ayant la connaissance de notre génome, pouvons-nous donc dé-

cider d'une conduite à tenir ? Sommes-nous astreints à la programmation de nos gènes ? Si les développements technologiques de ces dernières années sont spectaculaires, il n'en reste pas moins que la compréhension de ce que nous découvrons interpelle. Ce sont en effet de nouvelles questions qui sont systématiquement posées. Des réponses sont également apportées, qui ouvrent, en fait, beaucoup plus de perspectives que ce que nous aurions pu penser. En effet, en décodant tous les gènes qui nous constituent, c'est initialement un programme, le programme de la vie, qui tentait d'être découvert. Ainsi, posséder tel variant sur tel gène amènerait nécessairement à tel comportement, voire telle pathologie. Notre vie serait donc déjà programmée. Loin d'une telle description, la génétique contemporaine nous montre toute l'étendue de la connaissance qu'il nous reste à acquérir d'une part, et le fait que la question de la liberté reste entière. La génétique contemporaine s'insère ainsi à un niveau précoce de la liberté. Si elle ne semble clairement pas être la clé d'une interprétation, voire d'une explication scientifique de la liberté, elle peut, néanmoins, être une limite forte à celle-ci, selon l'utilisation de l'*outil* génétique. Les évolutions technologiques sont bien un outil à disposition. L'usage qui en est fait apparaît ainsi comme un débat sociétal, qu'il est nécessaire de replacer, avec les limites de l'utilisation d'un tel outil.

La génétique contemporaine nous montre que la question de l'acte reste entière. Il s'agit de l'*acte* de l'emploi de l'*outil* génétique. Le but de cet article est donc de replacer dans le cadre d'une philosophie existentialiste, la vision de l'acte au sein de développements sans précédent de la technologie génétique et plus globalement génomique. L'approche existentialiste sartrienne met en avant l'acte comme constitution de la liberté : la preuve de la liberté est l'acte, et associé à l'acte, la responsabilité de celui-ci. Je suis libre parce que j'agis et je suis responsable de ces actes, qui sont le fruit de ma liberté. Les gènes peuvent-ils expliquer, voire, peuvent-ils me soustraire à ma responsabilité, à mes actes, à ma liberté ?

Nous verrons donc tout d'abord où se situe la génétique par rapport à la liberté, aux libertés.

Ensuite, nous nous interrogerons sur l'*outil* génétique : une limite à notre liberté, à nos libertés ? Enfin, nous verrons la génétique comme le prisme d'une liberté toujours possible, par nos actes et la responsabilité qui en découle.

La liberté, des libertés : du biologique au social, où se situe la génétique ?

Un gène est défini actuellement par la ou les fonction(s) que la protéine ainsi produite a dans la cellule. En cela, un gène est une unité, transmissible de génération en génération. Pour autant, la définition fondamentale de cette unité reste posée : le gène serait-il la plus petite mesure, unité pouvant être transmise ? Ainsi, la question de la liberté peut se poser dès le stade biologique génétique.

Pour Hans Jonas (1903-1993), la liberté est inhérente dès un stade de développement précoce, dès l'approche biologique métabolique. La liberté correspond alors à différentes voies possibles pour ce métabolisme. Il semble y avoir un choix. Hans Jonas expose cette vision lors du développement d'une discipline scientifique particulière, mettant en exergue le métabolisme.

« Les grandes contradictions que l'être humain découvre

en lui-même – liberté et nécessité, autonomie et dépendance, moi et monde, relation et isolement, créativité et mortalité – ont leur préfiguration déjà en germe dans les formes les plus primitives de la vie, chacune tenant dangereusement la balance entre être et non-être, et portant déjà en soi un horizon interne de transcendance. » (Jonas, 2005, p. 26).

La génétique peut être vue dès ce premier stade d'une liberté fondamentale définie par Hans Jonas : les gènes vont potentiellement permettre différentes voies de fonctionnement. Si Jonas prend comme exemple le métabolisme et le situe à un niveau cellulaire, voire sub-cellulaire, les gènes sont à un stade encore plus précoce.

Le métabolisme pourrait être, selon Jonas, le premier stade de liberté. Le métabolisme pourrait agir. Les gènes sont encore à un stade plus en amont.

La génétique et son code posent alors la question initiale du conditionnement inhérent aux gènes et *absolu*. Cet *absolu* serait celui d'une détermination totale des possibilités de l'être vivant. La recherche d'une liberté biologique fait suite au développement de la discipline biologique lors du vingtième siècle. Au fond, il y a une forme de nécessité biologique. Les gènes sont-ils uniquement *nécessité*, ou également liberté, possibilité des choix ? Et plus qu'une réalité biologique *conditionnante*, peuvent-ils permettre une réalité au-delà ?

Kant, dès le dix-huitième siècle, évoque la liberté transcendante, au-delà de la nécessité naturelle : « [...] une liberté transcendante, qui doit être conçue comme l'indépendance à l'égard de tout élément empirique et par conséquent de la nature en général, considérée soit comme objet du sens interne, simplement dans le temps, soit comme objet du sens externe en même temps dans l'espace et dans le temps. Sans cette liberté (dans le dernier sens, qui est le sens propre), qui seule est pratiquée a priori, aucune loi morale, aucune imputation d'après une loi morale n'est possible. » (Kant, 1966[1788] pp. 101-104).

Le débat entre naturel (ou aujourd'hui biologique) et liberté est pluriséculaire et se pose d'autant plus actuellement avec les développements suscités.

Qu'en est-il alors de la liberté, des libertés ? Comment aller au-delà de la nécessité génétique ?

La liberté peut être vue comme la constitution de différentes strates : depuis la vision individuelle à la vision sociale, comme l'évoque Axel Honneth. Il définit dans le droit de la liberté une première définition négative de la liberté, puis il voit dans l'histoire de la pensée de la liberté la définition d'une liberté réflexive, qui débouche sur la liberté individuelle. Celle-ci s'engage alors dans une structuration globale, inter-individuelle, pour permettre une liberté sociale, associée à la liberté juridique. La structuration devient alors celle des Etats, notamment les Etats de la société dite occidentale, au sein desquels la liberté et les droits sont garantis, au niveau juridique. « Pour ce qui est des trois conceptions de la liberté les plus influentes générées par la modernité, nous pourrions également dire que les deux premières – la liberté négative et la liberté réflexive – ont atteint la réalité sociale et pris forme dans ces deux systèmes d'action : l'institution de la liberté juridique doit donner aux individus l'opportunité, régulée par l'Etat de droit, de suspendre provisoirement des décisions éthiques, le

temps de pouvoir estimer leurs volontés personnelles ; l'institution de la liberté morale accorde aux individus la possibilité de rejeter certaines exigences exorbitantes sur la base de raisons justifiantes. » (Honneth, 2015, p. 193). Ainsi, le biologique s'insère dans la réalité individuelle, permettant une liberté transcendante, au-delà de la nécessité naturelle ou biologique dans le cas de la génétique, et donc une construction garantissant celle-ci. Cette analyse en strates de la liberté permet également la construction sociétale. En posant la question d'une génétique *conditionnante*, c'est une question de la construction de notre société qui est au final induite. Et le questionnement de la nécessité biologique et de la programmation génétique pose donc fondamentalement celui de la liberté individuelle, garantie par nos sociétés occidentales, sur laquelle elles se sont fondées. La philosophie permettant accès à cette liberté peut être l'existentialisme. Jean Paul Sartre (1905-1981), développe notamment cette vision, dans l'Entre-deux guerres et surtout pendant la Seconde Guerre mondiale dans son essai *L'Être et le Néant*. Il expose sa vision lors de conférences grand public, dont une restera célèbre et sera reprise dans un ouvrage intitulé *L'existentialisme est un humanisme*. Au fond, cette vision existentialiste permet de définir la liberté individuelle par l'acte. L'homme existe par ses actes. Ses actes sont sa liberté. Ses actes engagent également sa responsabilité. L'homme est donc libre par ses actes et responsable par ses actes : « La doctrine que je vous présente est justement à l'opposé du quiétisme, puisqu'elle déclare : il n'y a de réalité que dans l'action ; elle va plus loin d'ailleurs, puisqu'elle ajoute : l'homme n'est rien d'autre que son projet, il n'existe que dans la mesure où il se réalise, il n'est donc rien d'autre que l'ensemble de ses actes, rien d'autre que sa vie. » (Sartre, 1996, p. 51).

L'hypothèse *princeps* des développements de la génomique en général (qui comprend les études des gènes, mais aussi de l'ARN, des protéines et des mécanismes épigénétiques) est qu'ils sont ce que nous, au niveau sociétal, en faisons le projet que nous avons constitué. En ce sens, l'outil génétique (voire génomique) est-il une limite à la liberté ?

L'outil génétique, une limite à la liberté ?

La génétique est une discipline médico-scientifique et les développements technologiques associés à cette discipline sont un outil.

La discipline constituée comme telle est récente. En France, il s'agissait de la dernière discipline médicale créée, dans les années 1990. Il est possible en effet pour un médecin de choisir la discipline médicale qu'est la génétique médicale. Elle est médico-scientifique puisqu'elle intègre fortement le parcours médical et le parcours scientifique. A l'émergence récente de cette discipline constituée et reconnue en tant que telle, s'associent les développements technologiques. Le séquençage complet du génome humain à la fin des années 1990, début des années 2000, a permis d'obtenir les fondamentaux sur lesquels les analyses actuelles sont réalisées (International SNP Map Working Group et al., 2001 ; Venter et al., 2001). Les analyses actuelles de génomiques permettent d'identifier des gènes impliqués dans des pathologies. L'étude des pathologies monogéniques (un seul gène comprenant les mutations induit une pathologie définie

cliniquement) se poursuit : de nombreux exemples peuvent être cités, dont des cas extrêmement rares (Vasiljevic, Poreau et al., 2015). La variabilité phénotypique (différences de symptômes cliniques observés), la pénétrance (est-ce que tous les individus porteurs de la mutation ou du variant du gène identifié développent la pathologie ?) posent la question de mécanismes connexes d'effets directs/indirects d'une mutation d'un seul gène. Ainsi, les programmes de recherche se développent bien au-delà des hypothèses initiales d'« une mutation sur un gène donne une pathologie ». Les développements technologiques actuels permettent même d'effectuer les analyses génomiques cellule par cellule (technique du single cell ou cellule unique) avec des applications qui pourront être majeures notamment dans les domaines de l'oncogénétique comme du développement fœtal (Jessa et al., 2019).

Les développements technologiques permettent ainsi des analyses de données massives. Les études ciblées ou générales des données et l'obtention de celles-ci correspondent ainsi à l'utilisation de l'outil génomique. Les techniques de biologie cellulaire, les séquenceurs actuels, les analyses bio-informatiques ont engendré des voies de recherche multiples. Les orientations qui sont prises proviennent ainsi d'un choix, d'actes en vue de répondre aux questions scientifiques posées, dans les limites sociales imposées. Il s'agit alors de l'expression de la liberté, au sens existentialiste défini précédemment, liberté constituée par les actes.

La génétique n'apparaît donc pas comme une limite de la liberté au sens où elle est une discipline et un outil constitutif des actes réalisés. Il s'agit d'un outil de la compréhension du vivant, non seulement de l'humain, mais de tout être vivant également. Les analyses génétiques/génomiques ont un intérêt majeur pour l'humain et le vivant en général. Cet outil qu'est la génétique/génomique a donc le potentiel de parvenir à une meilleure compréhension du vivant dans sa globalité.

Le développement actuel de la génétique nous confirme ce qui peut paraître un truisme : chaque être est différent. Un génome, apparemment strictement identique, ne donne pas nécessairement les mêmes phénotypes. Pour autant, cette différence observée doit s'intégrer équitablement dans la société au sein de laquelle elle est observée. C'est dans ce cadre qu'une vision sociétale est indispensable : une réflexion sociétale éthique doit permettre, au sein de la société, d'admettre les limites de l'emploi de l'outil et de la constitution de la discipline qu'est la génétique. La liberté juridique, *princeps* dans l'établissement du contrat social, telle que mentionnée par Axel Honneth, a alors toute sa place (Honneth, 2012). Les risques d'une absence de réflexion éthique peuvent engendrer des conséquences majeures : l'eugénisme en est un (Delorme, 2013).

Ainsi, si chaque être est différent, le développement de la génétique/génomique nous montre également le caractère universel du vivant. L'universel est donc ce qui ressemble et rassemble. Il est la possibilité de fondamentaux nécessaires à une réflexion éthique commune, sur des valeurs sociétales, permettant alors de fixer les limites en l'absence desquelles les conséquences majeures pourraient, ont ou ont pu avoir lieu.

Les découvertes en génétique/génomique contemporaine nous montrent l'individu et l'universel. Apparente con-

tradition, l'individu et l'universel caractérisent pourtant la liberté de l'être. Comment alors cette liberté est-elle constituée, jusqu'où va-t-elle ? Il s'agit de la naissance de la liberté par la pensée, de l'accomplissement par l'acte et de la responsabilité de cet acte.

Liberté et génétique : la pensée, l'acte et la responsabilité

Simone Weil (1909-1943), philosophe, auteure de *Réflexions sur les causes de la liberté et de l'oppression sociale*, écrit : « Et pourtant rien au monde ne peut empêcher l'homme de se sentir né pour la liberté. Jamais, quoi qu'il advienne, il ne peut accepter la servitude ; car il pense. »

C'est en effet par la pensée, permettant l'acte et engageant sa responsabilité que l'être humain, au regard de toute analyse génétique/génomique, est libre. Quelle que soit l'analyse génomique effectuée, c'est par la pensée qu'émerge la liberté. Les gènes n'apparaissent pas *conditionnants*, *déterminants* de notre pensée. Et l'acte et les choix qui sont réalisés, issus de la pensée, *signifiant* l'être, au niveau individuel, comme au niveau sociétal, sont donc manifestations de la liberté.

La génétique est donc un outil dont la maîtrise au niveau individuel et sociétal permet une liberté pérenne. Cette maîtrise ne semble pas engager une limitation de la liberté. De fait, cette maîtrise est nécessaire pour l'acceptation de la responsabilité découlant des actes constitutifs de la liberté.

Ainsi, si la liberté est bien réelle et affirmée, au niveau sociétal, les actes qui découlent de cette liberté engagent la responsabilité. L'hypothèse d'un déterminisme génétique absolu pourrait, si la liberté n'est plus réelle, puisque les actes sont conditionnés, par les gènes, abolir la notion de responsabilité. Les études actuelles ne permettent pas de démontrer de façon certaine et directe un conditionnement absolu par les gènes. Si des cas particuliers peuvent être évoqués et discutés, il n'en reste pas moins qu'il est extrêmement complexe actuellement de pouvoir prédire un comportement, quel qu'il soit, uniquement par une analyse génétique, voire génomique. Les actes ne sont pas *absolument conditionnés* par les gènes. La responsabilité des actes - id est les conséquences, notamment sociétales des actes - est donc bien *signifiante* et *déterminante*. Cette vision existentialiste est déjà présente chez Sartre : « [...] car si, comme Zola, nous déclarions qu'ils sont ainsi à cause de l'hérédité, à cause de l'action du milieu, de la société, à cause d'un déterminisme organique ou psychologique, les gens seraient rassurés, ils diraient : voilà, nous sommes comme ça, personne ne peut rien y faire ; mais l'existentialiste, lorsqu'il décrit un lâche, dit que ce lâche est responsable de sa lâcheté. Il n'est pas comme ça parce qu'il a un cœur, un poumon, un cerveau lâche, il n'est pas comme ça à partir d'une organisation physiologique mais il est comme ça parce qu'il s'est construit comme lâche par ses actes. » (Sartre, 1996, p. 54).

La pensée, caractéristique de la liberté pour Simone Weil, dont émanent les actes pour Sartre, engage la responsabilité de tout être. Les découvertes génomiques actuelles ne remettent absolument pas en cause la liberté. Elles ne remettent pas en cause la pensée, l'acte, l'être. Elles montrent, *a contrario*, les caractères individuels et universels de l'être, synthèse indispensable de notre société contemporaine.

Conclusion

Comme le mentionne Jean Grenier (1898-1971) : « Nous sommes impatients d'être libres, et nous ne savons que faire de notre liberté. »

Peut-être que nous ne savons que faire de notre liberté, puisque nous sommes finalement libres d'être libres, ou *condamnés* à être libres comme écrit Sartre. Ceci signifie essentiellement l'impossibilité d'un déterminisme absolu. Nos connaissances en génomique ne nous permettent pas de prédire avec certitude l'avenir d'un être, pas plus que nos connaissances ne nous permettent de déterminer tout acte. Nos connaissances en génétique/génomique ouvrent des voies formidables en médecine. Il apparaît cependant indispensable d'y adjoindre une réflexion éthique, engageant des limites sociétales nécessaires afin de maîtriser l'outil que nous avons créé.

L'enjeu de la liberté est bien celui de la maîtrise de cet outil qu'est la génétique, outil qui démontre la synthèse entre l'individu et l'universel et qui caractérise notre humanité.

RÉFÉRENCES

- Delorme, Jeff. Essor de l'eugénisme aux Etats-Unis de 1900 à 1950, 2013, mémoire de master, Université Lyon 1, consultable <http://www.laboratoireanthropologieanatomique.etdepaleopathologiedelyon.fr/MEMOIRE>
- Grenier, Jean. Sur la mort d'un chien, Gallimard, 2011, [1957].
- Honneth, Axel. Le droit de la liberté, Esquisse d'une éthicité démocratique, Gallimard, NRF essais, 2015.
- International SNP Map Working Group. (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409(6822), 928.
- Jessa, S., Blanchet-Cohen, A., Krug, B., Vladoiu, M., Couteiller, M., Fauray, D., Poreau, B. ... Farmer, W. T. (2019). Stalled developmental programs at the root of pediatric brain tumors. *Nature genetics*, 1-12.
- Jonas, Hans. Evolution et liberté, Editions Rivage Poche, Petite bibliothèque, 2005.
- Kant, Emmanuel. Critique de la raison pratique, PUF, 1966 [1788].
- Sartre, Jean-Paul. L'existentialisme est un humanisme, Gallimard, 1996.
- Vasiljevic, A., Poreau, B., Bouvier, R., Lachaux, A., Arnoult, C., Fauré, J., ... Ray, P. F. (2015). Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome and recurrent intrauterine fetal death. *The Lancet*, 385(9982), 2120.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., ... Gocayne, J. D. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351.
- Weil, Simone. Réflexions sur les causes de la liberté et de l'oppression sociale, Gallimard, 1998.

Synthèse du Plan France Médecine Génomique 2025 *REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE*

Gauld Christophe*

*Psychiatre, CHU Grenoble-Alpes

RÉSUMÉ

Les innovations récentes de la génétique ont apporté de nouvelles pistes d'exploration à la médecine clinique. La parution du Plan France Médecine Génomique 2025 donne un bon aperçu des nouveaux enjeux cliniques, théoriques et éthiques des technologies de séquençage haut débit qui se développent actuellement sur le territoire français. Avant tout, la parution du Plan dénote d'une volonté des pouvoirs publics français de s'intégrer à la « compétition » internationale qui se déploie sur de multiples facettes.

Nous proposons ici une synthèse du Plan en développant les enjeux de santé publique, scientifique, technologiques et économiques. Nous ajoutons à cela une dimension éthique, que l'on retrouve en effet en filigrane tout au long du texte. Enfin, le Plan propose des objectifs pratiques que nous développons brièvement.

MOTS-CLÉS génétique ; génomique ; éthique ; séquençage nouvelle génération.

« Le discours bioéthique devrait passer d'un discours scientifique géocentré à des discours plus sophistiqués et plus complexes où le développement humain est représenté comme un problème d'interactions complexes entre les génomes et les environnements, entre les gènes, les facteurs éducatifs, les régimes nutritionnels et d'autres ressources développementales. » (Kakuk, 2008)

Introduction

Tout comme la physique dont le pouvoir explicatif résume les niveaux supérieurs des autres sciences, la génétique a parfois été conçue comme le « dernier maillon » de la chaîne étiologique des maladies (Sarkar, 1998). Or, la plupart des maladies décrites par la médecine contemporaine ne peuvent s'expliquer uniquement par la génétique. C'est ainsi que les tenants d'une approche pluraliste du monde (Ruphy, 2013 ; Mitchell, 2002) ont critiqué cette vision nommée réductionniste, explication basée sur un facteur de niveau inférieur. Les pluralistes considèrent que le monde devrait être expliqué à différentes échelles d'analyse du vivant. Ils affirment qu'une science se construit par l'intégration conjointe d'échelles, du microscopique au macroscopique.

Actuellement, la génomique tend à étudier les relations entre une maladie et des facteurs socio-environnementaux, plutôt qu'à établir un lien de

causalité direct de cette maladie avec les facteurs génétiques (Anderson, 2008). Le contexte actuel nécessite une évolution constante des technologies, avec un maniement de grandes quantités de données, entraînant de ce fait une mutation des questions juridiques et déontologiques (Ivasilevitch et Charlier, 2018). Dans le même temps, un certain optimisme plane autour des avancées en génomique, « surestimant l'efficacité des nouvelles technologies » (Horn, 2019), conduisant à un mouvement « genohype »¹ (Kakuk, 2006). Nous allons étudier les enjeux de santé publique, scientifique, technologiques et économiques posés par les progrès de la génétique contemporaine, en particulier ceux qui concernent le séquençage haut débit. Le Plan propose également des objectifs pratiques que nous développerons brièvement. Nous ajoutons à ces développements une dimension

¹ Ce terme est un néologisme issu de la contraction de génétique et de « hype », désignation anglophone d'une « hyper-médiatisation », ou plus généralement d'un mouvement « à la mode ».

éthique, qui est en effet retrouvée en filigrane tout au long du texte.

Plan France Médecine Génomique 2025 : quatre enjeux et trois objectifs

Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été adressé par le Premier ministre à l'Alliance pour la Vie et la Santé (Aviesan), en avril 2015, afin d'accélérer la mise en place du diagnostic génétique en France. Il se déploie autour de quatre enjeux :

- Un enjeu de santé publique : la médecine génomique réorganise nécessairement l'organisation de la santé publique, notamment par la modification des parcours de soin de ses bénéficiaires. Par exemple, un nombre important de patients bénéficieront en routine d'un génome, dans le cadre de la médecine personnalisée.
- Un enjeu scientifique et clinique : l'approche génomique explore à la fois le niveau moléculaire des pathologies tout en apportant des bénéfices thérapeutiques au patient. En même temps, elle fournit des bases de données (biologiques, cliniques ou environnementales) hétérogènes et multiples.
- Un enjeu technologique : les sciences et technologies de l'information et la communication (TIC) convergent actuellement vers les sciences de la vie et de la santé. Les acteurs traditionnels de la santé, du médicament, de l'imagerie ou des équipements scientifiques travaillent avec les industriels des technologies de l'information, du Big Data, des objets connectés et de la e-médecine.
- Un enjeu économique : le plan entraîne une redistribution des coûts au sein du système de soin, avec le développement de différentes filières stratégiques, médicales et scientifiques, en évitant toute dépendance technologique vis-à-vis des autres pays engagés dans cette démarche.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 s'appuie sur quatre projets pilotes : le cancer (par exemple avec « Multipli »), les maladies rares (par exemple « Defidiag » pour la déficience intellectuelle), les maladies communes (par exemple « Glucogen » pour le diabète) et des études en population générale (par exemple « Popgen »). Une proposition-clé est d'envisager la prise en charge de 235 000 séquençages de génomes par an dans le cadre de ces projets pilotes. À côté de cette ambition technique, l'objectif du plan est de considérer l'implication du public, des usagers et des associations de malades, tout en permettant le développement d'une médecine individualisée dans ces différents domaines. C'est ainsi qu'en pratique, le Plan se décline en trois objectifs pratiques :

- Le premier objectif consiste à mettre en œuvre les instruments du parcours de soins génomiques. Il s'agit de déployer le séquençage très haut débit (et cela comprend la mise en place des moyens de calcul et de stockage, en parallèle du développement du séquençage dit de « troisième génération » qui, sans amplification, permet d'obtenir des informations plus fines (épigénomique), structurales (haplotypes), à partir de toutes petites quantités de matériel). En même temps, il faut développer les ressources pour analyser les données, et intégrer l'exploitation de ces données au parcours de soins du patient.

- Le deuxième objectif cherche à assurer le déploiement du dispositif dans un cadre technique et éthique sécurisé. Il s'appuie sur les développements technologiques et informatiques pour tenter de lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires. Il permet par exemple de valider les nouvelles indications d'accès au diagnostic génomique. Au point de vue éthique, les adaptations réglementaires pourront aller d'une révision des bonnes pratiques (HAS, Agence de la biomédecine) à la nécessité de changements législatifs. Notamment, à l'heure actuelle, les lois de bioéthique ne permettent pas formellement la diffusion au patient et à sa famille des données additionnelles secondaires (recherchées activement) ou incidentes (de découverte fortuite).
- Le troisième objectif tend à mettre en œuvre les outils de suivi et d'adaptation du plan. Il mobilise ainsi les acteurs industriels pour créer une filière « médecine génomique » et engage la communauté scientifique à améliorer le diagnostic et, à terme, soumettre des programmes de recherche.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 constitue donc un vaste projet de médecine génomique intégré à la pratique commune de différentes disciplines de la clinique et de la recherche.

Une dimension éthique : l'exemple des données additionnelles

Aux quatre enjeux précédents et aux trois objectifs pratiques répondent des impératifs éthiques. Ces questionnements vont du consentement génétique et de l'utilisation de données de santé à leur anonymisation vis-à-vis des tiers, en passant par la prise en compte du risque d'exclusion des personnes n'ayant pas accès à de telles analyses. Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) discute à intervalles réguliers de ces différents points (par exemple, CCNE, 2018-2019). Le projet de loi relatif à la Bioéthique a encore récemment statué lors d'une étude d'impact en juillet 2019 sur la transmission des informations génétiques obtenus à l'aide des nouveaux outils de ciblage génétique. Nous prendrons pour exemple la discussion sur la gestion des découvertes additionnelles.

Les découvertes additionnelles sont dites « secondaires » si elles relèvent d'une recherche active, ou « incidentes » si elles sont révélées de manière fortuite lors de l'analyse génétique. Il s'agit de constatations ayant une importance potentielle pour la santé ou la reproduction du cas index ou de sa famille. La gestion des données incidentes (retrouvées de manière fortuite) est cruciale pour le médecin qui en est responsable. Par exemple, dans une étude française menée en 2014 et portant sur 65 données incidentes, 4 résultats n'ont intentionnellement pas été rendus au patient ou à la famille : que faire en effet d'une duplication de novo de PARK4 qui pourrait être responsable du développement de la maladie de Parkinson mais sans certitude pour autant, ou pour laquelle les traitements ne seront pas efficaces (Lefebvre et al., 2016) ? Il apparaît en effet que les généticiens n'ont pas communiqué ce type de résultat incident lorsqu'il ne pouvait être retrouvé de solides preuves d'un bénéfice, tel qu'un traitement ou un conseil génétique. L'incertitude de la survenue comme du pouvoir pathogène de ce résultat cause des difficultés dans l'appréciation anticipée des

conséquences pour la personne. Christenhusz (2014) a résumé en quatre points la volonté des parents à ce que les données incidentes leur soient révélées pour leur enfant :

- la possibilité d’agir dessus ;
- la connaissance potentielle de l’avenir de leur enfant ;
- le contexte de la relation avec le généticien et le statut de l’enfant handicapé ;
- les caractéristiques du résultat.

En ce qui concerne les données secondaires (recherchées activement), l’American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a soulevé un autre débat éthique. Il a publié des recommandations visant à rechercher systématiquement des mutations pathogènes dans 56 gènes impliqués dans la prédisposition au cancer ou dans les maladies cardiovasculaires (Green, Berg et Grody, 2013).

Ainsi, ces données additionnelles ne sont pas rares en pratique clinique et risquent d’être d’autant plus fréquentes que les technologies offriront une meilleure précision d’analyse. Il était communément admis, dans la clinique quotidienne, qu’une telle découverte devrait être rendue à la personne lorsqu’elle révélait un trouble susceptible de menacer le pronostic vital ou pouvant être évité ou amélioré, ou lorsque ces informations génétiques pouvaient être utilisées dans la prise de décision en matière de procréation (Kleiderman, 2014). En tout cas, il était proposé qu’un tel rendu pouvait être fait selon des critères qui devraient être discutés individuellement.

Conclusion

Conçu de manière transversale, le Plan France Médecine Génomique 2025 peut faire progresser la médecine sur de nombreux points, en s’ancrant dans les multiples dimensions et les différentes perspectives de chaque spécialité médicale. Il apporte des réponses au plan de la prévention, du diagnostic, de la stratégie thérapeutique, et s’intègre dans un champ plus large qui renouvelle l’approche de la santé publique. De plus, comme le souligne Horn (2019), la collaboration franco-britannique du Plan avec le National Health Service (qui succède au Genomics England proposant de séquencer 100 000 génomes) remet encore en avant la nécessité de clarification des horizons éthiques de la génomique contemporaine. Face à ce nouvel outil de précision, les différentes spécialités médicales devront œuvrer avec beaucoup de prudence lorsqu’elles se saisiront pleinement des outils de la médecine génomique. En effet, un tel remaniement scientifique et conceptuel devra faire interroger les principes éthiques qui sous-tendent la manipulation des données humaines. Comme l’écrivait Sanlaville (2013), les guides de bonnes pratiques devront être agrémentés de temps de réflexion adéquats. Cette responsabilité mêlant humanisme et systématisation des pratiques, si elle revient aux professionnels médicaux spécialisés de différentes branches (néphrologie génétique, cardiologie génétique, psychiatrie génétique, etc.), devra être maniée avec autant d’attention que de prévoyance.

RÉFÉRENCES

Anderson C. The end of theory: the data deluge makes the scientific method. *Wired* 2008. <https://www.wired.com/2008/06/pb-theory/>

Adams S.A, Coppinger J., Saitta S.C, Stroud T., Kandamuru M., et al. (2009). Impact of genotype-first diagnosis: the detection of microdeletion and microduplication syndromes with cancer predisposition by aCGH. *Genet Med*, 11(5):314–322.

Boone PM, Soens ZT, Campbell IM, Stankiewicz P, Cheung SW, Patel A, Beaudet AL, Plon SE, Shaw CA, McGuire AL, Lupski JR. (2013). Incidental copy-number variants identified by routine genome testing in a clinical population. *Genet Med*; 15(1):45-54.

Christenhusz G.M., Devriendt K., Peeters H., Van Esch H., Dierickx K. (2014). The communication of secondary variants: interviews with parents whose children have undergone array-CGH testing. *Clin Genet*; 86(3):207-16.

Comité consultatif national d’éthique. Contribution du Comité consultatif national d’éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019. Avis n° 129. Paris : CCNE, 2018.

Ivasilevitch, A., Charlier, P. (2018). Questions épistémologiques et éthiques sur les techniques appliquées au génome humain. *Ethics, Medicine and Public Health*, 6, 146-157.

Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. (2013) ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*;15:565– 574.

Kleiderman E., Knoppers B.M, Fernandez C.V, Boycott K.M, Ouellette G et al. (2014). Returning incidental findings from genetic research to children: views of parents of children affected by rare diseases. *Medethics*; 40(10):691-6

Lefebvre M., Sanlaville D., Marle N., Thauvin-Robinet C., Gautier E., et al. (2016). Genetic counselling difficulties and ethical implications of incidental findings from array-CGH: A 7-year national survey. *Clinical Genetics*, Wiley, 89 (5), pp.630-635.

Mitchell, S. D. (2002). Integrative pluralism. *Biology and Philosophy*, 17(1), 55-70.

Nguyen K, Putoux A, Busa T, Cordier MP, Sigaudy S, Till M, Chabrol B, Michel- Calemard L, Bernard R, Julia S, Malzac P, Labalme A, Missirian C, Edery P, Popovici C, Philip N, Sanlaville D. (2015). Incidental findings on array comparative genomic hybridization: detection of carrier females of dystrophinopathy without any family history. *Clin Genet.*; 87(5):488-91.

Ruphy, S. (2013). Pluralismes scientifiques: enjeux épistémiques et métaphysiques. Hermann.

Sanlaville, D. (2013). Problèmes éthiques soulevés par la démocratisation des analyses pangénomiques. *Laennec*, 61(4), 7-18.

Sarkar, S. (1998). *Genetics and reductionism*. Cambridge University Press.



REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

#2 / 2019

Génétique et liberté



REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

ISSN : 2650-5614