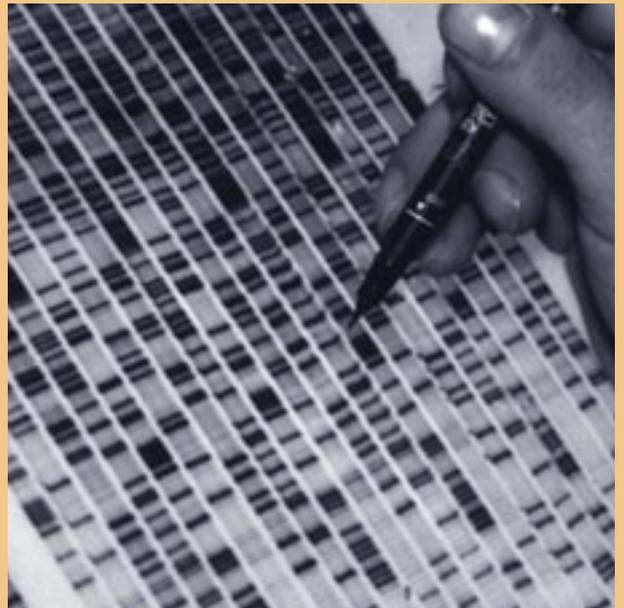


Espace *éthique*

la lettre

Hors série n° 2
Automne-hiver 2000

Les tests génétiques :



grandeur et servitude

Éditorial

Pr Emmanuel Hirsch p 1

Dossier : Les tests génétiques : grandeur et servitude

► LES ENJEUX

Les tests génétiques posent-ils problème ?
Groupe thématique Miramion *Éthique et génétique* p 3

Maladies génétiques et tests : quelques repères
Pr Marie-Louise Briard p 4

Génétique, politique et législation
Pr Jean-François Mattei p 6

Intérêt de la personne : l'objectif du test génétique
Pr Marie-Louise Briard p 7

► LES PRATIQUES

Le test génétique, moyen de confirmer
le diagnostic clinique
Dr Marc Jeanpierre p 10

Le test génétique, moyen de prévenir l'avenir ?
Dr Annie Nivelon-Chevallier p 11

Le test génétique : un acte clinico-biologique
Dr Delphine Héron p 13

Témoigner de l'expérience
d'un savoir et de la temporalité
Mariannick Caniou p 15

Un test génétique prédictif, pour quel objectif ?
Pr Marie-Louise Briard p 17

Maladies monogéniques : pouvoir prédictif
parfois limité du test génétique ?
Dr Josué Feingold p 22

Maladie relevant d'étiologies multiples :
pouvoir prédictif variable du test génétique
Drs Dominique Stoppa-Lyonnet
& Marion Gauthier-Villards p 23

Maladies multifactorielles : un pouvoir prédictif limité
Dr François Cornelis p 25

Renoncer à une naissance pour prévenir ?
Dr Martine Le Merrer p 26

Peut-on éviter de passer du statut de sujet
porteur à celui de personne malade ?
Dr Sylviane Olschwang p 29

Être ou ne plus être à risque
Dr Alexandra Dürr p 31

Le test génétique chez le sujet mineur
Dr Annie Nivelon-Chevallier p 32

► LES CONSÉQUENCES

Le test génétique, bouleversement
ou apaisement d'une vie
Marcello Gargiulo p 34

Dépistage génétique et médecine du travail
Drs Claude Michèle Poissonnet & Monique Véron p 36

Tests génétiques et assurances
Groupe thématique Miramion *Éthique et génétique* p 38

Une approche juridique
Hélène Gaumont-Prat p 39

Eugénisme : quelques repères
Pr Jean-Paul Thomas p 42

Les tests génétiques peuvent-ils
conduire à l'eugénisme ?
David Smadja p 45

Références législatives p 49

► ESPACE ÉTHIQUE

Espace éthique : au service des valeurs de l'hôpital
Emmanuel Hirsch p 53

Liste des publications de l'Espace éthique p 55

Allo-Gènes : informer, aider, orienter p 57

Directeur de la publication :
Emmanuel Hirsch

Rédaction :
Marie-Louise Briard, Emmanuelle Fardel,
Paulette Ferlender, Emmanuel Hirsch.

Ce numéro hors série de la lettre de l'Espace éthique
a été réalisé avec ALLO-GÈNES

Espace éthique
Centre hospitalier universitaire Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris CEDEX 10
E-mail : espace.ethique@sls.ap-hop-paris.fr
Téléphone : 01 44 84 17 57
Télécopie : 01 44 84 17 58

Conception : E. Fardel, Espace éthique
Réalisation : Perroquet bleu/Rouen
Impression : Maulde & Renou/Paris
ISSN 1288-5525

© Les articles et graphismes de la lettre de l'Espace
éthique sont la propriété exclusive de l'Espace éthique.

Préserver nos capacités de prudence et de sens démocratique



Nous voilà confrontés à l'extrême ambivalence de situations qui justifient l'élaboration d'un corps de référence dont il n'est pas toujours aisé de définir les principes. À titre d'exemple, force est de reconnaître que le diagnostic préimplantatoire permet à un couple de poursuivre un projet parental alors qu'un antécédent dramatique aurait pu le dissuader définitivement de procréer. Il conviendrait de se demander selon quelles valeurs et quelles significations attribuées à notre représentation de la vie en société, nous privilégions une attitude plutôt qu'une autre. Nous devons éviter toute simplification et toute systématisation.

La pratique médicale se distingue de la procédure scientifique en ce qu'elle témoigne de son attention au cas particulier, à la personne dans sa singularité. Les logiques de l'utilitarisme ambiant et de la performance technique, peuvent contribuer à modifier nos repères et nous inciter à des pratiques contraires aux fondements des droits de l'homme et donc de la démocratie.

L'acceptabilité sociale de certaines pratiques doit être évaluée avec pondération, faute de quoi des résistances profondes risquent de nourrir une défiance et une hostilité qui affecteraient l'intérêt même de procédures justifiées, pour autant qu'elles soient encadrées par des règles extrêmement précises. À vouloir éviter tout risque inhérent à l'existence, on suscite des logiques qui aseptisent les modalités d'expression de nos responsabilités morales et contribuent à l'émergence d'un hygiénisme social, voire d'un eugénisme imparable. La place de la personne atteinte de handicap au sein de notre société, se trouve ainsi contestée par des mentalités qui prétendent pouvoir expurger notre humanité de toute anomalie détectable. En vertu d'une conception absolue d'un idéal de perfection génétique ou de conformité, tout ce qui relève de l'imperfection et plus encore d'une vulnérabilité estimée inacceptable, serait, de fait, révoqué.

L'homme peut aspirer à un gain d'humanité en se confrontant aux situations qui l'exposent à la fois à ses limites et aux facultés qu'il trouve en lui de les dépasser. Il ne s'agit pas d'être tolérant, mais de reconnaître ce en quoi s'exprime et se qualifie notre humanité, dans sa diversité, sa complexité, ses différences comme ses difficultés.

La prédictivité induit les questions relatives à nos capacités de maîtrise possible ou virtuelle du vivant. Comment anticiper le sens d'une décision de vie et plus encore de mort ? De quelle conception de l'existence une telle initiative relève-t-elle ? Dès lors que nous sommes en capacité de détenir un savoir relatif au devenir d'une personne, comment envisager le statut de cette connaissance et le sens de la responsabilité qui en procède ? Qui est fondé à exploiter cette information probabiliste ? Au nom de quel intérêt ? Selon quelle argumentation instruire la délibération qu'elle justifie ?

Du point de vue de la notion même d'identité de la personne, la vulnérabilité aux protocoles de tests devrait produire un dispositif de protections intangibles et inaliénables. Il y va du respect de la sphère privée.

Une personne peut souhaiter ne pas être assujettie à son statut génétique. Le droit de ne pas compromettre son devenir par une soumission inexorable à l'annonce d'un pronostic péjoratif, doit être reconnu et préservé. Les conséquences personnelles et sociales de la divulgation d'informations relevant du secret et de l'intimité, s'avèrent d'une portée majeure sur le destin individuel et social de la personne. Rien ne devrait permettre d'enfreindre la limitation de toute tentative d'annexion et d'ex-

exploitation d'un savoir profondément personnel, y compris lorsque les exigences de connaissance peuvent concerner des proches. Là encore, nos approches doivent être soucieuses de situations humaines complexes, même si la prise en compte d'intérêts supérieurs peut légitimement solliciter une attention particulière.

Ces mutations techniques et plus encore conceptuelles, nous condamnent à la nécessité de devoir défendre et donc de préserver les valeurs inconditionnelles dont relèvent nos conceptions de l'idée d'humanité.

Cela dit, dès lors que de nouveaux concepts pratiques se substituent à des notions qu'elles révoquent, on peut craindre le cumul de dérives, voire de transgressions successives qui modifieront radicalement nos références. Les rigueurs de la sélection génétique produiront des normes qu'il sera difficile de contrer, de telle sorte que s'amenuiseront nécessairement les facultés de résistance et que des jugements impérieux régiront des choix qui relèveront de logiques strictement scientifiques. Il sera de plus en plus délicat de soutenir les positions visant à préserver le droit à l'existence de personnes suspectées de porter des anomalies génétiques et donc d'occasionner des souffrances et des coûts sociaux qui apparaîtront inconciliables avec les mentalités dès lors admises.

En fait, comment maîtriser un pouvoir qui semble trop souvent insensible à la prise en compte d'obligations morales de nature à le pondérer, à le modérer, si ce n'est à le contrôler ? Doit-on se résoudre à envisager une morale de la génétique ? Si oui, quelle sera la conséquence d'une telle option ?

Notre présent comme les conditions de notre devenir sont donc directement en cause. C'est ce qui justifie des débats argumentés et démocratiques susceptibles de déterminer les modalités futures d'une vie sociale encore possible et juste.

Pour ma part, j'attends des soignants qu'ils puissent produire un cadre de nature à favoriser les aspects recevables des évolutions que permettent d'envisager les avancées en médecine prédictive. Il leur faudrait, dès lors, s'investir résolument dans un travail de réflexion prospective et de transmission des principes qu'il leur paraîtrait indispensable de partager avec le corps social.

Les techniques fascinent et fragilisent. Il nous appartient d'inventer les dispositifs qui éviteront d'en pervertir les finalités. Tout cela n'est guère évident, dès lors que de multiples enjeux, notamment d'ordre économique, constituent des pressions difficilement compatibles avec l'exercice d'un jugement critique. Comment concevoir un pouvoir de la mesure et de la retenue ?

Pour le dire plus explicitement, sommes-nous encore capables de prudence et de sens démocratique, ne serait-ce que pour nous prémunir des menaces de discriminations génétiques ?

Emmanuel Hirsch

Directeur de l'Espace éthique de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris,
professeur d'éthique médicale à la Faculté de médecine Paris-Sud.

Les tests génétiques posent-ils problème ?



GRUPE
THÉMATIQUE
MIRAMION ÉTHIQUE
ET GÉNÉTIQUE,
ESPACE ÉTHIQUE*.

Une démarche continue

Les connaissances nouvelles acquises avec les recherches menées en génétique, ont profondément modifié la pratique médicale en ouvrant la voie à la réalisation des tests génétiques.

Examen des caractéristiques génétiques d'une personne dans le Code de la santé publique (Art. L. 145-15 introduit par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994), étude génétique des caractéristiques d'une personne dans le Code civil (Art. 16-10 introduit par la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994) : les tests génétiques correspondent à la recherche d'une particularité génétique, ce qui peut avoir des conséquences pour l'avenir de la personne se soumettant à l'examen ou pour celui de sa descendance.

Quelques mois après la parution des lois dites de bioéthique, le législateur complète l'article L. 145-15 par l'article L. 145-15-1 du Code de la santé publique (loi n° 95-116 du 4 février 1995) qui spécifie qu'un « *décret en Conseil d'État fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées dans l'intérêt des patients la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.* »

L'encadrement par la loi d'un examen médical et les nombreuses réunions médicales organisées au sujet des tests génétiques dans les toutes dernières années, constituent autant de preuves qui attestent du fait que l'utilisation des tests génétiques en pratique médicale est d'une essence particulière.

Dès avril 1995, le 11^e séminaire de génétique clinique de l'hôpital Necker-Enfants Malades leur est consacré : *Progrès récents en génétique médicale : quel intérêt pour*

les patients ? Le 30 octobre 1995, le Comité consultatif national d'éthique émet son avis n° 46 « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention ». Une réunion de la Cellule de réflexion de l'Espace éthique traite de la médecine prédictive le 20 février 1997. Le Conseil national de l'ordre des médecins rédige le rapport *Déontologie médicale et diagnostic génétique*, rendu public le 18 août 1997. Lors de la 3^e Journée annuelle Miramion consacrée le 3 juin 1999 à : *Pratiques hospitalières et lois de bioéthique*¹, le thème *Les tests génétiques : un encadrement législatif aussi rigoureux que pour le diagnostic prénatal*, a fait l'objet d'une communication.

Malgré toutes les données disponibles, le groupe thématique Miramion *Éthique et génétique* de l'Espace éthique — crée en 1998 — décide de consacrer pendant 18 mois ses premiers travaux aux tests génétiques et organise un séminaire le 11 mai 2000 à l'IFSI Bichat - Claude-Bernard : *Les tests génétiques : grandeur et servitude*.

Ce numéro hors série de la *Lettre de l'Espace éthique* — réalisé sous la direction du Pr Marie-Louise Briard, en partenariat avec Allo-Gènes — reprend les interventions présentées dans le cadre de cette rencontre. Il a été enrichi par différentes contributions relatives aux tests génétiques chez l'enfant mineur, aux intérêts et risques du dépistage génétique dans le monde du travail (synthèse du séminaire de réflexion organisé les 30 et 31 mars 2000 par le service de médecine du travail du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP), aux questions relatives aux assurances et enfin aux aspects juridiques de ces pratiques.

Alors que se tenait le séminaire du 11 mai 2000, le décret annoncé dans l'article L. 145-15-1 n'était pas encore paru, plus de 5 ans après le vote de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994.

Encadrer une pratique

Le décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 tant attendu est enfin publié. Ce décret précise, comme prévu (cf. Références législatives, p.50), les modalités d'un encadrement pour les tests génétiques, assez comparable à celui du diagnostic prénatal :

- consultation médicale de conseil génétique avant le test, pour donner les informations préalables nécessaires au choix éclairé ; une consultation individuelle apparaît devoir être préférée à une consultation familiale pour respecter l'autonomie de chacun ;
- délivrance d'une attestation par le médecin consulté et recueil du consentement par écrit (déjà nécessaire par la loi) conservés dans le dossier de la personne concernée et envoyés au laboratoire effectuant l'étude génétique ;
- rendu du résultat par le médecin prescripteur, exclusivement à la personne concernée ;
- agrément des personnes réalisant les tests génétiques et autorisation des laboratoires ;
- création d'une commission spécifique (ou autre section de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (CNMBRDP) ;
- conservation de tous les documents dans des conditions garantissant la confidentialité.

Ce décret, ainsi que les articles de lois ayant trait aux tests génétiques, figurent dans leur intégralité en fin de cette publication.

La prescription et la réalisation d'un test génétique peuvent avoir un objectif triple :

- confirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez une personne symptomatique ;
- améliorer le conseil génétique en précisant le statut des personnes à risque, en définissant mieux la probabilité pour un enfant à naître (ou déjà né) d'être atteint et en permettant la réalisation d'un diagnostic prénatal ;

• affirmer si un sujet asymptomatique, mais exposé à développer une maladie, est porteur d'un gène muté avant que n'apparaissent les premiers signes ou n'en est pas porteur.

Dans le premier cas, le test génétique peut apparaître comme le simple moyen de porter avec certitude un diagnostic évoqué sur la clinique, et être assimilé à tout type d'examen biologique.

Dans le second cas, il améliore le conseil génétique et permet de plus en plus souvent de proposer un diagnostic prénatal.

Dans le dernier cas, il devient possible pour une personne à risque de connaître son avenir, ce qui devrait permettre d'intervenir sur une destinée programmée. En réalité, si une anomalie génétique est retrouvée chez une personne symptomatique — comme chez une personne asymptomatique — il n'est pas toujours facile d'en

apprécier les conséquences réelles, actuelles et à venir, en raison de la variabilité d'expression des maladies génétiques. Cependant, préciser un génotype ne permet pas habituellement de prévoir le phénotype, c'est-à-dire de connaître l'évolution exacte de la personne qui se soumet à un test génétique ou de l'enfant à naître chez lequel on réalise un examen pendant sa vie intra-utérine.

Le médecin qui prescrit un test génétique et la personne qui en bénéficie, doivent être conscients des avantages et des inconvénients de cette recherche : elle présente, dans bien des cas, un intérêt limité. Qu'en est-il des conditions d'accès au test et de l'annonce des résultats. Entre droit de savoir et devoir de savoir, où se situent les limites ? Ces pratiques peuvent également affecter les libertés individuelles et conduire à des discriminations, que ce soit dans le

domaine de l'emploi ou dans l'accès aux assurances.

D'où l'importance de contribuer aux réflexions nécessaires, dans un contexte à de point sensible et incertain. ■

** Membres du groupe :*

*Pr Marie-Louise Briard,
Pr Alexis Brice, Dr François Cornelis,
Dr Josué Feingold, Marcella Gargiulo,
Pr Hélène Gaumont-Prat,
Dr Delphine Héron,
Dr Marc Jeanpierre, Dr Agnès Lordier-Brault, Pr Arnold Munnich,
Dr Annie Nivelon-Chevallier,
Valérie Raclin et
Dr Dominique Stoppa-Lyonnet.*

1. Pratiques hospitalières et lois de bioéthique. Perspectives de révisions des lois du 29 juillet 1994, Paris, Doin/AP-HP, 1999.

Maladies génétiques et tests : quelques repères

Pr^e MARIE-LOUISE
BRIARD,

Généticienne clinicienne, département de génétique médicale, hôpital Necker - Enfants Malades, AP-HP, directrice scientifique d'Allo-Gènes.

Quatre catégories de maladies génétiques

La détermination du risque génétique, l'utilisation des tests génétiques dépendent du mode de transmission génétique de la maladie. Il est actuellement classique de considérer quatre grands groupes de maladies génétiques.

• Les maladies par aberration chromosomique sont dues à une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes. Dans quelques cas, elles peuvent être familiales quand l'un des parents est porteur d'une anomalie de structure équilibrée.

• Les maladies monogéniques sont liées à une altération de l'ADN nucléaire : un seul gène délétère à l'état hétérozygote ou homozygote est la cause de la maladie. Ces maladies se transmettent selon les lois de Mendel ; il s'agit des maladies héréditaires ou mendéliennes classiques. Elles peuvent être dominantes ou récessives, autosomiques ou liées au chromosome X. Dans ces maladies, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable. Cette variabilité du phénotype peut être due à des gènes modificateurs et/ou à des facteurs de milieu.

• Les maladies multifactorielles sont sous la dépendance de facteurs génétiques et de milieu. La composante génétique est dite, de ce fait, polygénique ; chaque gène a théoriquement un petit effet sur la susceptibilité à la maladie. Cependant, la situation est plus complexe :

- une même maladie, par exemple le cancer du sein ou la démence d'Alzheimer, peut être monofactorielle dans un petit nombre de cas (5 à 10 % des cas) mais est multifactorielle dans la majorité ;

- parmi les maladies multifactorielles, l'importance de la composante polygénique (c'est-à-dire le poids des facteurs génétiques) peut être plus ou moins importante : elle est vraisemblablement faible dans les formes multifactorielles du cancer du sein et vraisemblablement élevée dans le diabète insulino dépendant ;
- la composante polygénique peut, dans certaines maladies, être oligogénique avec un gène qui a un effet majeur : c'est le cas, par exemple, de la spondylarthrite ankylosante dans laquelle le gène HLA-B27 joue un rôle important. Dans d'autres maladies multifactorielles, le nombre de gènes impliqués est vraisemblablement grand ; c'est le cas des maladies psychiatriques, de l'hypertension artérielle.
- Certaines maladies mitochondriales peuvent être dues à l'altération de l'ADN mitochondrial. Elles ne peuvent être transmises que par la mère. En effet, les mitochondries sont situées dans le cytoplasme présent uniquement dans l'ovule et non dans les spermatozoïdes.

L'hétérogénéité des maladies génétiques

De nombreuses maladies génétiques sont étiologiquement hétérogènes.

Les maladies monogéniques : un grand nombre peut être dû à des mutations délétères situées à des locus différents. On connaît, par exemple, plus d'une dizaine de locus impliqués dans les dégénérescences de la rétine associées à une surdité (syndrome de Usher). Deux gènes différents sont à l'origine de la sclérose tubéreuse de Bourneville ou de l'ostéogénèse imparfaite.

Un certain nombre de maladies multifactorielles sont également hétérogènes : en effet, il existe des formes mendéliennes de la maladie à côté des formes multifactorielles qui sont majoritaires. Le cancer du sein ou du côlon constitue des exemples.

La plupart des maladies dites mitochondriales ne sont pas dues à une altération de l'ADN mitochondrial, mais   une altération de l'ADN nucléaire. Leur mode de transmission peut être soit maternel soit mendélien.

Les tests génétiques

Ils ont pour but d'indiquer si le génotype de l'individu est pathologique en cas de maladies monogéniques ou lié à une aberration chromosomique, si le sujet a des gènes de susceptibilité en cas de maladie multifactorielle. Les tests génétiques s'avèrent être des examens diagnostiques pour certaines maladies monofactorielles ou pour les aberrations chromosomiques. Ils permettent de confirmer ou d'affirmer un diagnostic évoqué cliniquement chez un sujet malade.

Le génotype de l'individu peut être déterminé par une étude directe du matériel génétique (recherche des altérations d'un gène spécifique ou étude d'un polymorphisme intra ou extra génique, mais aussi caryotype) ou indirecte par l'étude du produit de g ne ou d'une anomalie métabolique. ■

L'Espace  thique sur le site www.espace-ethique.org

L'Espace  thique et l'Institut  thique et soins hospitaliers
proposeront sur le site internet de l'AP-HP :

- Le programme actualisé de l'année universitaire 2000-2001 : enseignements, formations, recherches, conférences exceptionnelles.
- Les textes de synthèse de certains séminaires et conférences.
- Des données actualisées et les références relatives à l'éthique hospitalière.
- La synthèse des recherches menées dans le cadre des diplômes universitaires de l'Institut  thique et soins hospitaliers.
- L'actualité du Cercle des diplômés de l'Espace  thique.
- La présentation des activités des groupes hospitaliers d'éthique de l'AP-HP.

Informations :

Paulette Ferlender : paulette.ferlender@sls.ap-hop-paris.fr

Génétique, politique et législation

PR JEAN-FRANÇOIS
MATTEI

*Professeur de génétique médicale,
membre de l'Académie nationale de
médecine, député des Bouches-du-Rhône.*

Éclairer les définitions

Parmi les nombreux problèmes que doit affronter notre société dans ces temps de révolution scientifique, celui des tests génétiques est probablement l'un de ceux qui mettent le plus l'esprit dans l'inconfort d'une solution apparemment impossible.

Tous les éléments sont réunis pour souligner les conflits, les contradictions et donc la difficulté de tracer de nouvelles frontières à notre humanité. On peut interroger la médecine, la santé publique et la société pour tenter de mesurer l'ampleur de la tâche du législateur. L'exercice pratique de la médecine soulève un premier ensemble de difficultés.

La première, et non des moindres, est de savoir exactement de quoi on parle, non seulement en pratiquant la médecine, mais aussi en écrivant le droit !

Il y a tout d'abord le simple problème de définition. Chacun peut comprendre ce que sont les analyses génétiques, *stricto sensu*, c'est-à-dire celles qui portent sur le patrimoine génétique véhiculé par la molécule d'ADN. Il s'agit bien de l'analyse des gènes et, à condition d'éviter la référence aux techniques, tant il est vrai qu'elles évoluent très vite, médecins et législateurs peuvent s'entendre.

Pourtant, apparaît assez vite une première distinction subtile entre les tests qui vont avoir pour effet de déterminer tel ou tel caractère normal ou pathologique de la personne et dont chacun comprend l'intérêt médical, et les tests qui vont porter sur des caractéristiques individuelles relevant de l'identification de la personne quel que soit son état de santé. Dans cette deuxième situation, on parle d'em-

preintes génétiques. Le terme est évidemment controversé, mais de fait il s'agit bien de tests génétiques ayant pour effets d'analyser des caractères génétiques. Les médecins ont bien conscience de ce qu'ils sous-entendent par telle ou telle expression.

Il en va tout autrement du législateur qui, confronté aux exigences du droit et de son utilisation par la justice dans des circonstances éminemment différentes, ne peut se satisfaire de sous-entendus et doit d'abord poser de strictes définitions. Le problème se complique encore, dès lors que, par exemple, l'analyse du gène de la bêta globine étant un test génétique, comment comprendre alors l'électrophorèse de l'hémoglobine qui permet les mêmes résultats en pratique pour le sujet concerné ?

Autrement dit, l'analyse des protéines peut-elle être, selon les cas, considérée comme une analyse génétique, puisque les conséquences sont du même ordre au regard de la discrimination et de la sélection des personnes ?

Je ne suis pas sûr de disposer des bonnes réponses. Il faudra du temps pour clarifier les choses. Néanmoins, la parfaite cohérence sémantique des textes de référence ne me paraît pas évidente.

Enjeux individuels et collectifs

Deuxième difficulté en terme de médecine individuelle, le secret médical se trouve confronté à une situation pour le moins inédite.

La génétique est par définition une discipline qui ne peut concerner le seul individu puisque notre patrimoine génétique est commun et cela d'autant plus que les liens de parentés sont étroits. Qu'une personne exige le secret de l'analyse qui la concerne est parfaitement légitime. Le respect de cette volonté s'impose. Pourtant, si le résultat permet de soupçonner que d'autres membres de la famille sont également atteints ou porteurs, faut-il les laisser sans assistance ?

Telle apparaît toute la difficulté du conseil génétique dont on constate qu'il exige parfois, à côté des connaissances biologiques et cliniques, des vertus psychologiques et diplomatiques.

Effectivement, les tests génétiques rappellent à chacun, que pour être singulier il fait néanmoins partie d'un groupe ! Je ne suis pas certain que les citoyens et les médecins aient clairement perçu la nature des enjeux, entre individualisme et solidarité.

La troisième difficulté résulte directement de la précédente. Elle concerne l'utilisation conjointe de la génétique et de la santé publique. Chacun peut comprendre les stratégies de santé publique, lorsqu'il s'agit de prévention ou de dépistage précoce permettant des thérapies curatives. Qu'en est-il, lorsqu'il s'agit de conduites dont les effets sont d'abord l'élimination, la sélection, voire la discrimination ?

Avant même que ces problèmes ne soient sous les feux de l'actualité, la génétique des populations nous avait permis d'acquérir des connaissances sur telle communauté juive et la maladie de Tay Sachs, sur la thalassémie et les populations méditerranéennes, pour ne citer que deux exemples. Est-il fondé, et alors dans quel but, de s'engager dans le dépistage de masse des populations définies, sans avoir par avance clairement défini les attitudes pratiques ainsi que les conséquences individuelles et collectives ?

La préoccupation philosophique n'est pas absente du débat. On le comprendra aisément en réalisant que les tests génétiques ont renouvelé le sempiternel débat entre l'inné et l'acquis. Ils ont déplacé l'opinion vers une sorte de généticisme excessif contre lequel il faut s'élever avec force. Je ne veux pas approfondir ici cet aspect qui ressort moins du législatif que les d'autres considérations. Pourtant, le législateur doit veiller à ce que chacun puisse assumer pleinement la conduite de sa vie sans se trou-

ver enfermé dans les mailles du filet d'ADN.

Entre déterminisme et liberté, nous convenons du fait que la liberté fonde l'humanité. Dès lors, chacun a le droit de ne pas dépendre de la maladie putative avant même de développer, un jour peut-être, une pathologie. Le poids de la biologie révélée et des mots pour le dire au regard de l'avenir de chacun, constitue probablement un des aspects majeurs et difficiles à cerner, qu'il convient de prendre en compte. Il s'agit, du reste, d'un des soucis que j'éprouve dans l'accès du malade, par ailleurs justifié, à l'intégralité de son dossier. On peut également douter du fait que tous les médecins en situation de manipuler de telles données, aient réellement conscience de la gravité d'une semblable menace sans traduction immédiate. Un mot intempêtif peut faire basculer le cours d'une existence !

Se prémunir des discriminations

Enfin, la préoccupation plus immédiatement politique concerne la sauvegarde des Droits de l'Homme, face à l'utilisation par notre société des tests génétiques dans certains domaines. Qu'il s'agisse d'assurances, d'embauches ou de prêts, il est tentant et parfois logique — économiquement parlant — d'utiliser les tests génétiques pour évaluer un risque, améliorer un rendement ou apporter une garantie.

Interdire l'utilisation des tests génétiques à toute pratique non médicale me paraît donc une première mesure conservatoire indispensable. La dignité de l'Homme ne dépend évidemment pas de ses gènes. Toute discrimination ou sélection génétique doit être condamnée sans faiblesse. Pour autant je ne suis pas certain qu'à terme cette interdiction soit suffisante. Même si l'État interdit, com-

ment les individus bien portants — génétiquement parlant — ne chercheraient-ils pas pour autant à profiter de leur avantage en se regroupant au terme d'un mécanisme simple de contre-sélection ? Au nom de la liberté de chacun à prétendre à l'égalité des chances, pourra-t-on priver certains de la faculté de s'organiser selon leur volonté ?

Finalement, je trouve assez fabuleux de constater que plus l'homme essaie de se singulariser, de revendiquer sa liberté et sa responsabilité, plus il se trouve face à l'autre qui s'impose avec force dans une même humanité. La génétique médicale constitue ainsi une excellente introduction à la philosophie politique, en rappelant que personne ne peut vivre seul en ignorant son prochain et qu'il ne peut y avoir de bonheur égoïste. Il s'agit, en somme, d'une simple affaire de conscience, mais combien difficile à traduire en termes législatifs et dans la pratique ! ■

Intérêt de la personne : l'objectif du test génétique

PR^È MARIE-LOUISE BRIARD

*Généticienne clinicienne,
département de génétique médicale,
hôpital Necker - Enfants Malades,
AP-HP directrice scientifique
d'Allo-Gènes.*

Usages du savoir

Droit de savoir ou de ne pas savoir. Droit à l'information. Droit des futurs parents vis-à-vis d'un enfant à naître. Droit des apparentés à risque (ou supposés) en raison de l'atteinte d'une personne de la famille. Après une grande ignorance sur les maladies génétiques, les

nouvelles connaissances en génétique, relayées par les médias, conduisent à penser qu'il est devenu possible de tout savoir, de tout comprendre, de tout prévenir et de tout éviter, même le pire. Peu à peu a été acquise la conviction que l'on allait pouvoir maîtriser son avenir. Mais le savoir a-t-il véritablement donné un tel pouvoir ?

Les bienfaits réels à attendre des tests génétiques doivent être analysés tant sur les plans individuel et familial que collectif.

En 1995, le législateur oriente de façon très précise la pratique du test génétique à des fins médicales par l'article L. 145-15-1. Il ne peut être réalisé que « *dans l'intérêt des*

patients ». Cet intérêt ne peut être limité à celui de la personne malade. Il concerne aussi la personne asymptomatique mais à risque de développer la maladie en raison d'antécédent et l'enfant à risque qui n'est pas né ou n'a pas été encore conçu. L'intérêt du patient s'étend donc à sa famille. Cependant, le poids du destin biologique peut être lourd à porter pour le malade et ses apparentés.

La société s'est penchée sur les aspects éthiques de la réalisation des tests génétiques, en les encadrant par la loi. Faute d'avoir dégagé les moyens financiers nécessaires, elle n'a pas rendu accessibles ces tests à toute personne présentant un risque qui le



souhaite, même si sa demande est justifiée. Les instances publiques peuvent également être tentées d'utiliser les tests pour mener une action de santé publique, proposant, voire recommandant le dépistage des personnes porteuses de gène(s) muté(s) parmi celles qui n'ont aucun antécédent. Les raisons en sont diverses mais relèvent parfois davantage de l'intérêt de la collectivité que de l'intérêt direct de la personne.

Une société peut-elle n'intervenir que selon des critères économiques ?

Prédisposition et susceptibilité

La technologie ouvre la voie aux possibilités de réaliser des tests génétiques pour des maladies de plus en plus nombreuses. Il devient désormais possible qu'une personne puisse connaître son statut génétique ou celui de son enfant né ou à naître, tout du moins pour certaines pathologies. Mais cette connaissance est-elle bénéfique ? Ne s'avère-t-elle pas parfois inutile, sans intérêt, voire pernicieuse ? À titre personnel, que représente l'intérêt de se savoir exposé à développer une maladie rare monogénique liée à l'altération d'un seul gène, ou une maladie plus fréquente mais d'étiologie plus complexe, qui dépend à la fois de facteurs d'environnement et de plusieurs gènes.

Le concept de médecine prédictive a été créé pour les maladies multifactorielles (comme les maladies cardio-vasculaires, le diabète sucré, les cancers, les maladies rhumatismales, l'obésité, les troubles psychiatriques). En raison de l'interaction de nombreux facteurs, retrouver l'altération d'un gène ou même de plusieurs, n'augmente que faiblement la probabilité de survenue de la maladie et ne permet nullement de la prédire avec certitude.

Il ne s'agit donc pas d'une médecine prédictive mais d'une médecine

probabiliste. Le test génétique réalisé n'est alors qu'un test de susceptibilité à développer une maladie.

Tout autre est la situation d'une personne qui, en raison d'antécédents familiaux, est exposée avec une probabilité plus ou moins grande à développer une maladie monogénique, probabilité qui dépend à la fois du mode de transmission de la maladie et du lien de parenté de la personne à risque avec le malade. Identifier chez une personne à risque l'altération du gène en cause, ne permet seulement que d'affirmer qu'elle pourra développer la maladie, sans pour autant être en mesure de préciser à quel âge (certaines maladies ayant

des manifestations plus ou moins tardives), comment (en raison de l'expression variable), ni même si elle apparaîtra (quand la pénétrance du gène est incomplète).

Ce test réalisé chez une personne asymptomatique mais à risque, est habituellement qualifié de test présymptomatique. En fait, si cette dénomination est tout à fait appropriée pour un test réalisé chez une personne qui s'avère porteuse du gène altéré et donc exposée à développer la maladie, elle ne l'est pas quand la personne n'est pas reconnue porteuse.

Quant au test de prédisposition, il se situe entre le test présymptomatique et le test de susceptibilité. Il

L'information du patient au quotidien

Poursuivant son implication dans ce domaine très actuel de l'éthique du soin, l'Espace éthique propose dans le cadre de l'année universitaire 2000-2001 plusieurs colloques. Renseignements et inscriptions : Espace éthique, tél. 01 44 84 17 57.

• Annoncer le handicap en postnatal : pour une image restaurée de l'enfant

Avec la Mission Handicapés de l'AP-HP

30 NOVEMBRE 2000, 9H-17H.

LIEU : FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD, HÔPITAL BICÊTRE.
CODE GIPSIE : 0002988601

• Droits, responsabilités hospitalières et soignantes Juridiciarisation des pratiques : quelles nouvelles responsabilités ?

1^{er} FÉVRIER 2001, 9H-17H.

LIEU : ESPACE ÉTHIQUE.
CODE GIPSIE : 0002987600

• Pratiques de la relation et prise en charge à l'hôpital au quotidien

En partenariat avec la Fondation de l'Avenir

1^{er} MARS 2001.
LIEU : ESPACE ÉTHIQUE, 9H-17H
CODE GIPSIE : 0003007501

• Quatrième Journée d'éthique des cadres hospitaliers Droits de la personne malade : nouveaux droits, nouveaux devoirs

26 AVRIL 2001, 9H-17H.

LIEU : INSTITUT DE FORMATION DES CADRES DE SANTÉ, GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE.
RENSEIGNEMENTS, INSCRIPTIONS :
TÉL. 01 42 16 07 80.
CODE GIPSIE : 0003009601

• Quatrième Journée annuelle de l'Espace éthique Usagers de l'hôpital et professionnels : pour une nouvelle éthique de la relation

14 JUIN 2001, 9H-17H.

LIEU : INSTITUT DE FORMATION DES CADRES DE SANTÉ, GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE.
RENSEIGNEMENTS, INSCRIPTIONS :
TÉL. 01 44 84 17 57.
CODE GIPSIE : 0002988601

concerne les maladies qui relèvent de plusieurs origines, dont l'action d'un gène majeur. Dans certaines familles seulement, l'altération de ce gène entraîne une affection qui semble se transmettre comme une maladie monogénique à pénétrance plus ou moins complète (cancer du sein, cancer du côlon, diabète insulino-dépendant, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique, par exemple). Être porteur de l'altération de ce gène, prédispose à développer la maladie avec une probabilité plus ou moins élevée.

L'intérêt du test génétique est donc variable selon le type de la maladie. Toute personne qui se soumet à un test génétique doit être informée clairement des conséquences à attendre d'un résultat "positif", avant même sa réalisation.

Statuts personnels et conséquences spécifiques

Démontrer que la symptomatologie présentée par un patient est en rapport avec une affection d'origine génétique, c'est conférer une nouvelle dimension à la maladie. C'est aussi nommer le mal avec certitude, mal qui apparaît à la fois comme inéluctable car inscrit dans les gènes, mais aussi comme pouvant être vaincu avec les acquisitions de la recherche. Trouver un test "positif" chez une personne asymptomatique, c'est la faire passer du statut de sujet à risque à celui de sujet porteur, d'une incertitude à une certitude. Mais cette certitude n'a pas la même signification selon la maladie et selon son mode de transmission.

Pour certaines personnes, un test positif signifie que les premiers signes de la maladie apparaîtront dans un laps de temps imprévisible et que leurs enfants peuvent être à leur tour porteurs de ce gène altéré. Il convient de pouvoir gérer cette certitude personnelle et cette incertitude familiale au moment de l'annonce du résultat et par la suite.

Une aide et un soutien s'avèrent nécessaires avant la réalisation du test pour anticiper ses résultats.

Ayant déjà des enfants, la personne porteuse d'une anomalie génétique souhaite souvent être rassurée concernant leur avenir. Elle peut demander qu'un test soit réalisé chez ses descendants, même s'ils sont mineurs, afin de savoir s'ils ont ou non le même statut. Sans enfant, et si elle en souhaite, en cas de grossesse cette femme sera confrontée à plusieurs décisions : recourir ou non à un diagnostic prénatal, faire naître ou non un enfant exposé à développer la maladie, donc interrompre ou non une grossesse.

Après être passée du statut de sujet à risque à celui de sujet porteur, la personne qui a recouru à un test présymptomatique constatera à un moment donné les premiers signes de la maladie. De manière imprévisible elle passera au statut de malade. En l'absence de thérapeutique, elle aura à vivre une situation nouvelle, douloureuse, entraînant un bouleversement dans sa vie quotidienne.

Pour d'autres personnes, le fait d'être porteur d'un gène muté n'occasionne aucune conséquence à titre individuel, ce qui peut ne pas être le cas pour leurs enfants nés ou à naître. Se posera donc à elles la question de réaliser ou non un diagnostic prénatal, de réclamer ou non un test génétique pour un enfant mineur.

Objectifs visés

Quand le test génétique est réalisé à des fins médicales, les réflexions éthiques peuvent relever de trois grandes orientations. Elles ont trait à l'examen lui-même, à son pouvoir prédictif réel et à la prévention qui peut en découler.

- Le test génétique n'est pas un examen comme les autres.

Qu'il soit le moyen de confirmer un diagnostic clinique ou de tenter de prévoir l'avenir, il ne se résume pas à un simple examen de labo-

atoire. Il constitue un acte clinico-biologique. Pour le candidat au test qui a le droit de savoir ou de ne pas savoir, de connaître son statut génétique ou de l'ignorer, le facteur temps représente un élément capital pour la prise de décision.

- Quel est le pouvoir prédictif d'un test génétique ?

Quel objectif vise la réalisation d'un test génétique prédictif ? Tous les tests génétiques ont-ils le même pouvoir prédictif ? Est-il réel pour les maladies monogéniques ? Variable pour les maladies relevant d'étiologies diverses, il apparaît très limité pour les maladies multifactorielles.

- Prédire pour prévenir ?

Cet objectif justifie à lui seul la réalisation du test génétique. Mais en pratique, les bénéfices à en attendre apparaissent des plus limités. Ne pas laisser naître un enfant pour prévenir la maladie à laquelle il est exposé est souvent la seule orientation possible avant la naissance. Pour de rares maladies, on dispose de moyens qui permettent d'éviter à une personne de passer du statut de sujet porteur à celui de personne malade. En l'absence de moyens efficaces contre la maladie, le seul objectif du test est de savoir si une personne est réellement menacée par un risque.

Hormis des motifs médicaux limités, c'est surtout la quête d'une connaissance de son avenir qui peut inciter chacun de nous à réclamer des tests dès lors que les laboratoires de biotechnologie les mettent sur le marché en nombre de plus en plus grand. Force est de constater que le revers de la diffusion de ces tests et donc son caractère inacceptable nous renvoie aux discriminations génétiques désormais possibles dans le monde du travail comme pour les assurances. Actuellement, le pouvoir prédictif des tests s'avère restreint. Mais qu'en sera-t-il dans l'avenir ? ■



Le test génétique, moyen de confirmer le diagnostic clinique ?

D^R MARC
JEANPIERRE

Généticien, laboratoire de biochimie et de génétique moléculaire, groupe hospitalier Cochon - Tarnier - Saint-Vincent-de-Paul - La Roche-Guyon, AP-HP.

L'analyse de l'ADN permet de mettre en évidence la ou les mutations responsables d'une maladie. Cet examen est parfois inutile parce que le diagnostic est bien établi et sans ambiguïté, mais pour les malades, l'analyse moléculaire apporte la "preuve" qu'il manquait. On pourrait s'interroger sur la question de savoir pourquoi une analyse de laboratoire aurait une valeur plus absolue qu'un ensemble de données indiscutables (histoire familiale, par exemple). Peut-être parce que, dans l'esprit des consultants, la rigueur exigée par la démarche scientifique est souvent confondue avec l'absence d'incertitude.

La clinique comme principe de l'étude

L'analyse de l'ADN peut souvent confirmer un diagnostic clinique en apportant la preuve de la présence d'une mutation et permettre de prendre des décisions (possibilité de diagnostic prénatal par exemple). La preuve de l'anomalie génétique est alors demandée et bien souvent cette recherche est perçue par les familles comme un droit, alors même que pour des responsables financiers d'hôpitaux ces analyses sont considérées superflues, très onéreuses (dans les hôpitaux parisiens "non prioritaires" est synonyme d'absence de financement). Beaucoup de responsables confondent peut-être science — et en particulier génétique moléculaire — avec recherche, donc sans rapport avec l'hôpital. En pratique, il n'est pas possible (et donc pas souhaitable) d'étudier un lot de gènes divers, simplement compatibles avec le diagnostic envisagé. Les données obtenues par le clinicien ont donc un poids déterminant dans le choix des examens de génétique moléculaire (nous disposons d'environ 50 000 gènes). Il

est souvent tentant d'essayer de ratisser large et de chercher à trouver des mutations pour des gènes *a priori* non vraisemblables. Toutefois, d'après mon expérience quotidienne dans un laboratoire de génétique moléculaire par « compatible avec le diagnostic D », il faut comprendre « pourquoi ne pas essayer ce gène ? », ce qui se transforme très souvent en « certainement pas le diagnostic D ».

Le sens de la mutation dépend souvent du contexte

Lorsque la pénétrance d'une mutation est faible, les données cliniques redeviennent essentielles parce que le résultat moléculaire ne peut être identifié que dans un contexte particulier. Comme il est fort improbable d'observer par hasard les signes cliniques ayant conduit à la prescription de l'analyse moléculaire et la mutation recherchée, on considère que la mutation retrouvée confirme les signes cliniques alors qu'isolément la même mutation aurait une faible valeur prédictive. Ce raisonnement s'avère essentiel, car le nombre de mutations ayant un caractère déterministe (avec une pénétrance très élevée) est limité, alors que les mutations prédisposant à une affection concernent l'ensemble de la population (toutes les maladies courantes ont une composante génétique plus ou moins importante, même les maladies infectieuses).

Le gène a perverti la clinique

La génétique moléculaire a curieusement modifié la définition de nombreuses maladies.

Avant l'ère moléculaire, la maladie était définie par un certain nombre de critères choisis plus ou moins objectivement. Après le gène, on peut obtenir la preuve moléculaire du diagnostic, même si le tableau est atypique.

Cette découverte change insidieusement la définition de la maladie. Le syndrome n'est plus un ensemble de caractères réunis du fait de leur fréquence par un médecin perspicace, mais l'ensemble des conséquences d'une mutation. Ce changement induit par la découverte ne représente pas toujours un progrès.

Ainsi, la définition du syndrome de Prader-Willi contenait des éléments considérés comme indispensables pour le diagnostic, comme un retard mental ou une petite taille. Mais maintenant que l'on connaît les causes moléculaires du syndrome de Prader-Willi (unidisomie maternelle du chromosome 15, délétion paternelle de la région proximale du chromosome 15 ou mutation du centre d'empreinte parentale de ce chromosome), on peut rencontrer des enfants Prader-Willi d'intelligence normale ou de taille normale (même s'ils ne sont pas fréquents). On a remplacé insidieusement la définition de la maladie à partir d'un ensemble de caractères cliniques, par l'anomalie moléculaire (peut-être parce qu'il s'agit de la cause de la maladie). Cette perversion de la définition d'une entité clinique (« s'il n'y a pas la mutation ce n'est pas la maladie... ») a des conséquences négatives lorsque la recherche de la mutation est difficile. On ne trouve pas toujours d'anomalies moléculaires dans les régions testées. La mutation peut se situer juste à côté de la région explorée. Les malades ne disposent pas de diagnostic et, de ce fait, ils subissent des explorations inutiles. Ils éprouvent un sentiment d'incertitude, difficile à vivre, pensant que la connaissance de l'anomalie moléculaire ne peut que leur être utile. Ce n'est pourtant pas toujours le cas. La révélation de l'anomalie peut être perçue comme une condamnation.

La mutation, une forme moderne de la malédiction

La confirmation du diagnostic clinique par l'analyse moléculaire est souvent mal perçue par les malades. Ils y voient comme la signature d'une tâche irréversible, la preuve qu'une mauvaise fée s'est penchée sur le berceau.

Parce qu'il n'est pas modifiable, notre héritage génétique est associé à l'idée d'irréversibilité et donc de déterminisme. Lorsque l'héritage génétique remplace l'image du destin fixé à la naissance, les tests

génétiques deviennent les équivalents de la divination et prennent de ce fait un caractère magique. Le nombre de marqueurs génétiques de prédisposition aux maladies augmente rapidement. Ces marqueurs sont promis à un bel avenir, même si en pratique leur mauvaise utilisation est à l'origine de pathologie induite qui ne peut qu'être source de confusion et d'anxiété.

En réalité, ce n'est pas la mutation qui rend malade mais ses conséquences qui peuvent être sensibles à une prévention ou à un traitement. Le cas de la phénylcétonurie est un exemple classique de mala-

die génétique dont on ne peut corriger les mutations, tout en disposant des moyens d'en prévenir les conséquences. Les plus fréquentes des affections génétiques (comme le diabète de type 2, touchant 7 % de la population) résultent des conséquences d'un mode de vie sur un terrain génétique (par exemple : alimentation et exercice).

Nos gènes ne dépendent pas de nous. Ils sont constitutifs de notre nature. Toutefois, les choix que nous pouvons faire relèvent de nos responsabilités. ■

Le test génétique, moyen de prédire l'avenir ?

D^{re} ANNIE NIVELON-CHEVALLIER

Généticienne clinicienne,
C.H.R.U. de Dijon.

Le test génétique a fait irruption dans la pratique du conseil génétique, il y a maintenant plus de 10 ans. Il en a profondément modifié l'exercice.

Autrefois, la démarche était celle de l'évaluation du risque, basée sur les lois de Mendel pour les maladies monogéniques et sur les études épidémiologiques pour les maladies multifactorielles. La perception du risque restait très subjective. Il arrivait parfois que l'on s'étonne de la décision de couples qui, au-delà de la crainte, prenaient en compte le désir profond d'assurer leur descendance, malgré toutes les réserves qui pouvaient avoir été faites. D'autres couples décidaient de ne pas avoir d'enfant, s'agissant d'un risque estimé faible.

Un test génétique est devenu possible, pour certaines maladies seulement : il convient de le rappeler. L'évaluation de risque peut alors se transformer en certitude. Les situations sont cependant bien différentes.

Pratique d'un test génétique en vue d'un diagnostic prénatal

Elle met en jeu l'avenir du couple, dans son désir d'une descendance indemne de la pathologie familiale connue.

1. Les maladies monogéniques

Il s'agit d'affections dans lesquelles un seul gène est altéré.

La transmission peut être *dominante autosomique*. Dans ce cas, l'un des parents est atteint et ne souhaite pas que son enfant hérite de sa pathologie. Tout dépend alors du vécu personnel et familial de l'affection. Si le test est positif, l'enfant sera atteint. Cependant, l'expressivité de la maladie peut être variable et rien ne permet d'en évaluer la gravité. La négativité du test permet une grossesse sereine, alors que sa positivité conduit à l'éventualité d'une demande d'interruption de la grossesse, ce qui équivaut pour le parent atteint à une sorte de suppression de lui-même.

Cette crainte avait été avancée autrefois pour refuser de telles

décisions. En fait, dans la plupart des cas le parent atteint souhaite épargner sa souffrance à son enfant, même au prix de la suppression de celui-ci.

La maladie peut être de transmission *récessive autosomique*. Si un premier enfant est atteint, le test génétique va permettre le diagnostic d'une éventuelle récurrence. Cette possibilité permet désormais à des couples éprouvés d'avoir un enfant indemne, tant il est devenu imaginable pour la plupart d'entre eux d'envisager la répétition de la maladie lorsque celle-ci est grave, invalidante ou demande des soins répétés.

Avant le test génétique, l'avenir n'existait plus au-delà de l'enfant malade. Lorsque le couple est seulement apparenté à un enfant atteint, le test génétique doit être préalablement établi chez chacun des futurs parents puisque la maladie n'apparaît que si les deux parents sont hétérozygotes.

Le test génétique positif n'a pas de conséquence pour le porteur, tant qu'il n'a pas de projet d'enfant. La nécessité du test chez le conjoint n'est pas toujours bien comprise de celui-ci (« je n'y suis pour rien ! »)

et sa positivité éventuelle n'est pas toujours bien vécue (« pourquoi moi ? »).

Il est alors nécessaire de reprendre l'information afin de préciser que chacun d'entre nous est hétérozygote pour un certain nombre de gènes récessifs, sans que cela ne pèse sur son avenir personnel.

La maladie peut être transmise selon le mode lié au chromosome X. Le test génétique a considérablement amélioré le conseil génétique en permettant de reconnaître les conductrices qui présentent le risque de mettre au monde un garçon atteint, et les non-conductrices qui sont définitivement indemnes du risque.

Mais on observe en réalité un décalage très important entre ce que les médias laissent espérer de la connaissance du génome et les possibilités réelles de réponses aux demandes des familles. Certaines situations sont relativement simples : maladies à gène et mutation unique comme la drépanocytose, maladies à gène unique et mutations nombreuses mais possibles à reconnaître — tout au moins les plus fréquentes d'entre elles comme la mucoviscidose, délétions moléculaires possibles à mettre en évidence comme dans la moitié environ des myopathies de Duchenne.

D'autres situations sont infiniment plus complexes. Lorsque le gène est seulement localisé, il est nécessaire de disposer au préalable d'une étude de la famille, parfois très difficile à réaliser, ou se révélant par la suite non informative. L'hétérogénéité génétique peut également venir anéantir l'espoir d'un test fiable, sans que rien n'ait pu le laisser prévoir au départ comme pour l'ostéogénèse imparfaite ou la sclérose tubéreuse de Bourneville. Enfin, dans un grand nombre de maladies génétiques, quel que soit le mode de transmission, la complexité du gène en cause ne permet pas toujours de répondre. Il s'agit alors d'une grande déception pour les couples

demandeurs, trop persuadés de notre capacité à leur donner une réponse.

Cette sorte d'injustice est mal comprise et très mal vécue. Elle tient à un facteur de hasard. Certaines maladies ont vu le gène responsable identifié sans trop de peine et ses mutations repérées. D'autres attendent depuis des années la mise en évidence du ou des gènes responsables.

2. Les maladies multifactorielles

Pour ces maladies, le test génétique pour un enfant à naître n'est pas envisageable. Si l'on connaît un gène impliqué dans le déterminisme de la maladie, il n'est pas seul en cause et sa mise en évidence ne permet pas d'établir le moindre pronostic sur l'éventuelle apparition de la maladie : c'est le cas pour les maladies communes comme le diabète et beaucoup d'autres.

Les demandes de tests dans le domaine prénatal sont de plus en plus fréquentes.

La diminution du nombre d'enfants, l'exigence de l'enfant parfait, la perte du respect de la vie ainsi qu'une société de plus en plus discriminatoire à l'égard de la différence, expliquent ces revendications et les demandes de test génétique pour des affections dont la réelle gravité est parfois difficile à apprécier. Un enfant à naître ne se définit-il que par une mutation pathologique, sans que l'on prenne en compte tout ce qui constitue sa personne et son devenir ?

Un test génétique pour soi-même

Actuellement, un test génétique est de plus en plus souvent envisagé, non pas pour une descendance mais pour un sujet lui-même, au motif qu'il fait partie d'une famille où se transmet une maladie d'apparition plus ou moins tardive, qu'il risque de développer dans un avenir plus ou moins lointain. La

personne est en bonne santé, mais veut connaître son devenir.

Là encore, le problème est différent selon qu'il s'agit d'une maladie monogénique ou d'une maladie multifactorielle.

1. Les maladies monogéniques

La mise en évidence de la mutation familiale permet de prédire que le sujet sera malade ou non. Lorsqu'il existe un traitement, d'autant plus efficace qu'il est précoce, le bénéfice du test est évident. C'est par exemple le cas pour la polyposose rectocolique.

Lorsqu'il n'y a aucun traitement possible, le bénéfice du test est beaucoup plus difficile à évaluer et l'on peut craindre que la connaissance d'un avenir défavorable vienne obérer l'espoir de vie et précipiter le sujet dans un statut de malade avant l'heure.

Le test présymptomatique constitue donc un geste dont la portée est considérable. Il nécessite une information et un cheminement préalables, soigneusement réfléchis afin que les conséquences ne soient pas dramatiques pour celui qui le sollicite comme pour son entourage. Dans certains cas, la maladie peut avoir une expression variable. Le test génétique permet de définir un génotype qui peut parfois correspondre à des tableaux de gravité très diverse à l'intérieur de la même famille. Dès lors, on peut craindre que le sujet s'identifie au tableau le plus grave.

2. Les maladies multifactorielles

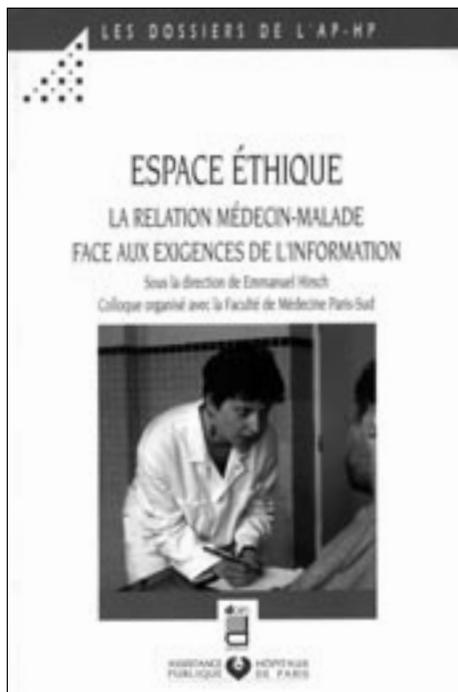
Les situations sont également très diverses. Certaines mettent en cause plusieurs gènes, mais avec un gène majoritaire dont la ou les mutations sont responsables d'une forte prédisposition à une pathologie. Le test génétique présymptomatique peut alors permettre une surveillance ciblée si la pathologie relève d'une thérapeutique (certains cancers, l'hémochromatose, etc.). Pour d'autres maladies multifactorielles, il n'est pas possible de distinguer un gène majoritaire, la mise en évidence d'une mutation

d'un des gènes impliqués ne présente alors aucun intérêt pratique puisqu'il n'est pas possible d'en déduire un pronostic.

Des tests génétiques d'intérêt variable

L'intérêt d'un test génétique varie donc considérablement selon les circonstances, les maladies, leur mode de transmission, leur déterminisme génétique et les gènes en cause. Ces tests ne peuvent pas être utilisés comme d'autres examens biologiques car ils nécessitent une information éclairée des demandeurs relative à leurs indications, à leurs limites et à leurs conséquences.

Le bien fondé de leur prescription, nécessite une réflexion médicale parfois pluridisciplinaire dont l'objet est d'évaluer le bénéfice éventuel et les effets secondaires induits par le rendu du résultat. ■



Le test génétique : un acte clinico-biologique

DR^e DELPHINE HÉRON

Généticienne clinicienne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Le test génétique ne peut se résumer à un simple examen de laboratoire, en raison de ses conséquences pour l'individu et pour sa famille. À partir de l'expérience acquise à travers la consultation de génétique, il est démontré qu'un tel test peut avoir un retentissement parfois lourd de conséquences, en raison de son caractère considéré comme absolu, définitif, irrémédiable (« C'est inscrit dans les gènes »), même si le diagnostic clinique de la maladie génétique a déjà été posé. La loi stipule que ces tests doivent être réalisés dans l'intérêt du patient.

Ce type de test doit donc être encadré par une équipe pluridisciplinaire comprenant cliniciens expérimentés

et biologistes compétents qualifiés. Le rôle que jouent les cliniciens (spécialistes d'organes, généticiens, psychologues, psychiatres) dans la prescription, le rendu des résultats et le suivi à moyen ou long terme est capital. La place de ces différents intervenants est variable en fonction des situations.

Quatre situations peuvent être distinguées, trois en pratique clinique quotidienne, une quatrième ayant trait à la recherche.

Un test génétique pour confirmer un diagnostic suspecté cliniquement

Il s'agit d'un patient symptomatique demandeur d'un diagnostic. Le spécialiste consulté apparaît être la per-

sonne la plus compétente pour proposer les examens complémentaires nécessaires. L'examen par biologie moléculaire en fait partie ; dans un certain nombre de cas même, il permet d'éviter des explorations invasives et douloureuses. Le nombre de maladies comme la dystrophie myotonique de Steinert, la myopathie facio-scapulo-humérale, les amyotrophies spinales infantiles dont le diagnostic de certitude est possible grâce à l'existence d'une mutation unique, est de plus en plus grand. Pour ces maladies neuromusculaires, le test génétique permet d'éviter au patient suspect un E.M.G., voire une biopsie musculaire.

Si cela est vrai pour les pathologies avec une mutation unique dans un gène unique, cela est beaucoup plus aléatoire quand il existe plusieurs

mutations, voire plusieurs gènes. Cette dernière situation nécessitant impérativement des explications en consultation.

Même dans le cas où l'examen en biologie moléculaire vient seulement confirmer un diagnostic très probable cliniquement, l'encadrement d'un tel test apparaît indispensable, en raison des conséquences d'un diagnostic génétique pour le patient mais aussi pour sa famille (apparentés et descendants présents et/ou à venir). Une collaboration spécialiste/généticien clinicien paraît alors indispensable afin que puissent être envisagées au mieux, avec le patient, les conséquences pour lui-même et sa famille.

Un test génétique présymptomatique

Le test génétique est souhaité par un apparenté se considérant comme asymptomatique mais à risque de développer une maladie connue dans la famille.

Le consultant est une personne non malade, à risque d'être porteuse d'un gène morbide responsable d'une pathologie familiale, le plus souvent dominante à expression variable et à manifestation tardive, voire à pénétrance incomplète.

S'il est porteur du gène, il risque d'une part de développer la maladie — le plus souvent sans qu'aucune prévention ne soit possible —, d'autre part de transmettre ce gène à ses enfants. Le nombre de maladies accessibles à un test présymptomatique est de plus en plus important. L'enjeu du test n'est pas négligeable. Un encadrement pluridisciplinaire est indispensable. L'équipe comprend à la fois un spécialiste de la pathologie concernée, qui est le plus compétent pour parler de la maladie et de sa prise en charge, un généticien clinicien qui apportera un autre éclairage sur la maladie, mais aussi sur le test, sa fiabilité, ses enjeux, etc., et un psychologue. Cette équipe pluridisciplinaire est la plus à même d'orienter le candidat à un tel test et de lui apporter son soutien.

Test génétique réalisé in utero

Il répond à la demande d'un couple à risque de transmettre une maladie génétique. Le patient n'est pas le demandeur, puisqu'il concerne le fœtus ; les conséquences sont d'importances (vie ou mort de l'enfant à naître). L'encadrement d'un tel test est prévu par la loi. La consultation de conseil génétique doit précéder le diagnostic prénatal.

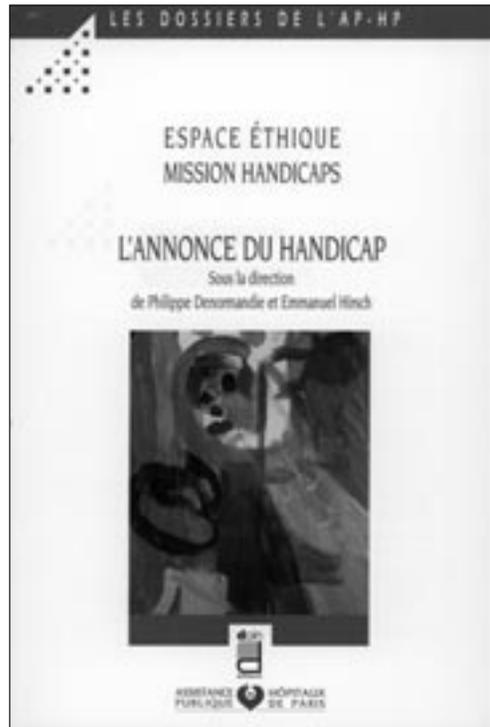
Test génétique et recherche

Cette quatrième situation doit également être individualisée. Les prélèvements génétiques à visée de recherche médicale sont prévus par la loi ; ils nécessitent des explications claires au cours d'un entretien

médical préalable individuel visant à expliquer le but, les conséquences et les modalités de la recherche.

Lors de cet entretien, il est indispensable de décider des modalités de rendu des résultats. Une préparation à un résultat défavorable doit donc être envisagée.

Le test génétique est donc un acte médical. La clinique assume un rôle prépondérant à côté de l'acte biologique. Un accompagnement, avant le test et après l'avoir pratiqué, est nécessaire. Les conséquences du test nécessitent un suivi médical et/ou psychologique. Une collaboration étroite est indispensable entre les différents intervenants biologistes et cliniciens pour une prise en charge correcte du patient et de sa famille. À chaque équipe d'en définir les principes en fonction des paramètres locaux, des compétences de chacun, mais aussi de la maladie. ■



Témoigner de l'expérience d'un savoir et de la temporalité

MARIANNICK
CANIOU

Malgré tout, la liberté d'une démarche

Je resterai dans le cadre qui est le mien : celui de mon expérience, de mon expérience maintes fois relue et réinterprétée à la lumière des événements qui surgissent de ma mémoire et me permettent de dénouer les fils d'un écheveau complexe, et aussi à la lumière des événements qui m'adviennent depuis le résultat et qui m'invitent à aller de commencements en commencements.

Mon rapport à la maladie, mon vécu quant au test ne s'inscrivent pas en moi comme une histoire passée. Ils demeurent actuels, pour aujourd'hui, ici et maintenant. Pas un jour ne passe sans que je ne sois saisie par l'extraordinaire bouleversement, l'extraordinaire renversement de ma vie en ce 10 septembre 1996, jour où j'entendis distinctement l'énoncé du résultat. Cette date marque véritablement un avant et un après.

Droit de savoir, temporalité : ces deux termes ont un étroit rapport entre eux. Ils se conjugent ensemble, leurs méandres s'entrecroisent. Réfléchir à la question du droit de savoir m'a fait remonter plus loin que le test lui-même. La question du savoir est déjà en amont du test et la question du temps aussi !

Lorsque je suis arrivée le 21 janvier 1996 à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière pour la première consultation de la démarche du test pré-symptomatique, ma décision était prise. J'irai au bout et je saurai ! Dire cela pourrait laisser alors penser que le long cheminement proposé par le protocole ne servait à rien. Ce serait commettre une grave erreur.

J'ai accepté — même sans le montrer ! — de me laisser questionner, surprendre et déranger par les différentes rencontres. J'avais suffisamment de lucidité sur moi-même pour savoir que la démarche que

j'entreprenais là, touchait le plus profond de mes entrailles et m'invitait à laisser tomber les masques. J'ai été modifiée, entamée par le temps : par la succession des rendez-vous, avec la question : « *Pourquoi voulez-vous faire cela ?* » Oui, pourquoi ? Telle est bien la question. Celle qu'il est nécessaire d'accepter d'entendre et de se poser à soi-même. En effet, il y a les raisons premières, évidentes, celles du discours de la rue, celles de tout-un-chacun. Le temps qui s'écoule permet de sortir de l'instantanéité de la demande et des réponses en trompe l'œil. L'interrogation devient : quel est mon désir ? Quel est mon désir de vie ?

Un refrain, fort pertinent, m'a marquée de son sceau : « *Quel que soit le résultat, votre vie en sera profondément modifiée.* » Cette affirmation incantatoire et répétitive soulève par avance un voile. Elle invite à se démarquer du raisonnement primaire qui laisse croire que tout est, et que tout sera simple après.

On le constate, je suis en train de faire l'apologie de la répétition.

Le temps, c'est venir à l'hôpital, puis repartir, et ainsi de suite plusieurs fois. C'est donner du temps au temps... J'ai été chamboulée. J'ai accepté de me dire à moi-même que je pourrais arrêter. Au fil du temps surgit cette interrogation : je continue pourquoi ? J'arrête pourquoi ? Et puis, à la fin, comme un étendard dressé, la question par excellence : je viens chercher le résultat pourquoi et pour quoi ? Quel est le sens (pris dans les 3 acceptations du mot) de ma démarche ?

Bousculée par les questions répétitives, j'ai été invitée à oser quitter mes peurs, mes certitudes aliénantes pour grandir dans la liberté de ma démarche et grandir en liberté dans mon humanité tout simplement.

Inscrit dans la toute puissance de la maladie et de la mort

Pour moi, mettre les pieds dans un hôpital représentait une agression suprême. Ma vie d'enfants est peuplée d'images hospitalières assez inhospitalières. À l'hôpital, enfant, la Chorée de Huntington m'attendait, altérant jour après jour les traits de ma mère. Sa lente déchéance mentale et physique a profondément imprégné ma sensibilité. Peu à peu, ce lieu m'est apparu moins hostile... Ce travail-là, il a continué aussi, après le résultat grâce au suivi proposé par le service.

Revenons à cette question du savoir. Pendant une très longue période de ma vie, j'ai occulté sans occulter cette question tenaillante de la maladie. La Chorée de Huntington était enfermée en moi comme dans une cocotte minute bien fermée qui n'aurait même pas laissé échapper la vapeur, et ceci pendant de très longues années de ma vie.

Pourquoi ? Parce que je suis née "morte" ! Condamnée par avance, comme d'autres le sont par contumace ! J'ai toujours été regardée sous le prisme de la maladie, comme devant mourir aux alentours de 40 ans. Dans ma famille, cette chose se savait !

Ce savoir était régi avec un corollaire dont il s'accommode particulièrement bien : le silence ! Tout ce que j'ai pu apprendre et découvrir sur la maladie, je l'ai découvert par moi-même... Je l'ai senti avec mon intuition.

En fait, je savais une chose. J'allais peut-être (très probablement) mourir aux alentours de mes quarante ans, dans des conditions qui n'avaient rien d'enviable. Je savais cela par imprégnation, par contamination. Savoir cela, c'était être inscrite dans la toute puissance de la maladie et de la mort, c'était coïncider avec elles et par le fait même coïncider avec mon origine.

Les autres savaient pour moi et à leur contact j'apprenais à savoir pour moi. C'est une vie mortifère !

Une vie infernale : enfer, enfermement ! Comment sortir de ce mécanisme ?

Autrement que comme une malade potentielle

À l'heure où se posent les grandes questions de l'existence, j'ai fait un choix : j'ai choisi d'être religieuse. J'ai quitté le domicile familial et me suis séparé du système relationnel induit par ma présence Aujourd'hui, je peux dire que j'ai fui, j'ai fui cette ambiance mortifère dans laquelle j'étouffais et qui pesait trop lourd sur mes épaules. Ce choix m'a conduit à pouvoir témoigner aujourd'hui. Il marque le début de ma prise de parole sur mon aventure humaine et indique déjà une distance entre Madame la Maladie et moi !

Mais ceci a demandé beaucoup de temps. J'ai été invitée à parler de moi, de mon histoire, des événements qui m'ont façonnée. J'ai dit d'abord que ma mère était décédée quand j'avais huit ans... Plus tard, qu'elle est morte d'une maladie très grave, héréditaire !

J'ai été regardée et considérée autrement que comme une malade potentielle. Autrement que comme sachant ce qui devait m'arriver ! J'ai donc commencé à mieux respirer et à chanter juste... Pendant de longues années, j'ai fait des études de théologie, ce qui m'a amené à réfléchir sur moi-même, en vérité sans concession.

À 20 ans, j'ai fui. J'ai alors pensé naïvement que j'avais liquidé la maladie. En fait, pendant toutes les années qui suivirent, j'ai appris que je ne pouvais vivre qu'en l'intégrant pleinement à ma vie ; non en fuyant mais en acceptant de faire droit à mon bouillonnement intérieur.

Mes trente ans furent une nouvelle bagarre dans l'approfondissement nécessaire de cette acceptation de moi-même, de la maladie et de l'épreuve que représente le doute, le "être à risque" : 50/50. Vivre avec : tel est l'effort à consentir. Cependant, c'était toujours là, comme un poids

lourd ; trop lourd. Retourner l'été dans ma famille, réactivait le cauchemar car les regards posés sur moi en disaient plus que les mots ! Je me sentais épiée.

Ce que signifie savoir

Les découvertes scientifiques auxquelles je m'intéressais sans en avoir l'air, ont continué de m'ébranler et à faire remonter en surface mes soubresauts intérieurs d'enfant et d'adolescente. J'ai senti de nouveau le poids de « l'enfermement du savoir dans le doute » (être à risque = 50-50) dans lequel je me trouvais ; ce qui m'est devenu insupportable. J'étouffais !

Ce savoir, qui n'en est pas un, est néfaste par plus d'un aspect. Qu'est-ce qui était le plus pénible : être dans le doute ? Parfois c'est confortable car les autres ne peuvent appréhender où nous en sommes. C'est une double vie idéale ! Au fond, j'étouffais surtout du savoir des autres sur moi !

Dans le "être à risque", il n'y a pas de temps : le temps n'existe pas. On est déjà à la fin de sa vie ! On est projeté par les autres au terme de son existence et donc, d'une certaine manière, la mort en tant que telle n'existe pas. Elle est englobée dans la maladie, elle n'est pas considérée comme un moment de la vie. C'est une manière très subtile de la nier, car par ailleurs elle est omniprésente puisqu'elle vient de façon répétitive décimer la famille.

Le test, après une longue bagarre, m'est donc apparu comme un moyen de sortir de ce savoir visionnaire qui n'en est pas un, mais qui m'enfermait et me collait à la peau plus que tout ! Être regardée dans le spectre de la maladie et être encore et toujours regardée par certains comme "une folle". Plus j'avance, plus je pense que cette dimension de la folie doit être considérée avec attention dans le cas de la Chorée de Huntington. Et puis, j'y songe. Par définition, une folle ne sait pas ce qu'elle fait. Ceci pose évidemment la question de savoir ce qu'est savoir ! Le résultat du test, parlons-en. Pour

moi, il est une libération. Mon résultat est favorable. Pourtant, s'il avait été défavorable cela aurait été aussi une libération, car je serais sortie du savoir que les autres avaient sur moi et dans lequel je ne pouvais évoluer qu'au prix d'une lutte acharnée de l'ordre de la survie.

Dans les deux cas, l'essentiel est de passer d'un savoir dans lequel quelqu'un est enfermé — et dans lequel il peut d'ailleurs se complaire car c'est son identité —, à connaître son résultat, c'est-à-dire naître avec lui, advenir à autre chose.

Avec le résultat, un voile se déchire... Ce qui commence alors, c'est un extraordinaire travail sur soi. La question de départ se déplace. Il ne s'agit pas de savoir car le savoir enferme — il est totalisant et totalitaire —, mais d'entrer dans une plus grande connaissance de soi-même pour une vie plus harmonieuse avec les autres. Aider les gens à entrer dans la connaissance qu'ils ont d'eux-mêmes, dans cette naissance qui consiste à apprendre à vivre avec son résultat, me paraît constituer une exigence à la fois belle et prenante pour les soignants. Il convient de donner aux gens du temps, beaucoup de temps et de les accompagner par une compétence et une sollicitude. J'en suis néanmoins consciente, tout ne dépend pas des professionnels. Ce serait leur conférer trop de pouvoir, trop de savoir ! Il y a surtout le chemin que chacun peut et accepte de faire avec ce qu'il est, le combat qu'il accepte d'engager avec sa liberté.

Les tests génétiques : grandeur et servitude. Le sens de cette formulation présente justement le dilemme. Oui, il y a effectivement une grandeur dans cette démarche ; ce que je viens d'exprimer le souligne. Mais elle peut également devenir une servitude incroyable ! Parler en terme de "droit de savoir" ne me paraît pas le plus pertinent, car c'est rester dans un rapport légaliste et peut-être, par là même, éviter de se poser les bonnes questions et, paradoxalement, éviter d'exprimer sa souffrance. ■

Un test génétique prédictif, pour quel objectif ?

PR MARIE-LOUISE BRIARD

Généticienne clinicienne, département de génétique médicale, hôpital Necker - Enfants Malades, AP-HP directrice scientifique d'Allo-Gènes.

Des bienfaits individuels mais aussi collectifs sont attendus des nouvelles connaissances en génétique. Qu'en est-il exactement à titre individuel, familial et collectif ? La connaissance de son statut génétique personnel ou de celui de son enfant né ou à naître apporte-t-elle un bienfait ? Dans certains cas, ne s'agit-il pas d'une connaissance pernicieuse, voire inutile et sans intérêt pour la personne elle-même ?

Reconnaître l'altération d'un gène à l'origine d'une symptomatologie invalidante qui touche une personne ou l'enfant d'un couple, affirmer avant qu'il ne naisse si un enfant à naître est frappé de la maladie familiale, savoir si une personne sera ou non épargnée alors qu'elle est exposée : autant de raisons qui justifient a priori la réalisation d'un test génétique.

Tout commence au sein d'une famille, quand le médecin évoque le diagnostic d'une maladie génétique pour l'un de ses membres. Le plus souvent, il ne peut prescrire le traitement spécifique qui apporterait la guérison ; néanmoins, il peut traiter les symptômes qui découlent de l'altération génétique. Mais, il doit aussi annoncer que l'affection, le handicap, peuvent se manifester à nouveau chez un enfant, chez un apparenté, alors que la demande initiale concernait un diagnostic, un traitement et une prise en charge. Annoncer ce diagnostic ne peut représenter pour lui qu'une tâche délicate.

Certitude d'un diagnostic, incertitude d'un pronostic

Les nouvelles connaissances acquises permettent de confirmer, grâce à la génétique moléculaire, le diagnostic de certaines maladies génétiques évoqué dans l'approche clinique. Pour cela, le gène doit être identifié, sa structure

connue et les mutations reconnaissables facilement. Or, souvent, de nombreuses altérations peuvent affecter un gène qui s'avère être de grande taille. Plusieurs gènes peuvent être en cause et les technologies disponibles ne permettent pas de déceler la totalité des mutations. Avoir localisé puis identifié le gène, ne conduit pas nécessairement à un test génétique fiable, d'autant plus qu'il existe souvent une mutation différente par famille. Dans ces cas, le diagnostic de certitude ne repose pas sur la biologie moléculaire mais sur la clinique qui conserve sa place dans de nombreuses situations. Cette constatation est difficilement comprise et acceptée des malades et de leur famille, et même des professionnels.

En fait, il n'est pas indispensable d'identifier chez le malade la mutation (ou les deux mutations) en cause, pour le prendre en charge. La découvrir, peut même avoir des conséquences néfastes. Le mal nommé avec exactitude, fait souvent apparaître la maladie comme inéluctable car inscrite dans les gènes, même si des espoirs sont fondés sur les acquis de la recherche dont on pourrait tirer de nouvelles connaissances pour la vaincre.

En l'absence de corrélation génotype-phénotype et en raison de l'expressivité variable de la maladie, il n'est pas facile d'évaluer un pronostic. Cela limite beaucoup l'intérêt du test génétique chez le patient lui-même.

Trouver une caractéristique génétique ne permet que de déterminer le génotype chez une personne, tout en laissant planer des incertitudes sur son phénotype, c'est-à-dire en définitive sur son avenir. Ce fait peut apparaître comme négatif à l'ère de l'avènement des connaissances sur les maladies génétiques et à l'époque où chacun peut trouver sur Internet les informations qu'il recherche sur la maladie qui le concerne.

Le test génétique chez le malade n'a donc d'intérêt réel, que s'il permet de confirmer certains diagnos-

tics difficiles à porter sur la simple clinique ou d'améliorer le conseil génétique pour les apparentés. Cependant, conscient que les maladies génétiques sont souvent des histoires de famille, le médecin ne manquera pas de préserver l'avenir des apparentés en réalisant l'examen génétique adéquat chez le malade, et s'il n'a pu obtenir de résultat, en conservant son ADN avec la rigueur requise par la loi (cf. le texte de Hélène Gaumont-Prat, p 39).

Un risque génétique familial

Annoncer le diagnostic d'une maladie génétique est toujours un moment délicat pour le médecin. Cette annonce est souvent considérée par le patient comme ayant été faite de façon brutale et insensible. Sans d'autre cas, elle semble trop emprunte de compassion. La meilleure manière est sans doute celle que nous qualifierions de compréhensive sans paternalisme. Nous parlons ici de l'annonce, pour souligner que dans ces moments de grand désarroi les informations apportées ne sont pas entendues, même si elles sont correctement données. Passé ce moment de stupeur, le patient ou ses parents proches rechercheront par tous les moyens possibles une information sur la maladie. Mais le patient et sa famille, sont-ils aptes à en comprendre toutes les subtilités quand ils devront assimiler une information complète, brute et non nuancée, telle qu'elle est fournie par les publications médicales mais aussi sur Internet ?

Porter le diagnostic d'une maladie génétique ne se réduit pas à trouver l'étiologie d'une pathologie qui touche un patient. Le diagnostic va concerner toute une famille : certaines personnes sont à risque car apparentées au malade : elles peuvent être porteuses du gène muté ou non.

L'annonce d'une maladie génétique représente toujours une mauvaise nouvelle, tant pour le patient

que pour sa famille. Toutefois, les informer apparaît souhaitable si cette connaissance nouvelle présente un intérêt pour leurs enfants nés, à naître ou pour eux-mêmes. Toutes les personnes malades ne souhaitent pas pour autant informer leur famille, de même que les personnes à risque ne sont pas toutes prêtes à recevoir cette information.

Si le médecin a le devoir d'informer, chacun doit cependant conserver la liberté de choisir et de décider.

La dimension génétique doit d'emblée être évoquée par le médecin. Mais il doit savoir revenir ultérieurement sur ce point. L'aide du généticien clinicien ne saurait être négligée dans cette démarche. Lors d'une consultation individuelle dédiée, celui-ci reprendra à distance le problème de la transmission génétique dans la famille. La personne concernée ou pour leurs parents d'un enfant atteint, doivent prendre conscience de l'intérêt pour certains de leurs apparentés de connaître leur risque génétique pour eux-mêmes ou pour leurs enfants. Ils pourront alors bénéficier d'un conseil génétique et d'un test génétique s'il est disponible. Force est de constater que ce message n'est pas si facile à communiquer aux intéressés.

Quel héritage éventuel faire connaître ?

Le praticien qui vient de poser le diagnostic d'une maladie génétique, ne peut se limiter à la classique relation médecin/malade. Son attention doit s'étendre à la famille de son patient, mais ne concerne que certaines personnes : celles à risque réel. En effet, tous les apparentés ne sont pas exposés de la même façon et logiquement le médecin ne devrait s'intéresser qu'à ceux qui peuvent en tirer un réel bénéfice. Ce bénéfice n'est pas toujours facile à déterminer. L'information doit-elle être apportée aux seules personnes à risque ? Doit-elle être uniquement délivrée

à celles ayant un risque élevé ou également à celles ayant un risque faible ? Les personnes sans risque aimeraient peut-être savoir qu'elles n'ont rien à craindre pour leurs enfants et/ou pour elles-mêmes. De plus, ne s'intéresser qu'aux seules personnes à risque peut être considéré comme discriminatoire. Doit-on informer les apparentés, uniquement quand la maladie en cause est considérée comme grave ? Chacun a sa propre perception de la gravité d'une maladie : qu'il s'agisse du malade, des parents d'un enfant atteint ou du médecin. Le choix n'est pas simple à faire si, en outre, on considère l'expressivité variable d'une maladie génétique, même au sein d'une famille.

Respectant le droit reconnu à chaque personne de pouvoir choisir, le médecin doit-il tout mettre en œuvre pour diffuser, au sein d'une famille, l'information dans toute circonstance ?

Chaque apparenté a le droit de décider ce qu'il veut faire de l'information reçue à propos de la maladie familiale, s'il veut ou non connaître son statut quand un test génétique est disponible, celui de pouvoir exprimer sa volonté de savoir ou de ne pas savoir. Cependant, des personnes concernées par la maladie peuvent ne pas souhaiter nécessairement bénéficier de l'intérêt qui leur est porté.

Une situation différente selon la transmission génétique

Le contenu du message sera évidemment différent selon la pathologie en cause, son mode de transmission ainsi que l'existence ou non d'un test génétique. Là encore, nous observons deux situations différentes.

Pouvoir annoncer à une personne à risque, mais asymptomatique, qu'elle est porteuse du gène altéré (ou de deux) peut permettre de mieux la suivre et de mieux la soi-

gner. Il est donc logique de l'informer de son risque, de sa possibilité de connaître son statut exact grâce à un test génétique, tout en respectant le secret médical, y compris vis-à-vis de son conjoint.

En l'absence de thérapeutique ou de risque concernant sa propre santé, seul l'avenir de la descendance de l'apparenté peut conduire à vouloir l'informer à propos de son risque génétique. L'attitude va alors dépendre du mode de transmission de la maladie et des conséquences pour un enfant à naître.

Il est justifié d'informer les conductrices potentielles d'une maladie liée à l'X, en raison du risque *a priori* élevé pour leurs fils à naître, mais aussi les personnes pouvant avoir hérité d'une anomalie chromosomique équilibrée, au regard du risque d'anomalie déséquilibrée pour sa descendance.

Cela apparaît peut-être moins évident pour une maladie dominante autosomique, à début plus ou moins tardif, à expression variable et sans réelle solution thérapeutique.

Au regard des questions d'ordre éthique soulevées par la réalisation d'un diagnostic prénatal, on peut alors s'interroger sur l'opportunité et la légitimité d'informer une personne qui ne se pose pas de question et chez laquelle on fera inutilement apparaître des raisons d'inquiétude, à la fois pour ses enfants nés ou à naître et pour elle-même. Cependant, si un test génétique est disponible, l'apparenté peut reprocher le manque d'information.

Quant aux maladies récessives autosomiques, elles doivent être considérées à part. Si l'apparenté peut être hétérozygote avec une probabilité élevée, sa descendance est rarement exposée à être atteinte en dehors d'une fréquence élevée des hétérozygotes dans la population générale, ou d'une union consanguine augmentant la probabilité que le conjoint soit aussi hétérozygote. De façon naturelle, les apparentés proches s'interrogent ; il convient alors de satisfaire à leur demande, en leur

apportant les réponses et les solutions qu'ils attendent. Mais il n'est peut-être pas nécessaire de tout mettre en œuvre pour informer les apparentés qui n'expriment aucune demande, alors même que leur risque est considéré comme négligeable.

Les enjeux, les avantages à en attendre et les inconvénients qui peuvent en découler doivent être appréciés à leur juste mesure par le généticien clinicien et le médecin traitant. Ainsi, sera évalué le plus objectivement possible l'intérêt d'informer les personnes qui pourraient être concernées. Même si, du point de vue des professionnels, l'intérêt pour le patient et sa famille peut apparaître limité, ils peuvent néanmoins estimer nécessaire de donner l'information. Non pas tant pour les personnes elles-mêmes, que pour se mettre à l'abri des éventuelles poursuites judiciaires pouvant être intentées par des apparentés qui reprocheraient d'avoir été privés d'une information à laquelle ils pouvaient prétendre.

Diffuser l'information dans la famille

Le généticien doit évaluer l'intérêt d'informer les apparentés avec son patient ou les parents de celui-ci. En effet, pour faire passer au sein d'une famille le message du risque d'une maladie génétique, ceux-ci sont les seuls informateurs possibles des apparentés. Tout autre moyen irait à l'encontre du respect du secret médical.

Si une information doit être communiquée, le médecin ne saurait manifester directement son intérêt aux personnes qui doivent la recevoir. Il ne les connaît pas et ne peut faillir au secret médical. Pour les informer, le médecin doit demander à son patient de lui servir de messager. Or, ce messager n'a pas une bonne nouvelle à transmettre. On peut donc comprendre sa réticence à effectuer la tâche qui lui est dévolue et qui lui semble souvent difficile et délicate. Des rai-

sons diverses peuvent le conduire à ne pas accepter la mission que le médecin souhaite lui confier. Il ne souhaite pas parler de sa propre histoire à ses proches ; il désire parcourir seul ce chemin douloureux ; il se refuse à croire que d'autres personnes de la famille puissent être confrontées à la même situation que lui. De plus, les liens familiaux sont souvent fragiles et distendus ; la mésentente au sein de la famille peut être grande.

Certaines personnes, en revanche, transmettent volontiers l'information aux membres concernés de la famille, si cela leur est demandé. En cas de refus, le médecin peut évoquer le sens des responsabilités et la coupable rétention d'information. Mais « *toute vérité n'est pas bonne à dire* » et « *primum non nocere* » sont des maximes dont la sagesse a franchi les siècles.

En pratique, le message n'est pas toujours diffusé ou les personnes à risque n'en auront pas compris le contenu. Il est permis de se demander si, au mépris des règles habituelles, il ne conviendrait pas d'informer directement les sujets à risque et les couples à risque. Tout du moins, dans certaines circonstances et pour certaines affections. Pour les anomalies de structure équilibrée, comme pour les maladies liées à l'X, déterminer le statut génétique d'un sujet à risque n'implique aucune connaissance particulière sur l'état phénotypique de la personne qui se soumet à l'examen, mais concerne l'état potentiel de sa descendance. Ne rien dire, c'est mettre en danger les personnes qui ne sont pas nées. C'est aussi s'exposer à voir un apparenté porter plainte contre le médecin, au seul motif de « non assistance à personne en danger ».

Chacun peut avoir un jugement personnel sur les conséquences du silence. Malgré la tentation de ne pas respecter le secret médical dans l'intérêt des générations à venir, personnellement il ne nous semble pas acceptable de faillir à ce principe fondamental.

Cependant, une telle demande peut être exprimée par un patient

qui ne souhaite pas s'impliquer directement. La situation est délicate ; lorsque des apparentés asymptomatiques sont exposés à développer la maladie qui requiert une surveillance spécifique afin de mettre en place un traitement adapté, dès l'apparition des premiers signes. Reconnaître, au moyen d'un test génétique, les personnes porteuses de l'altération du/des gène(s), permet de réserver la surveillance aux seules personnes réellement exposées.

Confier aux patients des informations orales, avec mission pour lui de les transmettre au sein de la famille s'avère insuffisant. Des supports écrits doivent accompagner l'échange. Pour faciliter la tâche des généticiens, des brochures doivent donc être conçues, apportant des informations d'ordre général (intérêt du test génétique pour les maladies liées à l'X, les maladies dominantes nécessitant une surveillance particulière, etc.), ou plus spécifiques pour une maladie donnée (intérêt du test génétique pour le syndrome de l'X fragile, intérêt du caryotype pour dépister les porteurs de remaniement de structure chromosomique, etc.).

C'est en bonne intelligence avec les familles, souvent réunies au sein d'associations de malades, que doivent être définies les conditions selon lesquelles cette information doit être diffusée au sein des familles, dans le respect de la loi française stipulant que l'étude des caractéristiques génétiques ne peut se faire que dans l'intérêt des patients.

Réaliser un test génétique pour ses enfants et pour soi-même

Être apparenté à une personne malade et apprendre son statut de sujet à risque, représente une situation inconfortable. On peut être porteur d'un gène muté et d'une anomalie chromosomique équilibrée. On peut aussi ne pas en être

porteur. La biologie moléculaire et le caryotype, tout du moins pour certaines pathologies, peuvent permettre de lever le doute.

Passer du statut de sujet à risque à celui de sujet porteur, aura des conséquences différentes selon la maladie et sa transmission génétique. La procréation sera envisagée sous un angle nouveau. Une grossesse ne sera pas souhaitée sans recourir au diagnostic prénatal. La naissance d'un enfant exposé à la maladie sera refusée. Une surveillance médicale chez un sujet à risque sera poursuivie ou arrêtée. Quand une personne asymptomatique, mais à risque de développer la maladie, peut savoir si elle a ou non hérité du gène altéré, elle doit acquérir auparavant la capacité d'apprécier le bénéfice à attendre du test, d'évaluer les avantages mais aussi les inconvénients à connaître son propre statut génétique avant que n'apparaissent les premiers signes. Son droit de savoir, mais aussi de ne pas savoir, doit être respecté, d'où l'importance des protocoles de prise en charge pluridisciplinaire qui commencent à être élaborés pour de nombreuses maladies génétiques, à l'instar de celui existant pour la maladie de Huntington.

L'accompagnement et le soutien psychologique, avant et après la réalisation du test génétique, sont indispensables. Cet acte médical, à la fois clinique et biologique, est d'une essence très particulière. Chaque entretien avec les professionnels (médecins spécialistes de la pathologie, généticien, psychologue, psychiatre, assistante sociale) impliqués dans sa réalisation est donc chargé de beaucoup d'émotions personnelles.

Accepter un test génétique au bénéfice des autres

Certaines personnes de la famille n'ont pas d'intérêt personnel à réaliser un test génétique, soit parce qu'elles ne sont pas exposées à développer la maladie ou à la

transmettre, soit parce qu'étant déjà malades le résultat du test n'apportera rien de nature à préciser leur statut. Et pourtant, l'étude de leur ADN est précieuse pour les personnes à risque de la famille. La découverte de la/des mutation(s) chez la personne malade permettra de développer un test génétique fiable pour les apparentés à risque. Toutefois, il ne faut pas négliger les conséquences d'une telle constatation. Même si le diagnostic est fait cliniquement, une nouvelle dimension est apportée à la maladie par le résultat positif d'un test génétique.

Quand le gène n'est pas identifié mais seulement localisé, quand le gène étant identifié la mutation n'est pas retrouvée chez le malade, l'étude des personnes non à risque peut être intéressante pour préciser le statut des personnes à risque. Une analyse de liaison avec des marqueurs polymorphes permet de reconnaître le chromosome avec le gène altéré de celui qui n'en est pas porteur. Cependant, un test génétique par méthode indirecte ne peut être envisagé que si le diagnostic a été porté avec certitude dans une famille. Cela suppose que l'ensemble de la famille (ou tout du moins les personnes-clé) ait accepté de participer à l'étude génétique pour répondre à la demande d'un seul de ses membres, et que ceux réputés non atteints (mais néanmoins à risque) aient accepté de subir les examens cliniques et paracliniques nécessaires pour l'affirmer, au risque d'apprendre qu'en réalité ils présentent une forme mineure de la maladie. En outre, l'étude génétique indirecte est souvent difficile à mettre en œuvre, en raison de l'hétérogénéité génétique de beaucoup de maladies.

Quand une femme est à risque d'être conductrice pour une maladie liée à l'X, l'étude de son père permet de mieux identifier chez elle les deux chromosomes X hérités de ses parents, et donc de mieux préciser le statut de ses enfants nés ou à naître. Comparer le chromosome X de deux frères,

l'un atteint de myopathie par exemple, l'autre non, peut permettre de confirmer qu'il s'agit bien d'une néomutation, quand il n'y a pas d'autres cas dans la famille. Comparer les chromosomes de deux germains, l'un étant atteint, l'autre non, et ceux de leurs parents, permet de proposer un diagnostic prénatal fiable pour une maladie récessive autosomique.

Mais la personne à laquelle il est demandé de réaliser un test génétique, sans intérêt direct pour elle-même, peut ne pas accepter de s'y soumettre. Elle peut alors mettre en danger l'avenir d'autres personnes de sa famille et laisser naître un enfant atteint d'une maladie grave, faute de n'avoir pu réaliser un diagnostic prénatal.

Dans ce cas, la procédure entourant le test est allégée, puisque l'article R. 145-15-5 du Code de la santé publique, introduit par le décret n° 2000-570, prévoit que « lorsque l'examen requiert d'étudier les caractéristiques génétiques d'un ou plusieurs membres de la famille, il appartient à la personne concernée, sur les conseils du médecin prescripteur, d'obtenir le consentement de chacun d'entre eux ». Cette disposition est adaptée aux personnes qui, du fait de la maladie et de sa transmission génétique ainsi que de leur lien de parenté avec le malade, n'ont aucun bénéfice à attendre d'un test génétique. Elle ne peut s'appliquer à la personne chez laquelle le test génétique pourrait révéler un statut de porteuse, alors qu'elle accepte de faire le test pour rendre service, tout en ne voulant pas connaître son statut personnel. Elle doit être consciente des conséquences, pour elle-même, d'un résultat positif et le médecin prescripteur du test doit, comme le biologiste qui réalise l'examen, sont tenus d'acter expressément son souhait en ce qui a trait au rendu du résultat.

Les mêmes remarques pourraient s'appliquer à la personne qui accepte de participer à des recherches génétiques pour faire avancer les connaissances. Le pro-

moteur doit savoir ce qui doit être fait d'un résultat qui pourrait préciser un statut personnel. Cependant, la recherche n'étant pas l'application pratique, leurs finalités ne peuvent être confondues. Quand les recherches aboutissent, les participants doivent en être informés et avoir connaissance qu'ils peuvent bénéficier d'un test génétique dorénavant possible et qu'ils pourront aller en consultation de génétique afin de prendre une décision éclairée à propos du test génétique. Cette procédure a été appliquée pour des affections comme la maladie de Huntington et les cardiomyopathies.

Répondre à une demande ou créer la demande ?

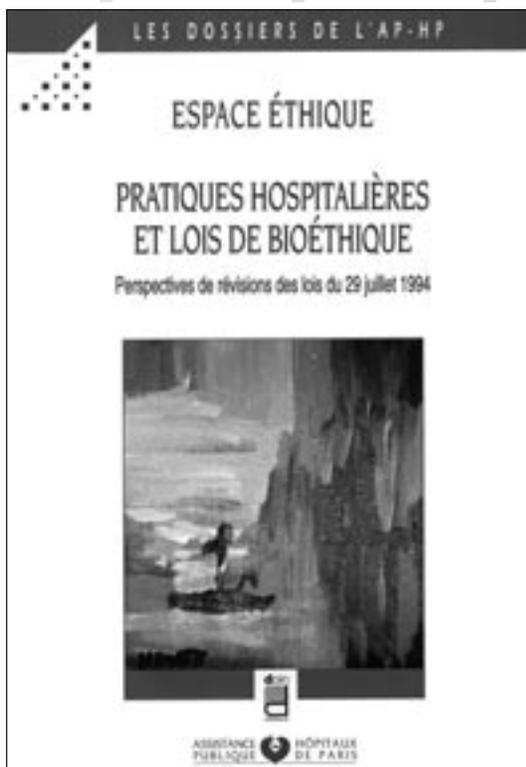
Quand le généticien intervient à la demande d'une personne qui s'interroge pour elle-même ou pour sa descendance, la situation est en apparence simple. C'est l'objet du conseil génétique et le médecin peut répondre à ses interrogations en fonction du diagnostic retenu, des données familiales et des conséquences actuelles.

Dans bien des cas, le conseil génétique est plus difficile à donner car le diagnostic s'avère erroné et les connaissances insuffisantes sur la maladie génétique. Quoi qu'il en soit, après l'entretien avec le généticien, le consultant détient les éléments disponibles pour prendre la décision la plus adaptée à ses préoccupations.

La situation est assez différente, quand il n'y a pas eu d'interrogation préalable de la personne qui vient d'être mise au courant de la maladie génétique et des risques encourus par ses enfants ou par elle-même. Si la maladie est grave et si un test génétique est disponible, cette inquiétude créée par cette révélation est justifiée. Une solution pourra être apportée. Mais que faire dans les autres cas : quand le test génétique a un pouvoir prédictif limité ; quand le diagnostic prénatal soulève des pro-

blèmes éthiques en cas de maladie à révélation tardive et/ou à expression variable. Sans l'information délivrée, la demande de conseil génétique n'aurait pas été introduite et un diagnostic prénatal dont la justification n'est pas évidente n'aurait pas été réclamé. Cette situation difficile à gérer, n'est pas uniquement le propre du test génétique reposant sur l'étude de l'ADN et visant à rechercher un génotype pathologique. D'autres examens peuvent avoir la même signification qu'un test génétique moléculaire. Ainsi en est-il pour la réalisation de l'électromyogramme

en cas d'antécédent de myotonie de Steinert ou de l'échographie rénale, s'agissant d'une polykystose rénale dominante autosomique. Or, ces examens facilement disponibles sont prescrits en dehors de toute consultation de conseil génétique. De même, pour des maladies fréquentes comme l'hémochromatose ou les thrombophilies, la prescription du test génétique est facilement faite par le médecin traitant. L'expérience acquise à Allo-Gènes montre les effets pervers de la prescription non encadrée de ces examens. ■





Maladies monogéniques : pouvoir prédictif parfois limité du test génétique ?

D^R JOSUÉ FEINGOLD

Service de neuro-pédiatrie, groupe hospitalier Cochin - Tarnier - Saint-Vincent-de-Paul - La Roche-Guyon, APHP, directeur de recherche de l'unité d'épidémiologie génétique, Inserm U. 393.

L'identification d'un gène impliqué dans une maladie héréditaire, permet la mise au point d'un test génétique par l'étude des mutations délétères. Ce test peut être diagnostique chez un sujet malade ou, au contraire, présymptomatique chez un sujet à risque. Cependant, de nombreux exemples montrent que le test génétique ne résout pas les problèmes qui se posent au malade, au sujet à risque et au médecin. Les principales difficultés sont dues à la pénétrance incomplète et à l'expressivité variable de certaines maladies, à l'hétérogénéité allélique et génétique, aux problèmes posés par les néo-mutations et les mosaïques gonadiques. À l'aide de quelques exemples, nous essayerons d'illustrer ces difficultés.

La neurofibromatose de type 1

Il s'agit d'une maladie dominante autosomique. L'expressivité clinique de la maladie est extrêmement variable, même chez des sujets porteurs de la même mutation délétère. Ainsi, dans une même famille, chez des sujets ayant par conséquent la même mutation, la maladie peut être bénigne, se réduisant à quelques tâches de couleur café au lait et à quelques neurofibromes. D'autres sujets, au contraire, ont une maladie grave, s'accompagnant, selon les cas, d'une tumeur cérébrale, d'un retard mental ou d'une scoliose importante. Dans cette maladie, le test génétique n'a donc aucune valeur pronostique, en ce qui a trait à la gravité de la maladie. En outre, sa réalisation est difficile : la taille du gène est grande et les mutations nombreuses.

L'hémochromatose génétique

Cette maladie due à une surcharge en fer, se transmet selon le mode récessif autosomique. L'identification

du gène HFE impliqué dans la maladie et la mise en évidence de deux mutations principales (C282Y et H63D), ont montré que les faits étaient très complexes. En effet, la pénétrance des génotypes pathologiques est incomplète. Elle est nettement plus importante, mais non complète, chez les sujets homozygotes C282Y et relativement ou nettement plus faible pour les autres génotypes. En outre, certains sujets, bien que malades, ne sont porteurs d'aucune mutation. En outre, la situation est encore plus complexe si l'on considère que la maladie est hétérogène sur le plan génétique : au moins trois autres locus peuvent être à l'origine de la maladie.

En tenant compte de l'ensemble de ces faits, il est clair que les premiers examens à réaliser, pour porter le diagnostic chez une personne symptomatique ou pour dépister les malades en population, ne sont pas les tests génétiques mais l'étude de la surcharge en fer (coefficient de saturation de la transferrine, dosage de la ferritinémie).

Les thrombophilies

La découverte de nombreuses mutations impliquées dans la thrombose veineuse a entraîné une utilisation abusive de tests génétiques. La mutation dite de Leiden du facteur V, est la plus fréquente de ces anomalies génétiques. Sa prévalence est de 5 à 10 %. Cependant, des études récentes ont montré que la susceptibilité à la thrombophilie n'est réellement augmentée que si le sujet est porteur de deux anomalies ; de même le risque de récurrence n'est accru que dans ce dernier cas. Malgré ces études épidémiologiques, la recherche d'une mutation du facteur V est prescrite d'une façon abusive, sans qu'on ait démontré, rappelons-le, l'intérêt de cet examen pour le patient.

À propos d'autres maladies

Les faits que nous venons de rapporter sont observés dans de nom-

breuses autres maladies héréditaires. Quelques autres exemples montrent la difficulté d'interpréter le résultat d'un test génétique.

- Les mosaïques gonadiques sont plus fréquentes qu'on ne le pensait. Une personne apparemment non porteuse d'une mutation délétère, peut avoir plusieurs enfants porteurs ou malades. C'est le cas, en particulier, de la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne : une femme non porteuse d'une mutation du gène de la dystrophine peut avoir deux garçons myopathes, porteurs de la même mutation.

- La pénétrance incomplète et l'expressivité variable sont observées dans de nombreuses maladies dominantes. Citons la maladie de Charcot-Marie-Tooth, les dystonies héréditaires, certaines formes de cancer héréditaire, etc.

- L'hétérogénéité allélique et génétique est très fréquente dans de très nombreuses maladies héréditaires, rendant difficile la réalisation d'un test génétique. On a décrit plus de 800 mutations du gène CFTR qui sont à l'origine de la mucoviscidose ; de nombreux locus sont impliqués dans les surdités héréditaires et les dégénérescences de la rétine.

Un test génétique ne doit donc être réalisé qu'après une information complète communiquée par le médecin prescripteur, et s'il s'avère réellement utile pour la prise en charge de la personne étudiée. ■

Références

1. Aiach M., Alhenc Gelas M., Leger P., Levesque H., Société française de génétique humaine, Commission Pratique de la génétique, « Facteurs génétiques prédisposant à la thrombophilie ».
2. Riccardi V.M. : *Neurofibromatosis : phenotype natural history and pathogenesis*, 2^e édition, Baltimore, The Johns Hopkin University Presse, 1992.
3. Yaouanq J., Feingold J., Lacombe D., Société française de génétique humaine, Commission Pratique de la génétique, « Hémochromatose », *Ann. Genet.*, 1999, 42, n° 4, 234-240.
4. Zlotogora J. : « Germ line mosaicism », *Hum. Genet.*, 1998, 102 : 381-386.

Maladie relevant d'étiologies multiples : pouvoir prédictif variable du test génétique

D^{RS} DOMINIQUE
STOPPA-LYONNET &
MARION GAUTHIER-
VILLARDS

Service de génétique oncologique, Institut Curie.

Au cours des études médicales, quand on évoque les maladies génétiques, on parle souvent de "moutons à cinq pattes". Cependant, maintenant on sait qu'elles sont au nombre de cinq mille, qu'elles représentent 3 à 5 % des naissances en France et touchent vingt-cinq millions d'européens, donc un nombre important de patients de tous âges. « Nous ne sommes plus dans le domaine des raretés, mais bien dans celui d'affections courantes, que ces affections aient une composante partielle ou une forte détermination génétique » déclarait Arnold Munnich lors du forum Imagerie, Génétique : réflexion sur l'avenir, qui s'est tenu à Paris en mars 2000.

L'identification de facteurs génétiques, dans un grand nombre de maladies fréquentes, constitue effectivement une découverte relativement récente de la génétique médicale. Leur implication dans l'apparition de la maladie est variable. Certains ont un rôle majeur et concernent un faible nombre de personnes. D'autres ont un rôle limité et doivent être associés pour augmenter le risque d'une pathologie donnée. Toutefois, ils concernent un grand nombre de personnes : on se situe alors dans le domaine des maladies multifactorielles.

Prédisposition génétique

Nous aborderons ici la première situation : la présence d'un facteur génétique suffit à conférer un risque élevé pour une pathologie donnée. À titre d'exemple, citons la maladie d'Alzheimer pour laquelle on estime que 20 % des cas surviennent avant l'âge de 60 ans, sont liés à l'altération d'un gène majeur, le cancer du sein dont 20 % des cas survenant avant l'âge de 50 ans sont également liés à un facteur génétique. Les risques de voir apparaître la maladie dans ce contexte sont importants : proches de 100 % pour la maladie d'Alzheimer ;

de l'ordre de 60 à 80 % pour les cancers du sein. Parce que la pathologie associée survient en général à l'âge adulte et parce que sa survenue n'est pas constante, au terme de maladie génétique est plus souvent substitué celui de prédisposition génétique.

Si l'identification des gènes responsables de prédisposition est récente, c'est parce que repérer les cas associés à un facteur génétique parmi l'ensemble des cas est difficile. La présentation clinique de la maladie n'est pas différente ou peu différente de l'ensemble des cas. Les seuls éléments d'orientation procèdent, en général, de l'âge du diagnostic, souvent plus jeune que l'âge moyen et de l'existence d'une histoire familiale.

Ces éléments ne sont pas constants et ne sont pas spécifiques de la maladie génétique. En effet, histoire familiale d'une maladie fréquente, ne signifie pas de façon univoque facteur génétique associé, l'histoire familiale pouvant être fortuite. Ceci est particulièrement vrai pour les formes familiales de cancers du sein. Dans la population générale, le risque cumulé de cancers du sein à l'âge de 80 ans est de 8 %. De ce fait, une femme atteinte de cancer du sein, âgée de 70 ans, a une fois sur trois au moins une apparentée du premier ou du second degré également atteinte, en raison de la fréquence de la maladie dans la population générale.

L'analyse des cas familiaux de maladie d'Alzheimer ou de cancer du sein, a néanmoins démontré qu'il y avait plus de cas familiaux qu'attendus, et que ce surplus de cas était le fait de facteurs génétiques majeurs. En bénéficiant de la contribution de familles à cas multiples, et par la recherche d'une association entre la maladie et des marqueurs génétiques de position connue sur les chromosomes, plusieurs gènes d'une pathologie donnée ont été repérés.

S'agissant de la maladie d'Alzheimer, à l'heure actuelle trois gènes ont été identifiés : APP sur le chromosome 21, préséniline 1 sur le chromosome 14 et préséniline 2 sur le chromoso-

me 1. Un quatrième gène reste à découvrir.

Pour les prédispositions aux cancers du sein, deux gènes ont été identifiés : BRCA1 et BRCA2, localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 13. Ils ne sont impliqués que dans 65 % des cas de cancer du sein dits héréditaires.

Dans les deux exemples retenus, les altérations des gènes responsables sont, dans la majorité des cas, différentes d'une famille à l'autre. Dans une famille donnée, un seul gène est altéré. Par ailleurs, la sensibilité des méthodes de détection n'est pas de 100 %. Cependant, les techniques de détection de mutations sont néanmoins reproductibles : lorsqu'une altération a été identifiée une fois, elle l'est à nouveau chez un sujet indépendant.

Signification du résultat négatif d'un test donné de prédisposition

L'absence de caractéristique spécifique d'un facteur génétique sous-jacent, la diversité des gènes en cause, l'existence de gènes encore non identifiés, et enfin notre incapacité à détecter 100 % des mutations, limitent considérablement la signification du résultat négatif d'un test donné de prédisposition.

Un test négatif à l'issue d'une première recherche de mutation chez un malade suspecté d'avoir une forme génétique, n'élimine pas la présence d'un facteur génétique. En effet, il est difficile de faire la part entre absence de facteur génétique et présence d'un facteur qui n'a pu être détecté.

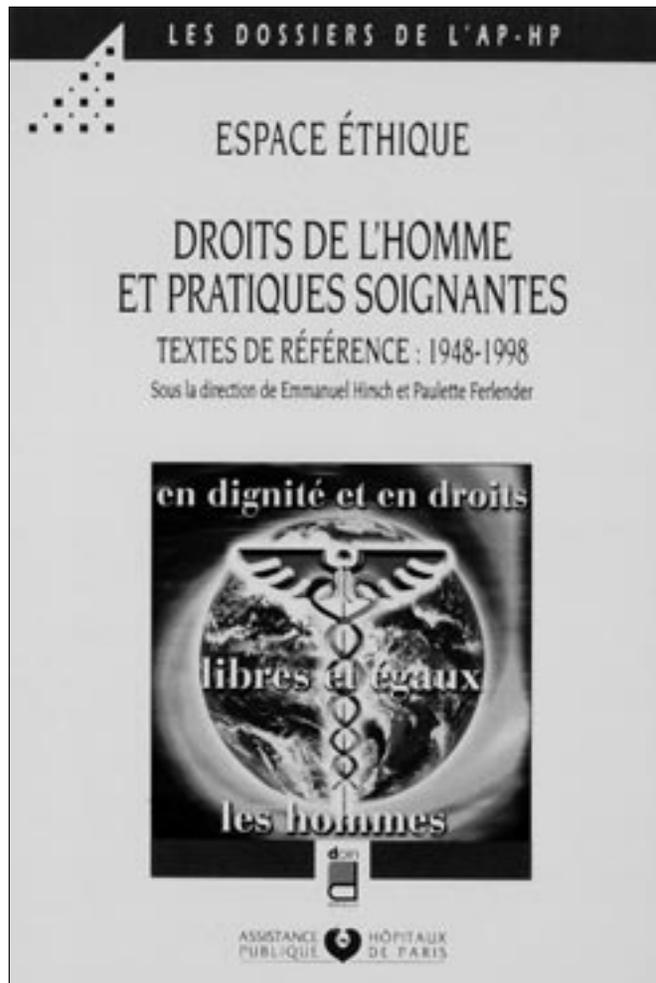
Afin qu'un résultat négatif soit associé de façon claire à « absence de mutation », la première étude dans une famille donnée a lieu de façon paradoxale, chez la personne la plus susceptible d'être prédisposée, c'est-à-dire la personne qui a déjà développé la maladie étudiée.

Si l'altération responsable a été identifiée, alors secondairement un test peut être proposé aux appa-

rentés. Si le test est négatif chez un apparenté, il pourra alors être retenu de façon claire qu'il n'est pas porteur du facteur de prédisposition identifié dans leur famille. Malgré ce test négatif, on ne peut éliminer le risque de la population générale, risque qui, précisément dans ce contexte de maladie fréquente, n'est pas nul. Les tests de prédisposition sont, à

l'heure actuelle, encore limités en raison de l'insuffisance de nos connaissances, tous les gènes associés à une pathologie donnée n'étant pas identifiés. Cela s'explique aussi par la sensibilité incomplète des méthodes de détection de mutation. On peut néanmoins commencer à répondre à une personne qui s'interroge sur l'origine de son histoire

familiale et sur son propre suivi. Les possibilités de prise en charge sont éminemment variables selon la pathologie considérée et trop souvent encore limitées. Gageons néanmoins que l'exploration du génome apportera un certain nombre de réponses qui permettront de mieux définir les sujets à risque et surtout de limiter ces risques par une réelle prévention. ■



Maladies multifactorielles : un pouvoir rédictif limité

D^r FRANÇOIS CORNELIS

Génétiicien clinicien, service de rhumatologie, groupe hospitalier Lariboisière - Fernand-Widal, AP-HP.

Les maladies multifactorielles qui font intervenir des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement, sont pour beaucoup des maladies communes telles que l'hypertension artérielle, le diabète ou les rhumatismes. Les progrès de la connaissance du génome humain — comme le séquençage du chromosome 21 — font espérer que ces facteurs génétiques seront bientôt découverts, entraînant ainsi une révolution médicale sur le plan de la compréhension de ces maladies fréquentes et permettant peut-être de développer des tests génétiques fiables.

Un pouvoir prédictif limité

Les facteurs génétiques des maladies multifactorielles, qui sont multiples pour une maladie donnée et dont la combinaison entraîne une prédisposition génétique, ont pour particularité leur grande fréquence dans la population générale. Cette fréquence s'oppose à la rareté des mutations des maladies héréditaires. Ainsi, de nombreuses personnes en bonne santé sont porteuses de ces facteurs génétiques et resteront indemnes. Ces facteurs de prédisposition sont des facteurs de risque mais non de "fatalité", c'est-à-dire de causalité ou les mutations responsables des maladies héréditaires. En raison de la grande fréquence de ces facteurs génétiques dans la population générale, dans cette population le pouvoir prédictif des tests utilisant ces facteurs est limité. Le pouvoir prédictif peut cependant devenir intéressant quand le test est utilisé dans une population sélectionnée selon des critères cliniques précis, validés par des études préalables.

À propos de la polyarthrite rhumatoïde

Cette constatation est illustrée par la polyarthrite rhumatoïde — le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires et la plus fréquente des maladies auto-immunes — qui touche près de 1 % de la population adulte. Elle se traduit par une attaque des articulations de l'organisme par le système immunitaire. On connaît déjà l'un de ses nombreux facteurs génétiques : s'il est présent chez plus de 70 % des personnes atteintes, il est aussi retrouvé chez près de 40 % des personnes de la population générale. La valeur prédictive d'un test positif à visée diagnostique, c'est-à-dire la capacité du test à identifier les malades sur un résultat positif, sera envisagée dans trois situations : ce test est appliqué à la population générale, il est appliqué à une situation clinique évocatrice du diagnostic et enfin, la prescription du test se fait dans un contexte d'antécédent familial.

Le test génétique dans la population générale

Envisageons l'application du test chez 1000 personnes de la population générale, dont 10 personnes sont atteintes a priori de polyarthrite rhumatoïde (1 %). En raison de la fréquence du facteur génétique chez les personnes atteintes (70 %), on attend un résultat positif du test pour 7 de ces 10 personnes. Par ailleurs, parmi les personnes indemnes, vu la fréquence dans la population générale (40 %), on attend près de 400 personnes ayant un test positif. La valeur prédictive, c'est-à-dire la proportion de personnes malades parmi celles ayant un test positif, est de 7 sur 400, soit moins de 2 %. Ainsi, seulement 2 % des personnes positives pour le test seront malades ! Un test peut donc être positif chez une majorité des personnes malades (la "sensibilité" du test est

ici de 70 %) sans avoir pour autant, contrairement à une certaine intuition, de valeur prédictive utile sur le plan individuel (ici, moins de 2 %).

D'une manière générale, la valeur prédictive des tests génétiques pour ces maladies multifactorielles est très limitée dans la population générale, en raison de la grande fréquence de ces facteurs.

Le test génétique chez une personne symptomatique

Dans une situation clinique évocatrice du diagnostic, la probabilité a priori de confirmer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, est de 25 %. Cela signifie que, d'après l'expérience acquise, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde sera finalement retenu une fois sur quatre et éliminé trois fois sur quatre, les personnes guérissant alors sans séquelle. Sur un échantillon de 40 personnes, 10 sont donc atteintes d'une polyarthrite rhumatoïde débutante (25 %), dont 7 auront un test positif (70 %). Parmi les 30 autres personnes, en raison de la fréquence de 40 % dans la population générale, on attend 12 personnes positives. Au total, 19 personnes sont positives, dont 7 débutant réellement une polyarthrite rhumatoïde. Dans cette situation, la valeur prédictive d'un test positif est de 7 sur 19, soit environ 40 %. Ici, le test a un intérêt au plan individuel : pour le clinicien, la probabilité de diagnostic a priori (d'après l'expérience clinique) passe de 25 % à une probabilité a posteriori (après le test) de 40 %. Toutefois, le test n'apporte pas de certitude. Il n'est qu'un élément d'un ensemble qui conduit le clinicien à poser le diagnostic. Il faut donc retenir que l'indication clinique, validée par des études cliniques préalables, est la condition à respecter strictement, afin que l'interprétation du résultat d'un test soit correcte. Dans toutes les autres situations cliniques, la valeur prédictive d'un test est encore aléatoire.

Le test génétique chez les personnes ayant des antécédents familiaux

Dans la situation d'un antécédent familial, il est important de considérer qu'un plus grand nombre de personnes apparentées est porteur du facteur génétique que dans la population générale, en raison du fait même qu'elles sont apparentées. Pour les enfants d'une personne malade ayant un test positif, la probabilité d'avoir également un test positif est de 50 % d'après les lois de Mendel. Cette probabilité doit être majorée, si l'on tient compte que l'autre parent, non atteint, peut également être porteur du facteur de risque (dans 40 % des cas, comme pour la population générale).

Il existe donc, pour les apparentés du premier degré, une probabilité de l'ordre de 60 % d'être porteur du facteur génétique, alors que leur probabilité de développer la maladie est *a priori* de 4 %. La valeur prédictive d'un test positif *a poste-*

riori n'est que de 5 %, soit proche du risque *a priori*.

En l'absence de présentation clinique évocatrice, le test apparaît comme non-contributif, alors qu'il existe un risque majeur d'inquiéter les personnes de la famille testées comme étant positives. De même, si l'on considère que la probabilité de diagnostic *a priori* est de 25 % en cas de présentation clinique, la probabilité *a posteriori* après un test positif ne passe qu'à 30 % environ.

Devant une présentation clinique évocatrice du diagnostic, la situation est donc également différente de celle de la population générale. La contribution du test positif est moindre. Pour obtenir une valeur prédictive utile dans un contexte familial de maladies multifactorielles, il faut pouvoir prendre en compte plusieurs facteurs génétiques conjointement.

Un message doit donc être retenu. Les tests génétiques dans les maladies multifactorielles communes,

n'ont pas de valeur prédictive utile au plan individuel en l'absence de signes cliniques, en raison de la grande fréquence des personnes indemnes positives pour le test. En revanche, ces tests ont un intérêt dans des situations cliniques précises, validées par des études préalables. Mais contrairement à une certaine intuition, la contribution en est réduite en cas d'antécédents familiaux.

Dans ce domaine, le respect des bonnes pratiques cliniques est donc essentiel. Il revient au clinicien d'agir avec discernement. Est-on dans une situation clinique validée, pour laquelle le test a un intérêt démontré, rendant utile sa prescription ? Dans toute autre situation clinique, la plus grande prudence est de mise, notamment au sein des familles.

Afin d'éviter d'inquiéter à tort les personnes qui seraient positives, il convient alors de s'abstenir de prescrire un test génétique. ■

Renoncer à une naissance pour prévenir ?

DR^e MARTINE
LE MERRER

Généticienne clinicienne, département de génétique médicale, hôpital Necker - Enfants Malades, AP-HP.

Entre risque et certitude

Les progrès de la génétique moléculaire, ont permis d'identifier de nombreux gènes responsables de handicaps plus ou moins sévères. À côté de l'identification du mécanisme du handicap, ces évolutions permettent de savoir si, en situation de risque potentiel, un enfant à naître est porteur de l'affection génératrice de difficultés, même si

le handicap n'est pas encore repérable : soit que la maladie apparaisse au cours du développement, soit qu'elle ne soit pas accessible au dépistage échographique.

Il y a encore quelques années, le diagnostic prénatal était impossible, ou possible uniquement pour les anomalies chromosomiques comme la trisomie 21. Le conseil génétique permettait au couple de disposer d'une estimation du risque de récurrence et de prendre alors une décision : *ne pas avoir* d'enfant ou *en avoir*, en prenant le risque qu'il soit atteint.

Une telle situation impliquait une prise de risque, qui désormais paraît pour beaucoup inconcevable. Le diagnostic prénatal a complètement modifié cette

démarche, s'agissant de la procréation. La notion de risque a été transformée en certitude : enfant ou fœtus atteint ou non atteint. La décision a été très vite ramenée à l'alternative : accepter ou ne pas accepter le handicap qui en découle et donc le bébé, c'est-à-dire la personne qui en est atteinte.

Très naturellement, notre société nous pousse à prévenir tous les risques. On constate l'incidence des compagnies d'assurances et des procédures judiciaires qui procèdent de notre volonté de tout contrôler et de tout prévoir. Connaître son avenir, a toujours tenu l'homme depuis la nuit des temps.

Or, le diagnostic prénatal est un acte techniquement possible, qui

permet de connaître le statut d'une personne concernant une affection particulière et donc de prévoir la réalité d'un possible handicap ou d'une difficulté sérieuse. Il ne s'agit plus d'une probabilité mais d'une certitude.

Compte tenu de l'absence d'un traitement dans l'état actuel de nos connaissances, la seule proposition possible faite à un couple à risque consisterait donc à décider de ne pas avoir d'enfant afin d'éviter tout risque. Le choix de ne pas faire d'enfant s'avère pourtant non recevable. Le droit à l'enfant exempt de l'handicap, pour ne pas dire parfait, est considéré actuellement comme allant de soi, bien qu'objectivement cela soit très discutable.

Quand la naissance d'un enfant handicapé est acceptée de plein gré, se pose alors à la fois le problème de la charge imposée à l'enfant, à ses parents, mais aussi à la société. Ces réflexions sont d'ailleurs celles que l'on recueille lors des entretiens préalables aux demandes de diagnostics prénatals. Dans certains cas, accepter la naissance d'un enfant atteint peut être envisagé comme un sacrifice ou une fatalité, mais ces valeurs n'ont plus beaucoup cours dans notre milieu occidental.

Le diagnostic prénatal va donc faire appel à deux grandes notions qui restent en balance :

- culpabilité de choisir d'interrompre la grossesse, ou accepter de faire naître un enfant atteint ;
- responsabilité d'interrompre la vie, ou d'imposer à l'enfant un handicap.

En outre, les demandes de diagnostic prénatal se font dans des situations très variées.

Le handicap est sérieux

Le diagnostic prénatal est possible après conseil génétique. Cela est *a priori* facile. Pourtant, si le handicap est présent chez un des parents ou bien un enfant vivant, l'interruption médicale de grossesse peut

être vécue comme un désaveu de cette personne atteinte.

Prenons l'exemple de l'achondroplasie (nanisme), affection dominante autosomique. Deux personnes atteintes d'achondroplasie ont un risque de un sur deux d'avoir un enfant atteint d'une forme semblable à la leur, un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint d'une forme homozygote incompatible avec la vie, et une probabilité sur quatre d'avoir un enfant achondroplase comme eux. Elles demandent bien sûr le diagnostic prénatal pour interrompre, le plus tôt possible, la grossesse d'un enfant atteint d'une forme homozygote non viable. Dans le cas d'un seul conjoint atteint d'achondroplasie, le diagnostic prénatal par biologie moléculaire à 10 semaines de grossesse sera demandé pour mettre en évidence le caractère pathologique comme chez celui du futur parent. Cette différence d'attitude vis-à-vis du même handicap est très illustrative : la décision dépend aussi de la structure de la famille et du vécu de l'affection par les patients.

On peut se demander comment vivra un enfant normal, né après plusieurs interruptions médicales de grossesse d'un enfant atteint ? Va-t-il devoir compenser les espoirs déçus de ses parents concernant les autres bébés interrompus ? La situation peut être considérée comme plus facile, en cas de pathologie létale, mais pourtant le traumatisme psychologique peut être considéré comme aussi lourd.

L'affection est dominante, mais d'expressivité variable

Le diagnostic moléculaire est possible pour de nombreuses affections, mais celui-ci ne peut prédire la sévérité de l'affection. C'est le cas de nombreuses affections neurologiques comme la myopathie facio scapulo humérale ou certains syndromes polymalformatifs comme le syndrome de Noonan ou

bien le syndrome d'Ellis Van Creveld, pour lesquels c'est la présence d'une malformation cardiaque associée qui fait la gravité de l'affection et non la dysmorphie.

Dans ce cas, à l'identification moléculaire qui implique un prélèvement fœtal et une étude préalable, il convient d'ajouter un complément d'examen tel qu'une échographie, pour dépister une anomalie morphologique grave quand cela est possible. Toutefois, sachant que l'enfant est atteint de la mutation génétique, est-ce un choix recevable que de laisser évoluer la grossesse si l'on considère que l'enfant est modérément atteint ?

Prévenir, c'est peut-être aussi interrompre, au motif de la certitude que l'enfant est malade, sans préjuger de la gravité de l'affection. En effet, qui peut affirmer l'absence d'une autre complication non visible au moment de l'échographie ?

L'affection génétique peut être d'expression tardive

Il est difficile de prédire quel sera, dans 50 ans, le devenir thérapeutique d'une maladie pour l'instant non curable, qui raisonnablement pourra bénéficier des avancées de la recherche actuelle, comme par exemple dans les rétinopathies pigmentaires ou la maladie de Huntington.

Bien des patients demandent un diagnostic prénatal, pour des affections qui ne s'exprimeront chez leurs enfants que dans la deuxième partie de la vie malgré les espoirs raisonnables de possibilités thérapeutiques à terme. En effet, quelle image peuvent avoir d'eux-mêmes des parents qui accepteraient en connaissance de cause, le pari d'un traitement possible dans un futur imprécis avec des contraintes éventuelles encore inconnues ?

Certaines affections sont des anomalies purement morphologiques

Il est parfois possible de mettre en évidence la mutation du gène qui est responsable d'anomalies morphologiques. C'est alors la tentation de ne pas faire naître un enfant pour un « *délit de sale gueule* ». Plusieurs exemples sont déjà d'actualité.

Les craniosténoses sont parfaitement accessibles à une chirurgie réparatrice d'excellente qualité. Plusieurs gènes ont été identifiés et des mutations mises en évidence. De même, certaines petites tailles constitutionnelles qu'on ne peut considérer comme des nanismes — car supérieures ou égales au cinquième percentile — sont dues à des mutations de gènes également identifiés, comme s'agissant de la dyschondrostéose de Leri Weill ou de l'hypochondroplasie.

Dans ces cas, de quel handicap parle-t-on ? Un handicap réel ou social ? On observe alors une confusion dans l'esprit des couples concernés, qui évoquent les difficultés sociales et affectives et s'interrogent sur le droit qu'ils ont à donner naissance à un enfant dont ils savent, pour l'avoir éprouvé personnellement, qu'il sera confronté soit à un mal de vivre, soit à un rejet dont ils se sentent déjà coupables. Pourtant le rejet peut être lié à beaucoup d'autres facteurs. Alors est-ce une raison pour ne pas naître ?

Pour refermer cette approche sur une note relativiste, comment accepter l'idée, bien souvent non exprimée, qu'un couple de petite taille ou de malentendants acceptera bien (et peut être mieux !) un enfant atteint du même handicap, qu'un enfant indemne qui leur sera à certains égards un peu étranger ?

L'affection est actuellement curable

Le dépistage néo-natal de la phénylcétonurie ou de l'hyperplasie congénitale des surrénales, peut permettre, avec un traitement efficace, une guérison sans séquelles. Toutefois, ce traitement est contraignant. Cette contrainte conduit parfois les parents à demander un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes, tenant pour argument les difficultés et la médicalisation rencontrées par l'enfant atteint.

Dans le cas de la phénylcétonurie chez la fille, la nécessité de la reprise, avant une grossesse, du traitement dans le but d'éviter les effets tératogènes de l'accumulation de la phénylalanine, impose une contrainte supplémentaire à laquelle certains croient pouvoir répondre par le diagnostic prénatal en évitant la naissance de filles atteintes.

Les gènes de prédisposition

Le nombre de gènes de prédisposition aux maladies dites communes, au cancer et au diabète, ne fait qu'augmenter. Les patients bien informés, sont peu demandeurs d'examen moléculaire pour ces indications. Ce n'est pas toujours le cas pour les apparentés qui sont souvent mal informés, parfois par des médecins non impliqués dans ces recherches, qui croient faire bien en demandant des explorations complémentaires. En effet, quand on parle de repérer un trait génétique, on pense obligatoirement une analyse de l'ADN. Pourtant, dans un certain nombre de cas, il est possible par une analyse biochimique d'obtenir des informations qui permettent de définir un profil ou une maladie génétique particulière.

C'est le cas pour la spondylarthrite ankylosante qui est associée fréquemment au groupe d'histocompatibilité HLA-B27. Telle est la

demande formulée d'un jeune couple : le père du jeune homme était atteint d'une spondylarthrite et était HLA-B27. Cette découverte a conduit le médecin de famille à effectuer cette recherche chez tous les enfants de cet homme. Dans le même temps, un cancer de la mâchoire s'est déclaré, dont il est décédé rapidement. Le jeune homme très inquiet, lui-même HLA-B27, demande son risque d'avoir un enfant HLA-B27 et sollicite un diagnostic prénatal pour éviter à ses enfants le sort de leur grand-père. Seulement, il n'a pas compris que l'évolution de la maladie de son père était en relation avec le cancer et sans rapport avec le caractère HLA-B27. De plus, il établit une confusion entre prédisposé car HLA-B27 et inéluctablement atteint.

Il convient donc de rappeler que, face à l'aléatoire, nos conceptions et nos attitudes diffèrent selon les cultures : peu acceptable dans un milieu cartésien et occidental, acceptable selon l'hypothèse d'un déterminisme qui régit le monde, d'inspiration plutôt oriental.

Or, en l'absence de diagnostic de certitude, la portée et les limites du calcul de probabilité conduisaient à se soumettre aux principes présentés par des instances non scientifiques, philosophiques ou religieuses. Les progrès moléculaires permettent de lever la notion d'aléatoire et rendent extrêmement difficile de lutter contre le raisonnement indéfectible des patients qui demandent au médecin d'accepter un diagnostic prénatal pourtant jugé comme discutable mais qui leur permettra de retrouver une normalité, du moins le croient-ils. ■

Peut-on éviter de passer du statut de sujet porteur à celui de personne malade ?

D^r SYLVIANE
OLSCHWANG

Génétiennne, service de chirurgie générale, hôpital Saint-Antoine, AP-HP

Peut-on éviter de passer du statut de sujet porteur à celui de personne malade ? La question posée concerne les personnes apparentées à un patient dont la pathologie évoque cliniquement une maladie génétique constitutionnelle et chez lequel, parce que le gène responsable (ou les gènes) est connu, une analyse génétique a été proposée qui aboutit à l'identification d'une mutation, dont le caractère délétère est indiscutable.

Cette question a trait aux apparentés, ayant sollicité un test génétique pré-symptomatique, qui a révélé la présence de la mutation familiale en l'absence de symptomatologie.

Le bénéfice d'un diagnostic génétique pré-symptomatique peut être apprécié sur deux plans. L'un concerne les caractéristiques génétiques de la maladie : il consiste en l'évaluation du risque dans une telle situation et doit alors considérer l'expression de la mutation dans sa variabilité, ainsi que l'existence d'éventuelles corrélations génotype-phénotype. L'autre, concerne le pronostic évolutif : il doit estimer l'efficacité du dépistage proposé, en termes de sensibilité, le gain d'un diagnostic précoce sur le traitement et l'acceptabilité de la prise en charge dans sa globalité.

Maladies prédisposant aux tumeurs

Avec les exemples qui vont être développés, je me situerai dans le cadre de maladies prédisposant aux tumeurs. Ce sont, dans leur grande majorité, des maladies héréditaires à transmission autosomique dominante et à pénétrance élevée.

Actuellement, environ 25 gènes connus entraînent, en cas de mutation constitutionnelle, un risque très élevé de cancer. La particularité de ces mutations est que le tissu cible est exceptionnellement unique, qu'il est très variable d'un gène à l'autre et d'une mutation à l'autre (cf. tableau). Dans de rares

cas, une corrélation de certaines mutations avec une manifestation particulièrement sévère, ou au contraire atténuée de la maladie, a pu être démontrée. Pour une affection donnée, les gènes identifiés ne rendent jamais compte de la totalité des cas.

Schématiquement, ces maladies peuvent être subdivisées en trois catégories selon que le risque tumoral est élevé uniquement à l'âge adulte ou au contraire dès l'enfance, et ce, de manière systématique ou occasionnelle.

Maladies avec un risque élevé à l'âge adulte

Le syndrome HNPCC est expliqué dans 60 % des cas par une mutation constitutionnelle du gène MSH2 ou MLH1, très rarement PMS2 ou MSH6. Dans ces cas, les tumeurs sont caractérisées par une instabilité génomique. Le risque pour les personnes porteuses d'une mutation, présente le risque de développer un cancer dont les plus fréquents touchent : le côlon (plus de 90 % avec un risque de second cancer sur le colon restant de 40 %), de l'endomètre (48-62 %), de l'estomac (19 %), des voies biliaires (18 %), des voies urinaires (10 %) et des ovaires (9 %).

Il n'existe pas de point chaud de mutations, ni de corrélation génotype-phénotype. Le dépistage et le traitement proposés consistent en une coloscopie complète tous les 2 ans, dès l'âge de 25 ans et sans limite de fin, avec une colectomie totale dès la première lésion (cancer ou adénome > 1 cm), avec anastomose iléorectale si la lésion est colique et avec anastomose iléo-anale si la lésion est rectale. Elle est complétée dans le même temps par une gastroscopie qui sera interrompue en cas d'intervention chirurgicale colique, s'il n'y a pas de cancer gastrique dans la famille. Enfin, sera réalisé chez la femme un examen gynécologique annuel, dès l'âge de 30 ans : hystérocopie souple ou hystéroronographie, biopsies dirigées,

échographie et dosage du CA125. Une hystérectomie et/ou une ovariectomie sera pratiquée au moindre doute.

L'efficacité de cette prise en charge reste à démontrer. Elle n'évite pas l'apparition de la maladie, mais permet sa détection à un stade suffisamment précoce pour qu'elle puisse être guérie. Reste à évaluer son acceptabilité. Il s'agit d'une maladie dont la fréquence (1-2 %) pose un problème de santé publique.

Maladies avec risque élevé dès l'enfance

La polypose adénomateuse familiale est en rapport, dans 85 % des cas, avec une mutation constitutionnelle du gène APC. Cette maladie peut présenter trois groupes de manifestations. Aux alentours de la puberté, des polypes adénomateux (plusieurs centaines, voire plusieurs milliers) se développent dans le colon et le rectum et dégèrent de manière inévitable. Une hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine est observée, parfois dès la naissance. Si des critères de nombre et de taille ont été définis, leur utilisation dans un but diagnostique est cependant limitée par le défaut d'expression chez les jeunes enfants et chez 30 % des adultes. Quant aux manifestations extracoliques, les plus remarquables sont, du fait de leur gravité et de leur fréquence élevée, les tumeurs duodénales (> 90 %) et les tumeurs desmoïdes (20 %).

Le dépistage et le traitement proposés consistent en une coloscopie annuelle à partir de 11 ans jusqu'à environ 40 ans, âge où l'expression colique atteint un niveau proche de 100 %. Une colectomie avec anastomose iléoanale sera pratiquée dès que la polypose est importante ; une gastroscopie triennale, à partir de 20 ans, biannuelle en cas d'adénomes avec biopsies systématiques. L'intervention sera une duodéno pancréatocomie céphalique en cas de dysplasie de grade IV.

La position des mutations sur le gène conditionne l'expression. Certaines sont associées à une forme profuse

colorectale et duodénale, d'apparition précoce ; d'autres au développement systématique de tumeurs desmoïdes, ou enfin à un phénotype atténué, restreint à une polypose adénomateuse colique et à une polypose glandulokystique fundique bénigne.

La prise en charge n'évite pas l'apparition de la maladie, mais la connaissance de la mutation responsable permet d'adapter les modalités de dépistage et de traitement.

Maladies avec un risque élevé occasionnellement dans l'enfance

La maladie de Von Hippel Lindau est expliquée dans 70 % des cas par une

mutation constitutionnelle du gène VHL. Les risques tumoraux sont multiples et imprévisibles, à l'exception du phéochromocytome dont la fréquence est liée à la position de la mutation sur le gène : hémangioblastome cérébral (60-80 %) ou rétinien (50 %), cancer du rein multifocal (60 %), phéochromocytome (19 %).

Le dépistage consiste en un examen annuel à l'âge adulte (IRM cérébrale et médullaire, fond d'œil avec angiographie rétinienne, échographie et/ou tomodensitométrie abdominale) avec, dès l'enfance, dosage des métanéphrines urinaires et mesure de la pression artérielle. Le traitement est chirurgical.

Ce bref aperçu permet de constater que dans le cas des prédispositions

au développement de tumeurs, actuellement il n'existe aucun traitement médicamenteux curatif, mais seulement un dépistage rigoureux et un traitement chirurgical précoce des lésions, permettent d'augmenter l'espérance de vie de manière significative dans la majorité des cas. Il est également possible, en fonction de la mutation responsable de la pathologie familiale, d'améliorer l'estimation de certains risques. Le diagnostic génétique présymptomatique apparaît donc utile dans la prévention des complications vitales de la maladie.

Maladies héréditaires associées au développement de tumeurs. Gènes, siège des cancers fréquents et dénominations actuelles.

BRCA1	Sein - Ovaire - Colon? - Prostate	Cancer Sein/Ovaires Fam.
BRCA2	Sein - Pancreas	Cancer Sein/Ovaires Fam.
MMR (6)	Colon - Endomètre - Estomac	HNPCC
	Voies biliaires - Rein/Urètre - Ovaire - Grêle	
	+ Glioblastome	Turcot
	+ Tumeurs sébacées	Muir-Torres
CDH1	Estomac - Colon - Sein	Cancer de l'Estomac Fam.
MTS1, CDKN2	Mélanome - Colon - Pancreas	Mélanome Familial
MEN1	Carcinoïdes - Ovaire	Néoplasie Endocrine 1
WT1	Néphroblastome - Mésothéliome	WAGR, Denys-Drash
	Gonadoblastome	
RB1	Rétinoblastome - Ostéosarcomes	Rétinoblastome Familial
	Pinéalomme - Leucémies - Lymphomes	
STK11	Ovaire - Testicule - Pancreas - Colon	Peutz-Jeghers
	Duodenum - Grêle - Foie - Col utérin	
APC	Colon - Duodenum - Desmoïdes	Polypose Adénom. Fam.
	Hépatoblastome - Thyroïde - Médulloblastome	
NF2	Schwannomes - Méningiomes - Gliomes	Neurofibromatose 2
TCS1-2	Rein - Ependymomes	Slérose Tubéreuse
	Astrocytomes - Hamartomes	
NF1	Phéochromocytome - Sarcomes	Neurofibromatose 1
	Méningiomes - Ependymomes - T. endocrines	
p53	Sarcomes - Lymphomes - Sein - Colon	Li-Fraumeni
VHL	Rein - Hémangioblastomes	von Hippel Lindau
	Phéochromocytome	
PTEN, SMAD4	Sein - Rein - Pancreas - Spinocellulaires	Cowden, Polypose Juv.
RET	Thyroïde - Phéochromocytome	Néoplasie Endocrine 2
	T. parathyroïde	

Être ou ne plus être à risque

D^{re} ALEXANDRA DÜRR

Neurogénéticienne, fédération de neurologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP.

Les progrès rapides de la génétique moléculaire de ces dernières années, ont créé des situations radicalement nouvelles auxquelles le clinicien se trouve de plus en plus souvent confronté. De ce fait, la découverte d'anomalies génétiques associées à des pathologies héréditaires offre la possibilité de confirmer un diagnostic chez un patient par analyse moléculaire, mais ouvre également la voie au diagnostic présymptomatique. Dans ce cas, il s'agit d'un individu à risque pour une maladie mais n'en présentant pas de signes, qui désire connaître son statut génétique réel par rapport à cette affection qui touche d'autres membres de sa famille. Le diagnostic présymptomatique concerne des pathologies de révélation tardive, pour lesquelles seule l'analyse moléculaire permet de déterminer avec certitude si une personne à risque, mais encore asymptomatique, est porteuse de l'anomalie génétique responsable de la maladie. Les enjeux de la révélation du statut génétique réel sont considérables, lorsqu'il s'agit d'une affection grave sans thérapeutique préventive ou curative.

Les bonnes pratiques

La maladie de Huntington sera prise comme exemple, car cette pathologie a donné lieu à la réflexion la plus approfondie et bénéficié du plus grand recul dans la pratique de tests présymptomatiques. Le choix s'est porté sur cette pathologie, en raison de la demande des familles qui vivent très douloureusement les troubles moteurs et surtout le fléchissement intellectuel associé à des troubles du comportement qui caractérisent cette maladie de transmission autosomique dominante. La réflexion a conduit à l'élaboration d'un texte qui définit les bonnes pratiques du diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington. Six principes sont mis en avant : bénéfique, autonomie, consente-

ment éclairé, confidentialité, droit de ne pas savoir et égalité.

Dans ce cadre, le bénéficié n'est pas thérapeutique et dépend de la demande individuelle du candidat au test. Le principe d'autonomie requiert que le test ne soit demandé qu'à titre individuel et par une personne majeure. Le consentement éclairé nécessite de délivrer une information aussi complète que possible sur la maladie et ses caractéristiques génétiques, ainsi que sur les différentes options en matière de test.

La confidentialité s'avère capitale pour l'avenir du candidat, surtout s'il reçoit une réponse défavorable. Le droit de ne pas savoir doit être respecté en toutes circonstances. Enfin, le principe d'égalité s'applique aux possibilités d'accès du candidat aux centres qui pratiquent le test présymptomatique sans discrimination de nature financière.

Outre ces principes, le déroulement du test dans le temps et la prise en charge du candidat par une équipe multidisciplinaire sont particulièrement importants.

Guérir d'être "à risque"

Quel est l'impact du résultat et les conséquences d'un résultat défavorable ? *A priori*, quelle que soit sa nature le résultat représente un moment crucial qui précède des changements de vie à court et à long terme. De fait, avant de le réaliser, les candidats formulent leur souhait de voyager, de profiter de leur vie au maximum et celui du bonheur de quitter le statut de personne à risque. Pourtant, un quart des personnes ne manifestent aucune réaction et ne signalent aucun changement après le résultat. Seulement 60 % des candidats qui ont reçu un résultat favorable se disent heureux.

Quelle est la raison d'absence de réaction et de changement de vie après le résultat ? Que signifie cette immobilité émotionnelle face à un résultat d'une telle importance ? Malgré la compréhension intellec-

tuelle du risque réel, le candidat se croit "pas du tout" ou "très peu" à risque, ou, au contraire, déjà malade. Le risque subjectif est en partie fondé sur le vécu familial de la maladie et la pensée magique susceptible de conjurer le sort.

Si le décalage entre le résultat et le risque subjectif est grand, le temps d'adaptation à la nouvelle situation sera plus long. À la suite du résultat, les conséquences ne sont pas les mêmes à court et à long terme. Il est frappant de constater que, dans chaque groupe, un quart des candidats n'éprouvent aucune réaction immédiatement après le résultat et n'effectuent aucun changement à distance.

Quel que soit le résultat, l'équipe doit aider le candidat à guérir d'être "à risque".

Selon les sujets, un délai variable est nécessaire pour s'adapter à la nouvelle situation, dès lors que le fait d'être ou non porteur ne constitue plus un jeu cruel de la pensée mais devient une réalité. Ce délai explique, en partie, les difficultés rencontrées pour faire face à la nouvelle vie après un résultat favorable. L'importance du délai pourrait dépendre de l'écart qui existe entre le risque subjectif et le résultat.

Le risque objectif de 50 % représente rarement une réalité émotionnelle. Il est remplacé par le risque subjectif, fondé sur le vécu de la maladie dans la famille. Après le résultat, le choix de vie élaboré dans l'état "à risque" n'est plus adapté à la situation de certitude. À long terme, les conséquences du résultat les plus surprenantes concernent le nombre de grossesses chez les femmes porteuses sans demande de diagnostic prénatal (10 %).

Bénéfices autres que thérapeutiques

Le test prédictif est loin d'être un acte médical neutre. Le résultat équivalait soit à une condamnation soit à une libération. Aujourd'hui, le bénéficié thérapeutique est nul. Mais le bénéficié peut être évalué

dans d'autres dimensions.

- Bénéfice direct individuel : sentiment de libération, possibilité d'agir et de prendre des décisions.
- Bénéfice social : préparation à la maladie et aménagement des conditions de travail.

- Bénéfice familial : restructuration familiale dans la fratrie concernée, dynamique du couple face au résultat et possibilité d'informer les enfants.

- Bénéfice de la prise en charge par une équipe : psychothérapie, levée du mythe médical de la maladie, etc.

La réflexion menée par l'équipe multidisciplinaire, progresse avec son expérience car chaque candidat est un cas particulier. L'expérience acquise permet de mieux évaluer les motivations des candidats et de les aider à anticiper leurs réactions. ■

Le test génétique chez le sujet mineur

DR^h ANNIE NIVELON-CHEVALLIER

*Généticienne clinicienne,
C.H.R.U. de Dijon.*

Des intérêts parfois contradictoires

En règle générale, la pratique d'un test génétique implique une information du sujet, son libre choix et son consentement. Ces trois conditions ne sont pas envisageables chez l'enfant. Elles relèvent de ses parents qui sont d'éventuels demandeurs d'un test génétique.

Se pose alors la question du but que vise la demande de test.

La loi prévoit qu'un test ne peut être pratiqué que s'il présente un bénéfice pour le sujet concerné. Il convient donc de distinguer d'emblée deux situations très différentes.

Le test constitue un appoint diagnostique chez un enfant qui est symptomatique et a des signes pathologiques. Dans ce cas, le test génétique représente — comme les autres examens — un moyen diagnostique supplémentaire qui intervient dans le cadre d'un traitement ou d'une prise en charge adaptée.

Lorsqu'un premier enfant est déjà

atteint, l'apparition de signes mineurs chez un autre enfant de la fratrie peut justifier de réaliser le test pour affirmer ou infirmer la pathologie connue dans la famille. Toute autre est la situation de l'enfant normal, chez lequel un test génétique peut être demandé par les parents quand existe une maladie familiale. Tel est l'objet de la réflexion qui suit.

Les parents sont responsables du bien-être de leur enfant. Le fait de savoir ou ne pas savoir est susceptible de mettre en cause l'intérêt de l'enfant, parfois divergent de celui de ses parents. Vivre sa liberté, sans la constante menace d'une information génétique qui concerne une pathologie jusqu'à présent incurable, s'oppose parfois à l'intérêt des parents dont l'angoisse de ne pas savoir si leur enfant développera la maladie est telle, qu'elle est de nature à compromettre leur relation avec lui.

Principes éthiques et bonne conduite

Une réflexion a déjà été menée en Grande-Bretagne. La génétique y est solidement implantée depuis longtemps. Elle a été menée par des médecins pédiatres et généticiens, et un groupe de parents

dénommé Genetic Interest Group qui réunit une centaine d'Associations. Elle peut aider à aborder ce problème sous toutes ses facettes. Réaliser un test génétique chez un enfant mineur pose trois questions.

- Une question éthique : tester un enfant et connaître son statut, le prive du droit de choisir plus tard de faire ou ne pas faire le test, sachant combien d'adultes confrontés à une proposition de test génétique, la refuse pour des raisons multiples.

La confidentialité et le secret médical ne sont pas respectés, alors qu'il s'agit en France de valeurs fondamentales. Un enfant devenu adulte, pourrait contester cette rupture du secret qui n'est admise que lorsque sa santé le justifie. Il pourrait y avoir également danger potentiel, si la remise du résultat d'un test génétique n'était pas astreinte à la confidentialité.

- Une question psychologique : la connaissance du résultat d'un test peut perturber la relation parent/enfant, créant une présélection à l'intérieur de la fratrie et une anticipation de la maladie. Il paraît difficile de ne pas modifier le regard porté sur un enfant dont on croit connaître l'avenir. En revanche, il convient de prendre en compte des effets positifs. Il peut être précieux de pouvoir pla-

nifier une information dont on dispose dès l'enfance, les parents pouvant dès lors choisir le moment qui leur paraît le plus opportun pour expliquer à l'enfant le résultat d'un test.

L'anxiété inhérente au fait de ne pas savoir, peut s'avérer plus nocive pour la famille que l'accès à une connaissance fondée. Il est des situations où l'angoisse parentale peut compromettre toute dynamique. L'approche qui procède d'un choix du moindre mal est donc privilégiée. On considère habituellement que l'enfant mineur est moins défini par un âge légal que par son niveau de maturité. Il peut être considéré apte à comprendre une information génétique dès lors que sa maturité sexuelle le met en capacité de procréer. Toutefois, la période de la puberté est aussi celle des grands bouleversements psychologiques et d'une extrême fragilité émotionnelle qui fait craindre que la réalisation d'un test ne représente un élément de perturbation supplémentaire.

- Une question légale : l'intérêt de l'enfant doit primer sur celui des parents. Il est donc nécessaire que la décision de réaliser un test génétique chez un mineur fasse l'objet d'une discussion entre le médecin et les parents, prenant en compte tous les éléments de réflexion énoncés précédemment.

Apprécier les justifications du test

Après avoir rappelé ces principes généraux, on peut envisager les différentes situations rencontrées. D'un point de vue pratique, la réalisation d'un test génétique chez un enfant mineur peut se discuter dans trois situations différentes.

- Pour les maladies à révélation pédiatrique, on constate une grande demande de savoir concernant les enfants plus jeunes. Elle se fonde sur l'espoir qu'ils ne présenteront pas l'affection de leur aîné, mais aussi sur la nécessité d'envisager éventuellement un lieu de

vie adapté, urbain plutôt que rural, ainsi qu'une activité professionnelle des parents qui soit compatible. La connaissance d'un résultat positif avant les premiers symptômes, peut également permettre d'éviter des attitudes inappropriées et de préparer des relations adaptées à la situation. Les arguments qui s'opposent à la pratique de test chez un enfant encore asymptomatique, restent les mêmes. Toutefois, dans ces circonstances l'anxiété parentale est majeure, de telle sorte que la décision doit être réfléchie et discutée ;

- Pour les maladies où un sujet sain peut être conducteur de l'affection, du fait d'un remaniement chromosomique ou d'une maladie liée au chromosome X, il est raisonnable de repousser la pratique du test à l'âge de maturité sexuelle, puisqu'il n'y a aucune conséquence pour le porteur. C'est dans ces situations, cependant, que les parents discutent d'une réalisation plus précoce pour avoir le temps de moduler l'information en fonction de chaque jeune. Néanmoins, il ne faut pas attendre la première grossesse.

- Enfin, dans les maladies sans thérapeutique actuelle dont l'âge d'apparition est tardif, un test précoce ne peut être que délétère et ne doit pas être pratiqué chez un mineur. Une situation particulière est celle des enfants en cours d'adoption. Des pressions sont parfois exercées par les parents adoptifs ou les conseils de famille pour que des tests génétiques soient réalisés. À cet égard, il n'existe aucun encadrement. Des protocoles sont définis, variables selon les organismes de l'adoption. Il n'y a aucune justification à ce que les mêmes règles ne soient pas appliquées à tous les enfants. Même si un enfant appartient à une famille où existe une maladie génétique, ne pas être adoptable à cause d'un test positif représenterait pour lui une perte de chance considérable. On adopte un enfant et non un adulte !

Le test génétique chez le fœtus

Une dernière situation doit être évoquée : celle du test génétique effectué chez le fœtus. Lorsqu'un diagnostic prénatal est pratiqué pour rechercher un état pathologique grave, le test peut rassurer sur un point : l'enfant sera ou non malade.

Le test peut mettre en évidence une anomalie génétique non délétère. Mais il est également possible qu'il caractérise une anomalie génétique, non symptomatique chez ce fœtus. Il peut s'agir de l'état hétérozygote, c'est-à-dire de porteur d'une maladie à transmission récessive autosomique. Ce fait n'a aucune importance pour l'enfant à naître, puisque les conséquences ne sont envisageables que dans le cas d'un projet de descendance, ce dont on est éloigné pour cet enfant pas encore né.

S'agissant de l'état conducteur, soit d'une maladie à transmission liée au chromosome X, soit d'un remaniement chromosomique équilibré, là encore l'importance sera réelle pour un projet de descendance.

L'information délivrée aux parents, doit-elle seulement concerner la présence ou non de la maladie recherchée, ou traiter de ces états non pathologiques de sujets asymptomatiques mais néanmoins à risque ultérieur pour leur descendance.

Le choix de révéler tout ou partie de l'information, devrait comme toujours faire l'objet d'une discussion avec les parents intervenant avant l'examen, ainsi que d'un consensus des professionnels. Les parents souhaitent connaître la totalité de l'information produite par le diagnostic prénatal. Le médecin s'interroge sur l'impact possible d'une information qui ne présente aucune importance immédiate et ne concerne pas, à proprement parler, une pathologie.

La conservation de l'information

Il convient aussi de s'interroger sur les problèmes liés à la conservation de l'information. À son adolescence, la mise en évidence de l'état de porteur devra être révélée à l'enfant, dès lors capable de la comprendre. Rien ne permet pourtant d'être assuré que l'information ne sera pas perdue. Elle pourrait donc être conservée dans le dossier de génétique. Toutefois, les conditions de vie actuelles font que les familles se déplacent beaucoup et l'idée de fichier centralisé entraîne une certaine méfiance. Cependant il importe de prendre en compte qu'un porteur hétérozygote de mucoviscidose présente un risque sur cent d'avoir un enfant malade et qu'un porteur de translocation chromosomique équilibrée a près de 10 % de risque que son remaniement se déséqui-

libre dans sa descendance. La transmission de l'information relève donc du devoir des parents et du médecin.

La découverte fortuite d'une caractéristique génétique

Enfin, le dernier point qui justifie une réflexion est celui des découvertes fortuites, sans rapport avec la maladie que recherchait le diagnostic prénatal effectué. C'est le cas des translocations chromosomiques "équilibrées", trouvées dans une recherche de trisomie. Elles n'ont a priori aucune conséquence, mais obligent à vérifier le caryotype des parents et donc à les informer. En effet, si la translocation est retrouvée chez l'un des parents, elle peut être considérée comme une sorte de marqueur

familial sans retentissement pathologique. Mais si elle est *de novo*, on peut s'interroger sur une éventuelle perte ou gain de matériel génétique. C'est le cas également de certaines anomalies des chromosomes sexuels qui n'ont aucun retentissement sur la vie de l'enfant, sur sa santé ou sa fertilité ultérieure, pour les situations de 47 XXX ou 47 XYY. Dans ces circonstances, la révélation en contexte prénatal a essentiellement un effet péjoratif pour l'enfant.

La pratique d'un test génétique chez un enfant sain et chez l'enfant mineur, recouvre donc des situations très diversifiées que l'on doit donc envisager séparément. L'intérêt de l'enfant constitue toujours le fil conducteur d'une réflexion qui concerne à la fois les parents et les médecins. ■

Le test génétique, bouleversement ou apaisement d'une vie

MARCELLA GARGIULO

Psychologue clinicienne, Institut de myologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Un test génétique renvoie chacun à son autonomie

Chez un individu, quelle que soit sa nature un test génétique peut induire un questionnement sur la valeur de la vie et sur l'importance de savoir ou ne pas savoir. Que faire de ce savoir ? À qui sera utile ce savoir ? : à la personne concernée ? à sa famille ? à un enfant à venir ? Cette évaluation des enjeux qui apparaissent dans la prise de

décision d'accepter ou non un test génétique, fait du déroulement et du temps de la consultation génétique un espace au sein duquel les questionnements médical et existentiel sont de taille.

De manière contemporaine, ce questionnement n'est pas exclu du système des pensées propres aux équipes de génétique médicale. Chacun des membres (généticien, psychologue, spécialiste) possède un système de valeurs, de croyances et des opinions diverses concernant la valeur de la vie, la limite de l'acceptable et de l'inacceptable.

Au cours de la consultation génétique, un important bouleversement se produit, dès lors que le bien individuel (celui du patient) ne correspond pas au bien com-

mun (celui représenté par l'équipe). Ces situations interrogent fortement les systèmes de pensée des intervenants, remettent en question le fonctionnement des équipes et interpellent fortement l'éthique dans ses dimensions humaine et universelle.

Le test génétique et la temporalité

D'un point de vue psychologique, une personne se définit par le changement. On est une histoire, et notre histoire n'est achevée qu'au moment de la mort. Paul Ricœur parle d'une identité narrative qui suppose une temporalité. Ce qui apparaît bien aujourd'hui, le sera-t-il demain ? Si un homme est



une histoire, son rapport à la vérité peut changer. Dans ce sens, toute décision prise doit s'inscrire dans une temporalité constructrice, dont le travail d'anticipation doit être situé au premier plan. Il ne suffit pas de savoir ce qui est bien pour moi aujourd'hui. Il est nécessaire de savoir qu'on peut changer et quelles seront les conséquences pour demain. Tant pour sa propre vie que pour celle des autres, tant dans le domaine social, professionnel que familial.

L'accompagnement des personnes qui acceptent un test génétique doit être orienté selon les motivations (pourquoi le faire ?), la bienfaisance (quel bénéfice pour chacun ?) et aussi la prise en compte du temps dans la décision, c'est-à-dire l'après-coup, l'avenir et les conséquences du résultat de ce test génétique dans la vie.

La personne qui demande un test génétique doit être éclairée sur de telles notions et aussi aidée à anticiper l'impact du résultat. Il existe une différence entre se projeter et avoir un projet. Il ne suffit pas que la personne se projette dans l'avenir avec le résultat. Le travail d'anticipation protectrice se résume au fait que la personne ait un projet compatible avec l'obtention du résultat. En génétique, la consultation pluridisciplinaire veille à ce que chaque personne prenne sa décision en toute connaissance de cause.

Le résultat du test génétique, inducteur de la culpabilité

Pourquoi se sentir coupable de ce qu'on n'a pas choisi ? Dans la transmission génétique, il n'y a pas d'intention ou de volonté. Pourquoi une maladie génétique introduit-elle un questionnement particulier, à la différence d'autres affections ? Un sentiment est étroitement lié à ces maladies génétiques : celui de culpabilité. Qu'ai-je fait ? Pourquoi ? Pourquoi moi ? Pourquoi pas moi ? La culpabilité est un sentiment complexe, accompagné dans la

plupart des cas par une modification de l'image de soi.

La culpabilité peut prendre différentes formes.

- Culpabilité/honte. Quand une personne se sent coupable, elle peut aller parfois très loin dans ce sentiment. Poussée à son paroxysme, la culpabilité peut devenir la honte, de telle sorte que la personne est contrainte à se cacher d'elle-même. Il s'agit indiscutablement du versant pathologique de la culpabilité : on se détruit par mésestime de soi, par haine de soi. Quand une personne est envahie par le sentiment de honte, elle cherche à échapper au regard persécuteur d'un autre qui est intériorisé : c'est moi-même qui condamne. Ce sentiment est éprouvé dans une grande solitude.

- Culpabilité/responsabilité. C'est l'aspect positif de la culpabilité. Quand la personne peut ressentir un sentiment de responsabilité, elle n'est plus seule mais élabore un rapport à autrui. Elle ne se cache plus et évolue dans une solidarité communautaire.

L'émergence du sentiment de responsabilité signale la guérison de la culpabilité. La personne peut et veut répondre de..., répondre à... L'accompagnement psychologique ne se réduit pas à déculpabiliser les personnes, mais au contraire à leur faire prendre une conscience aiguë de leur sentiment de culpabilité, afin de les délivrer de ses excès pathogènes.

Accepter parfois de perdre

Un récit nous permet de penser. Un nourrisson meurt. Sa mère le porte sur elle pendant des jours et des nuits pour rencontrer Bouddha. En arrivant, elle lui demande un miracle : « *Ressuscitez mon fils !* » Bouddha lui répond : « *Fais le chemin à l'envers ; va dans tous les villages que tu as parcourus pour arriver vers moi et cherche une seule famille où il n'y a pas eu un mort. Si tu la trouves, nous en reparlerons pour ton enfant !* »

La femme revient quelques mois plus tard. « *Alors ?* » lui dit Bouddha. Et la femme lui répond : « *Maintenant, j'ai compris... Cherchons ensemble un endroit pour enterrer mon fils !* »

Que nous enseigne cette histoire ?

- Demander l'impossible est toujours un signe de souffrance. Dans la plupart des cas, il faut accepter de perdre.

- Pour comprendre, il faut du temps. On peut l'évaluer dans la demande.

- La présence de plusieurs interlocuteurs (généticien, psychologue et médecin d'organe), amplifie la capacité de réflexion, permet une vision élargie du problème et aide à partager le sentiment de responsabilité ou de culpabilité dont les équipes soignantes ne sont pas épargnées.

L'accompagnement des personnes s'avère donc capital. Il s'inscrit dans une démarche préventive, avec trois attitudes :

- prendre part pour colmater le vide. Cela peut créer chez le soignant l'illusion d'une certaine activité et donc de faire quelque chose pour l'autre. Mais cette attitude n'est pas efficace dans le temps ;

- disparaître ou démissionner pour éviter toute confrontation humaine. Ce dégageant provoque parfois des annonces par téléphone ou par lettre, des entretiens rapides. Soignant et consultant sont seuls. Des deux côtés, on retrouve un sentiment de frustration ;

- reconnaître que pour soi-même, on a peu de certitude sur les limites de ce qui relève du supportable et de l'insupportable. Cette reconnaissance ouvre la voie à l'empathie nécessaire à l'accompagnement. ■

1. Paul Ricœur, *Soi-même comme un autre*, Paris, Seuil, 1990.



Dépistage génétique et médecine du travail

D^{RS} CLAUDE
MICHÈLE
POISSONNET &
MONIQUE VÉRON

Service de médecine du travail, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP

La mise sur le marché de tests prédictifs de santé en médecine, basés sur les nouvelles technologies, laisse peu de doute sur leur utilisation dans le monde du travail et fait craindre à plus ou moins brève échéance, la sélection professionnelle de certaines personnes, voire leur exclusion de postes dits "à risque".

Il paraissait dès lors important aux médecins du travail du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, d'organiser les 30 et 31 mars 2000 un séminaire de réflexion sur le thème : Intérêts et risques du dépistage génétique dans le monde du travail.

Cette réunion s'est fixée comme buts principaux : de démystifier les tests génétiques, de s'interroger sur leurs risques et leurs dangers, ainsi que sur la nécessité de leur utilisation en milieu de travail, de sensibiliser les médecins du travail français et les chercheurs à cette problématique, enfin d'engager une réflexion européenne, voire mondiale, en association avec tous les partenaires concernés, anticipant ainsi les futures discussions qui se tiendront dans le cadre du Parlement européen.

Au cours de ces journées, ont été abordés et discutés les perspectives et les limites actuelles de la génétique, les aspects réglementaires et éthiques dans les différents pays européens et aux États-Unis, les polymorphismes génétiques et leur implication dans les cancers professionnels, enfin les problèmes pratiques posés par l'existence d'altérations génétiques latentes et l'accessibilité à l'emploi. En conclusion de cette rencontre, une table ronde a réuni une sociologue de la santé, les représentants des employeurs et des travailleurs français.

Un rapport tiré de ce séminaire sera édité prochainement. Il sera disponible auprès du service de médecine du travail du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière.

Génétique prédictive en médecine

La médecine prédictive a pour objet de dépister dans la population ou dans des familles à risque des sujets sains, mais qui présentent une prédisposition élevée de développer une maladie particulière. (J. Feingold)

Un test génétique est défini comme l'analyse d'un gène spécifique, de son produit ou de sa fonction, ou d'autres analyses de DNA ou de chromosomes, dans le but de détecter ou d'exclure une anomalie associée à un désordre génétique. Les tests de dépistage génétique sont dits présymptomatiques en cas de maladie héréditaire, et prédictifs en cas de maladie multifactorielle. Dans le premier cas, ils permettent de déterminer le génotype de l'individu et de savoir si celui-ci est atteint. Dans le deuxième cas, le résultat du test prédictif permet simplement de moduler le risque de maladie. En effet, la valeur prédictive des tests est toujours faible et ceux-ci ne permettent pas actuellement une estimation précise du risque.

Aspects réglementaires et éthiques

Le dépistage génétique dans le monde du travail, pourrait constituer une tentation pour les employeurs, en particulier lors de l'embauche. Ceci leur permettrait d'exclure les sujets les plus fragiles, afin de se dégager sur le plan de leur responsabilité pénale en matière de gestion et de prévention des risques professionnels, et d'éviter ainsi la charge des maladies professionnelles qui pourraient leur être imputées (M. Larche-Mochel). Ces pratiques, admises aux États-Unis, ne sont pas tolérées par la Communauté européenne : la législation y a été fortement encadrée. Ainsi, même si les termes sont parfois imprécis, en France la législation s'oppose à

une telle demande de test. D'après l'article 145-15 de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, en cours de révision, « *L'examen génétique des caractéristiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'elle n'est pas réalisée dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement.* » Ces principes ont été repris dans la Convention d'Oviedo sur les droits de l'homme et la biomédecine du 4 avril 1997, avec la réserve supplémentaire « *d'un conseil génétique approprié.* » Le Code de la santé publique rappelle également les sanctions prévues par le Code pénal en cas de non respect de cette réglementation.

Sur le fond, la médecine du travail n'est pas une médecine de dépistage, mais une médecine de prévention. L'article R. 241-41 (Décret n° 88-1198 du 28 décembre 1988) liste les missions du médecin du travail parmi lesquelles figurent : 1- l'amélioration des conditions de vie et de travail dans l'entreprise ; 2- l'adaptation des postes, des techniques et des rythmes de travail à la physiologie humaine ; 3- la protection des salariés contre l'ensemble des nuisances, et notamment contre les risques d'accidents du travail ou d'utilisation des produits dangereux.

Le dépistage systématique ne figure pas parmi ces missions. Lors de l'embauche, l'aptitude médicale à l'emploi ne relève que du seul médecin du travail.

Dans son avis et recommandations n° 46 du 30 octobre 1995 — « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention » —, le Comité consultatif national d'éthique, insiste sur le fait que : « *cette aptitude qui doit obligatoirement être vérifiée par un examen médical avant l'embauche et par des examens ultérieurs périodiques, doit être évaluée au moment de l'examen et non en fonction de risques futurs. (...)* Cependant, dans certains cas,

lorsque la probabilité d'une maladie liée à la fois à une prédisposition génétique et à l'environnement du travail est très grande alors qu'elle ne l'est pas pour les autres travailleurs, et que cette maladie présente pour lui un danger sérieux sans qu'il soit possible de le réduire ou de le supprimer en modifiant l'environnement, il peut être admissible que le médecin du travail prescrive des tests génétiques permettant de déceler cette susceptibilité. La loi l'autorise en effet à prescrire des examens complémentaires nécessaires à la détermination de l'aptitude médicale au poste de travail et notamment au dépistage des affections comportant une contre-indication à ce poste de travail (article R. 241-52 du Code du travail), examens dont l'anonymat doit être respecté. (...) L'utilisation des tests génétiques dans le cadre de la médecine du travail devrait être exceptionnelle et strictement réservée à des cas limitativement énumérés, pour lesquels le risque est suffisamment bien établi et les tests disponibles suffisamment fiables et pertinents. »

En effet, peut-on faire supporter à un salarié, c'est-à-dire à une personne humaine, les conséquences d'une évaluation qui demeure dans l'ordre de l'incertain et de l'aléatoire, d'autant que l'exposition à un risque, même à un agent cancérigène, n'entraîne pas systématiquement une pathologie ? Peut-on sélectionner un salarié, voire le priver de son emploi (ou d'un emploi) avec les conséquences actuelles, et l'obliger à organiser son existence par rapport à l'anticipation de déficiences ou de pathologies probables et futures ? Enfin, le salarié n'a-t-il par le droit d'exprimer sa volonté et de participer aux décisions concernant sa santé, même dans le cadre de la prévention. N'est-il pas en droit d'exiger un risque zéro, en souhaitant subir un test de dépistage ? (M. Larche-Mochel)

Polymorphismes génétiques et cancers professionnels

En terme de santé, on peut observer d'importantes différences entre des travailleurs exposés de façon similaire à une même substance. Les différences de susceptibilité entre individus, pourraient s'expliquer par une altération ou une variation de l'expression d'un ou de plusieurs gènes, les rendant plus sensibles à l'action de certains xénobiotiques.

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle du polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes, dans la susceptibilité individuelle au risque tumoral. À l'heure actuelle, le polymorphisme des gènes d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques, ne permet pas de rendre compte de toutes les variations interindividuelles dans le métabolisme des cancérigènes.

L'intensité et la durée de l'exposition aux substrats, conditionnent l'expression de ces polymorphismes. La prévention doit donc être environnementale et non génétique. (J.-M. Dupret)

Maladies génétiques latentes et emploi

Dans le monde du travail, le problème d'une maladie latente — qu'elle soit génétique ou non — ne devrait pas être soulevé. En effet, seule la présence de manifestations cliniques peut constituer un argument pour considérer qu'il y a une inaptitude à un poste.

Cependant, la connaissance d'antécédents de maladie génétique dans la famille, peut faire suspecter qu'un employé (ou un futur employé) est, en raison de son lien de parenté avec le/la malade, exposé à développer la même affection. Cette probabilité dépend du lien de parenté et du mode de transmission de la maladie.

Quand il est disponible, un test

génétique peut permettre de savoir si cette personne à risque est réellement porteuse de l'altération du gène en cause ou non porteuse. Affirmer qu'elle est porteuse avec certitude d'une altération génétique, ne peut changer le jugement du médecin du travail sur l'aptitude à un poste. De ce fait, la réalisation d'un test génétique ne se justifie pas dans le monde du travail. Cependant, le médecin du travail est en mesure d'aider la personne à risque (ou reconnue porteuse après un test souhaité par elle-même) à prendre conscience de sa situation médicale, si elle l'expose à l'apparition de manifestations cliniques pouvant rendre le poste qu'elle occupe dangereux, à l'avenir, pour son entourage ou pour elle-même. Une collaboration étroite entre médecins du travail et généticiens, peut contribuer à mieux appréhender le problème. Toutefois, la variabilité d'expression de nombreuses maladies génétiques et la pénétrance incomplète du gène, ne permettent pas de prédire réellement l'avenir d'une personne porteuse d'une altération génétique. (M.-L. Briard)

Point de vue des partenaires sociaux

Dans l'ensemble, tous les représentants des personnels se déclarent contre l'utilisation de tests génétiques en milieu de travail, tant à l'embauche que tout au long de la vie professionnelle. Du côté des représentants du patronat, le MEDEF ne rejette cependant pas l'utilité des recherches sur les susceptibilités individuelles appliquées à la prévention des affections professionnelles.

Le souhait d'un véritable débat de société consacré aux tests génétiques — qui ne soit pas seulement réservé aux seuls scientifiques — a été exprimé par le syndicat national des travailleurs de la recherche scientifique. ■

Tests génétiques et assurances

GRUPE
THÉMATIQUE
MIRAMION ÉTHIQUE
ET GÉNÉTIQUE,
ESPACE ÉTHIQUE.

Assurance et vie sociale

L'utilisation des tests génétiques ne peut être admise qu'à des fins médicales ou scientifiques (article 16-10 du Code civil et article L.145-15 du Code de la santé publique). Le fait de détourner de leur finalité les informations recueillies, est condamnable pénalement. De ce fait, les tests génétiques ne peuvent être réalisés à la demande des assureurs.

Le 23 mars 1999, les sociétés d'assurances, membres de la Fédération française des sociétés d'assurances (FFSA), prenaient l'engagement de ne pas tenir compte, pendant les cinq prochaines années, des résultats d'une étude des caractéristiques génétiques d'un candidat à l'assurance, même si ceux-ci étaient communiqués volontairement. Un premier moratoire de cinq ans avait déjà été adopté par cette société en 1994. Actuellement, les assurances ne peuvent donc demander des tests génétiques ou se servir des résultats de ceux qui ont été réalisés dans un autre objectif. Mais qu'en sera-t-il dans l'avenir ?

Le groupe thématique Miramion *Éthique et génétique* a consacré un travail à l'attitude des assureurs vis-à-vis des tests génétiques, pour souligner d'emblée que l'objectif premier des sociétés d'assurances est purement lucratif : leur politique vise à ce que l'ensemble des primes reste supérieur à l'ensemble des remboursements.

Des documents doivent être remplis avant de signer un contrat d'assurance. Les questions posées cherchent à faire préciser si un individu appartient à une population dite à risque ou non. Par exemple, si le contractant a un parent décédé d'un infarctus vers

40 ans, cela signifie pour lui un risque accru de maladie cardiaque. Il existe trois risques majeurs couverts par les assurances : l'assurance santé, l'assurance vie et l'assurance obligatoire. Si l'on exclut l'assurance santé, certaines assurances s'avèrent indispensables à la vie sociale (achat d'un bien comme une maison, emprunt, etc.), alors que d'autres sont contractées volontairement (assurances vie),

Évaluer les conséquences

Si des tests génétiques étaient réalisés à la demande des assurances, la personne concernée serait contrainte à se confronter au résultat qu'elle n'avait pas personnellement sollicité. *A contrario*, les tests génétiques peuvent être la source d'informations asymétriques, c'est-à-dire connu du seul contractant. Ainsi, une personne qui connaît son risque "élevé" de décès peut s'assurer sur la vie afin de permettre à ses descendants d'obtenir un capital.

Dès lors, une réponse doit être apportée à cette importante question. Quelles peuvent être les conséquences du résultat d'un test génétique, pour les personnes reconnues porteuses d'un gène muté dans une famille à risque : un refus de contracter une assurance ? une majoration des primes ? Pour les membres de la famille qui seraient reconnus comme non concernés par la maladie : une baisse de la prime (ce qui est recherché par chacun d'entre nous) ?

En dépit d'un test positif, le risque pour une personne de développer une maladie peut rester faible ou difficile à estimer du point de vue scientifique. En revanche, pour les assurances, le fait que ce risque soit multiplié par deux apparaît comme important.

En outre, l'utilisation des tests génétiques dans le domaine des assurances, pose sans nul doute les questions relatives au respect de la confidentialité des résultats et à la

protection des données médicales. Dans ces domaines, les situations diffèrent selon les pays.

Aux États-Unis, certaines personnes refusent de subir les tests pour ne pas être confrontées à des problèmes d'assurances si ceux-ci se révélaient positifs. D'autres, s'assurent rapidement afin de rester assurables si les résultats s'avéraient positifs par la suite. Dans l'État du Vermont, les assureurs ne peuvent plus poser de questions personnelles relatives aux membres de la famille du contractant, admettant que tous sont censés présenter le même risque. Dans d'autres États, les tests génétiques sont soit autorisés soit interdits.

En Grande-Bretagne, les assurances souhaitent pouvoir obtenir des souscripteurs qu'ils se soumettent à un test pour sept pathologies : la maladie de Charcot-Marie-Tooth, le cancer du sein familial, la polyposose rectocolique, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la myotonie dystrophique de Steinert et les néoplasies endocriniennes multiples. Bienôt, il faudra prouver que le test est négatif pour ces maladies, avant de pouvoir contracter une assurance vie dépassant le plafond de 100 000 £. Une enquête a été réalisée auprès des associations de malades : sur 7 000 personnes apparentées à des malades, un tiers a rencontré des problèmes avec les assurances, alors même que 13 % d'entre elles n'avaient pas de risque *a priori*, en raison de leur lien de parenté.

En France, un moratoire est maintenu jusqu'en 2004. Mais après, on peut se demander quelle sera l'attitude des assurances. C'est-à-dire quels pourraient être les tests exigés, les raisons des choix qui seront retenus, mais aussi les conséquences d'un test positif ou d'un test négatif. ■

Une approche juridique

HÉLÈNE
GAUMONT-PRAT

Juriste, chercheur en droit des biotechnologies, laboratoire de recherches juridiques Dante, Université de Versailles Saint-Quentin, membre du Comité consultatif national d'éthique.

Protéger l'individu dans sa liberté et sa vie privée

Les lois de bioéthique du 29 juillet 1994, ont posé les bases d'un statut juridique du corps humain et, pour la première fois, ont fixé un ensemble de dispositions destinées à encadrer l'investigation génétique.

Une différence est faite entre l'empreinte génétique destinée à identifier une personne en révélant l'organisation génétique propre à chaque individu, et les tests génétiques dévoilant la condition pathologique présente et future de l'être humain. Le Chapitre III du Titre I du Livre I du Code civil (article 16.10 à 16.12) affirme cette distinction en visant d'une part « l'étude génétique des caractéristiques d'une personne » et « l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques ». Ces règles sont reprises et déclinées au Code de la santé publique.

L'élément du corps humain, objet de la réglementation est l'information génétique contenue dans le gène : toutefois celle-ci n'est pas définie ou nommée, mais elle bénéficie d'une protection légale fondée sur les droits de la personne affirmés par les principes généraux gouvernant le statut du corps humain et elle se trouve strictement protégée par ses conditions d'accessibilité dont la finalité engendre la légitimité. En effet, la connaissance de l'information génétique débouche sur une transparence de l'individu et peut s'accompagner de dérives liées à des risques de discrimination fondée sur le profil génétique de la personne.

Le législateur a entendu assurer la protection de l'individu dans sa liberté et sa vie privée, en suivant notamment les recommandations

formulées par le Comité consultatif national d'éthique.

Au niveau international et européen, d'autres textes se prononcent également en faveur de l'encadrement strict des tests génétiques (Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, adoptée le 9 décembre 1996 par l'Assemblée générale des Nations Unies, et Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine adoptée par le Comité des ministres le 19 novembre 1996, qui est entrée en vigueur le 1^{er} décembre 1999 pour les pays qui l'ont ratifiée).

Traditionnellement, on entend par tests génétiques les examens qui utilisent le gène, l'ADN comme moyen d'investigation. Ces tests recouvrent un champ très large car ils peuvent être utilisés sur l'embryon ou le fœtus (diagnostic préimplantatoire ou diagnostic prénatal : il s'agit de la médecine prédictive anténatale) ou sur la personne mineure ou majeure (médecine prédictive postnatale). C'est cette dernière catégorie qui fait l'objet de cette étude.

Les principes

Selon l'article 16.10 du Code civil, l'étude génétique des caractéristiques d'une personne n'est autorisée qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et le consentement préalable de la personne doit être recueilli, règle déjà imposée par le droit médical et reprise dans le Code civil.

Deux finalités reconnues légitimes (mais non exemptes de problèmes) sont ainsi visées : la finalité médicale et la finalité de recherche scientifique. Seule la première, qui a fait l'objet d'une étude approfondie par le Groupe thématique Miramion *Éthique et Génétique*, est abordée dans notre analyse.

Dans l'hypothèse de la finalité médicale, un certain nombre de principes directeurs issus des lois de bioéthique sont posés aux articles 16.10 et L. 145.15 et L. 145.15.1 Code de la santé publique, ainsi qu'aux articles L. 145.17, L. 145.18 du Code de la

santé publique et 226.25, 226.26 du Code pénal, pour encadrer ce dépistage génétique dans un souci d'assurer le respect et la protection des personnes : une finalité médicale plus large qu'une finalité thérapeutique, le recueil du consentement, l'agrément des praticiens habilités et l'intérêt du patient. Ces principes sont entendus comme des conditions cumulatives.

Les autres principes découlent des règles générales du droit privé : le principe de confidentialité et le principe de non-discrimination. Un certain nombre de sanctions pénales ou civiles assurent le respect des différents principes.

Enfin le décret 2000.570 du 23 juin 2000 (*J.O.*, 27 juin 2000) complète le Code de la santé publique par des dispositions relatives aux conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.

Une finalité médicale qui dépasse la condition habituelle de nécessité thérapeutique

Le terme de finalité « médicale » a été préféré par le législateur à celui de « thérapeutique », du fait du domaine particulier de la médecine prédictive qui ne vise pas seulement à soigner ou même à prévenir (beaucoup de maladies génétiques peuvent être identifiées mais non traitées actuellement), mais à mettre en évidence la prédisposition à la maladie ou la faculté à transmettre le gène déficient ainsi qu'à permettre le recours à la collaboration des familles en cas d'études de maladie génétique.

Le récent décret du 23 juin 2000, délimite le champ d'étude des caractéristiques génétiques d'une personne qui a pour objet soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes, soit de rechercher chez une personne

asymptomatique, les caractéristiques d'un ou de plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance, selon les nouveaux articles R. 145.15.1 et R. 145.15.2 du Code de la santé publique.

Le recueil du consentement

L'article 16.10 du Code civil, pose le principe du consentement préalable à l'investigation génétique. En effet, les analyses génétiques supposent que soient prélevées des cellules sur le corps de l'intéressé, avant que ces cellules soient l'objet d'investigations génétiques. Même si l'atteinte à l'intégrité corporelle est très limitée en fait, elle existe et suppose le respect du principe d'inviolabilité du corps humain qui s'inscrit dans la tradition du droit. Dans cette hypothèse, il est possible de dire que l'atteinte à l'intégrité peut être à la fois physique et psychique, ce qui peut avoir des retentissements très graves pour la personne et entraîner un déséquilibre psychologique, en raison du diagnostic fatal qui peut être posé.

Le principe du consentement se voit repris par l'article L. 145.15 du Code de la santé publique, qui précise que celui-ci doit être recueilli par écrit et qu'il peut ne pas être recueilli si l'intérêt du patient le requiert (intérêt qui sera apprécié par le médecin, lorsque la révélation d'une maladie génétique grave non curable est de nature à déstabiliser gravement le patient, ce qui est déjà pris en compte par le droit médical d'une façon générale). Le nouvel article R. 145.15.4 issu du décret du 23 juin précise que le consentement donné par écrit, doit être libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée des examens dans le respect des dispositions de l'article 35 du décret 95.1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale. Lorsque la personne concernée est mineure, le consentement doit être donné dans les conditions énoncées

ci-dessus, par les titulaires de l'autorité parentale.

Les conditions de communication des résultats sont fixées par l'article R. 145.15.14 du Code de la santé publique.

L'agrément des praticiens habilités

Le nouvel article R. 145.15.7, précise que l'agrément des praticiens sous la responsabilité desquels sont pratiqués les tests génétiques, est nominatif et attribué pour une durée de cinq ans renouvelable par arrêté du préfet de région, pris après avis de la Commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales. Selon l'article R. 145.15.9, pour obtenir son agrément le praticien responsable doit être médecin qualifié en biologie médicale ou pharmacien biologiste ou, à titre exceptionnel, une personnalité scientifique justifiant de titres ou travaux spécifiques. Les autorisations des laboratoires d'analyses de biologie médicale des établissements publics de santé, des centres de lutte contre le cancer et des laboratoires de biologie médicale, sont délivrées dans les conditions fixées aux articles R. 145.11, R. 145.12, R. 145.13 du Code de la santé publique.

L'intérêt du patient, au sens de l'article L. 145.15.1 du Code de la santé publique

Le législateur, soucieux d'assurer la protection de l'individu, a strictement encadré la collecte de ces informations génétiques en la limitant soit à la finalité médicale, soit à celle de recherche scientifique (*cf. supra*). Le recours à la médicalisation a ainsi semblé, dans un premier temps, pouvoir servir de garde-fou. Mais le terme « médical », retenu à l'article 16.10 du Code civil pour sa compatibilité avec le développement de la médecine prédictive à la place de l'expression « thérapeutique », est aussi porteur d'ambigü-

tés et peut servir des intérêts concurrents (employeurs et assureurs, par le biais de la médecine du travail ou des questionnaires de santé) que le législateur n'avait pas semblé prévoir en 1994.

Toutefois, le cadre normatif bioéthique a été sensibilisé aux dérives potentielles, et deux réactions ont vu le jour. Le législateur a complété l'article L. 145.15 du Code de la santé publique en y référant à l'article suivant L. 145.15.1 du Code de la santé publique issu de la loi 95.116 du 4 février 1995, la notion d'« intérêt des patients », ce qui ajoute une condition à l'utilisation des tests génétiques, destinée à exclure toute investigation génétique contraire à l'intérêt de la personne.

Le Comité consultatif national d'éthique, dans son avis n° 46 — « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention » — du 30 octobre 1995, a pris position sans équivoque en lançant une mise en garde contre les risques de sélection et de discrimination liés au développement de la médecine prédictive dans les domaines de l'emploi ou des assurances. Il a conclu à l'interdiction formelle de cette utilisation même si elle est « le fait des sujets testés eux-mêmes ou avec leur accord ». Le Comité, dans l'avis n° 60 portant sur la révision des lois de bioéthique, a maintenu sa position et a réitéré l'interdiction.

Les autres principes issus du droit privé : confidentialité et non-discrimination

Concernant la confidentialité, l'étude génétique des caractéristiques d'une personne par l'analyse de l'ADN permet de connaître des éléments relatifs à sa santé. Cette information relève alors du droit au respect de la vie privée, qui confère un droit au secret sur l'intimité physique et psychique de la personne et qui est protégée au plan civil par l'article 9 du Code civil. L'information génétique constituant une donnée de santé, elle est une donnée médicale couverte par le secret professionnel imposé aux dif-

férents intervenants des professions de santé (médecins, biologistes, pharmaciens, personnel soignant, etc.) et se trouve protégée au plan pénal par l'article 226.13 du Code pénal.

Le principe de non-discrimination a été posé par la Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine, qui a repris l'idée d'une finalité purement médicale ou scientifique et pose expressément l'interdiction de toute forme de discrimination génétique de même que la Déclaration sur le génome humain de l'UNESCO. Le Groupe européen d'éthique auprès de la Commission européenne, doit rendre prochainement un avis sur ce point. Il devrait servir de base à la rédaction d'une future directive.

Ce principe se déduit également des lois de bioéthique, qui limitent la réalisation des tests génétiques aux seules finalités médicales ou de recherche scientifique.

Toutefois le terme médical, intéressant la médecine en général, ouvre la porte à des intérêts économiques qui peuvent se fonder sur l'utilisation de cette notion. Il en est ainsi des assurances, par le recours au questionnaire médical et du domaine de l'emploi, par le biais de la médecine du travail.

1. Les assurances

S'agissant des assurances, peut-on accepter qu'une compagnie d'assurances refuse un contrat, parce que la personne intéressée court le risque de développer un jour, un cancer ? Malgré de fortes pressions, la Fédération française des sociétés d'assurances (FFSA) qui regroupe 95 % des compagnies, a reconduit le moratoire adopté il y a cinq ans et qui expirait fin mars. Les assureurs s'engagent, jusqu'en 2004, à ne pas tenir compte des résultats de l'étude génétique des caractéristiques d'un candidat à l'assurance, même si ceux-ci sont apportés par l'assurable lui-même. Des voix opposées se font entendre, qui rappellent que l'évaluation des risques est consubstantielle au métier d'assureur, puisqu'il ne peut y avoir d'assurance sans

mutualisation des risques et que toutes les méthodes à caractère médical doivent être prises en compte. Le médecin-conseil va ainsi jouer un rôle d'interface, en transmettant à l'assureur "un avis éclairé" par les données médicales transmises par le médecin traitant de l'assuré. Si les tests génétiques sont autorisés, son avis devra prendre en compte leurs résultats.

Le rapport du Conseil d'État de 1999 — « Les lois de bioéthique, cinq ans après » —, relève que le principe général de non-discrimination figurant à l'article 225.1 du Code pénal, ne mentionne pas les caractéristiques génétiques d'une personne parmi les sources de discrimination qu'il énumère.

Après une analyse éthico-juridique et économique, le rapport préconise que ne soient pas autorisées les demandes émanant des assureurs de faire subir à leurs souscripteurs des examens génétiques comme préalable à la conclusion du contrat. Au-delà de cette interdiction, le rapport n'exclut pas que des résultats de tests génétiques effectués auparavant volontairement par l'individu, ne puissent être communiqués à l'assureur.

2. L'emploi

S'agissant du domaine de l'emploi, le droit du travail encadre de façon précise le recrutement du salarié et le principe de non-discrimination interdit d'écarter une ou un candidat à un emploi, d'une procédure de recrutement en raison d'un motif discriminatoire. Le contrat de travail est dans son principe un contrat non-discriminatoire et le Code pénal réprime les violations de ce principe comme des atteintes à la dignité de la personne, parmi lesquelles figurent les discriminations.

Ce principe posé connaît toutefois des limites en droit interne, qui découlent paradoxalement des réglementations liées à la protection de la personne. L'article L. 122.45 du Code du travail, pose ce principe de non-discrimination assorti d'une limite « *sauf inaptitude constatée par le médecin du travail, en raison de son*

état de santé ou de son handicap » et reprend ainsi l'exception inscrite à l'article 225.3.2 du Code pénal.

Ainsi, dans le souci de protéger la personne, l'état de santé peut constituer un obstacle à l'emploi dans la mesure où il est réellement impossible de confier cet emploi au candidat. La prévention des maladies professionnelles constitue, en effet, l'une des préoccupations du droit du travail et l'employeur est tenu d'évaluer les risques « *pour la sécurité et la santé des travailleurs* », précise l'article L. 230.2.III.a. du Code du travail, et de prendre les mesures nécessaires pour atteindre cet objectif.

Ces considérations d'ordre médical ne peuvent alors être retenues comme des signes de discrimination, si elles fondent légitimement le refus d'emploi.

Toutefois l'inaptitude médicalement constatée s'entend de l'inaptitude actuelle, et non d'une éventuelle inaptitude future fondée sur l'état de santé, qui serait mise en évidence par les tests génétiques.

Le rapport du Conseil d'État, s'appuyant sur les travaux de la Chancellerie, estime que le principe de non-discrimination entre les personnes, à raison de leur patrimoine génétique, doit être expressément posé dans la sphère de l'emploi.

Avec l'introduction d'un nouvel outil sur le marché — les tests génétiques —, des enjeux économiques se mettent en place. Ils sous-tendent des conséquences sociales qui risquent de dépasser les limites qui avaient pu être pensées au départ, et se traduire par un possible eugénisme social de la biologie. L'analyse des différentes applications et facettes des tests génétiques dans l'emploi, montre combien les frontières sont incertaines entre ce qui peut relever de la prévention ou de la discrimination.

La révision des lois de bioéthique pourrait être l'occasion de prendre en considération une définition de l'information génétique, dans sa dimension tant biologique que sociale, et de prendre position sur l'opportunité ou non de l'utilisation des tests génétiques à l'embauche ou dans le domaine des assurances. ■

Eugénisme : quelques repères

PR JEAN-PAUL
THOMAS

*Professeur de philosophie, I.U.E.M.,
Paris.*

*Conférence donnée à l'Espace
éthique, le 26 février 1998.*

Une appréciation discutable

Pour aborder l'eugénisme, il me semble nécessaire de confronter les deux analyses qui se sont distinguées dans l'histoire des sciences.

Le problème majeur relève de la détermination même du terme. Ce mot a été inventé en 1883 par le biologiste Francis Galton, cousin de Darwin. La question reste de savoir si Galton a baptisé une doctrine qui préexistait ou s'il a simplement inventé un mot.

Si l'eugénisme est défini par la volonté d'améliorer l'humanité dans ses caractères transmissibles de générations aux suivantes, l'eugénisme existe depuis au moins 2500 ans. En effet, certains classiques y font références comme Campanella, Condorcet ou encore le fameux passage de La République, où Platon envisage de confier aux dirigeants de la Cité le soin de déterminer quelles sont les femmes qu'il faudra donner aux guerriers les plus valeureux afin d'obtenir une heureuse progéniture !

Pour ma part, je considère que Galton a voulu baptiser autre chose que l'eugénisme décrit dans la littérature du XIX^e siècle, car il l'a rattaché à l'œuvre de Darwin. Cependant, ce rattachement reste discutable, insatisfaisant et non fondé. Pour lui, l'eugénisme se lit à livre ouvert dans le grand livre sur l'évolution des espèces de Darwin, publié en 1850. Cet aspect reste absolument fondamental pour connaître le véritable statut et le rôle de l'eugénisme dans la biologie scientifique. C'est à travers cette connaissance que l'on pourra comprendre le rôle que Galton a pu jouer en séduisant des Prix

Nobel de médecine et de biologie. Cette doctrine ne peut pourtant pas être située dans l'histoire des sciences, mais elle a réussi à s'y greffer de manière discutable.

Aujourd'hui, les enjeux sont évènements, car ils sont liés à deux phénomènes. Dans un premier temps, on distingue les phénomènes d'ordre culturel et politique, notamment la possibilité d'interrompre des grossesses non désirées. D'autres phénomènes sont liés à l'évolution des techniques médicales, notamment le diagnostic préimplantatoire. Dans le cadre de ces deux aspects des pratiques biomédicales, comment situer la question de l'eugénisme ?

Cela reste fort compliqué, car cet essor biologique a posé de nombreux problèmes éthiques. L'eugénisme fonctionne dès lors dans un schéma à deux niveaux : on est soit franchement pour, soit franchement contre. Tantôt l'eugénisme se distingue à propos de certaines techniques biomédicales, tantôt il devient l'horizon transversal de toutes les biotechnologies en stigmatisant une volonté de maîtrise technique sur l'être humain.

Il semblerait plus pertinent de différencier les divers problèmes, plutôt que de globaliser la problématique et, d'autre part, de ne pas considérer comme allant de soi, que l'appréciation des biotechnologies recoupe l'appréciation positive/négative de l'eugénisme.

Une doctrine construite

Cela étant, l'actualité reste marquée par l'opposition entre deux grands camps, l'un continuiste et l'autre discontinuiste.

Le premier, s'attache à penser que tout projet d'eugénisme a pour conséquence logique des crimes abominables dont ceux commis par les Nazis. Par conséquent, réformer ou réinventer un eugénisme séparatiste ou encore démocratique, serait stérile puisque l'on aboutirait invariablement à ces crimes abominables.

Le second courant, rarement représenté, a comme particularité la possibilité de séparer l'invention eugénique — étant une intention d'amélioration de l'espèce non nécessairement mauvaise — de certaines réalités. Ainsi, les deux camps se renvoient la balle avec, dans les deux cas, une méconnaissance de l'eugénisme dans sa consistance.

Mon livre dans la collection "Que sais-je ?" intitulé *Les fondements de l'eugénisme*, souligne la réduction de l'eugénisme qui reste bel et bien une doctrine construite.

Une pseudo-cohérence se dessine et, au regard de cette cohérence apparente, les condamnations comme les approbations restent vraies. Si l'on voulait dresser un tableau ou un panorama sérieux de l'eugénisme, il faudrait envisager l'idée de celui-ci telle qu'il se manifeste sous ses différentes formes depuis près de 2000 ans. L'idéologie eugéniste, très darwiniste, s'exprime différemment selon les contextes nationaux. D'autre part, il faudrait évoquer les législations dans ce domaine, mais également les crimes commis qu'il faut sans cesse dénoncer publiquement en prenant conscience que dénoncer reste insuffisant, sans compréhension.

Un autre aspect de la réflexion relève de l'eugénisme actuel, étant entendu que la question de la dénomination pose problème. Il semble peu probable que ce terme soit utilisé à bon escient à propos de certaines techniques biomédicales. Il est nécessaire de reconstituer sa cohérence interne, afin de répondre à cette question. En effet, il ne suffit pas de s'en remettre à un tableau plus ou moins apocalyptique de ce qui est publiquement appelé eugénisme. Il paraît important d'insister sur la constitution du noyau théorique de l'eugénisme par Galton, sans lequel on ne peut apprécier ce qui est réalisé aujourd'hui.

S'agissant de la construction de ce paradigme, on ne peut considérer Galton comme un pur idéologue,

en considérant qu'il y a les scientifiques d'un côté et les idéologues de l'autre.

Alors que Darwin avait explicitement pris position contre l'eugénisme, il tenait son cousin en haute estime, s'appuyant sur ses connaissances lorsqu'il lui fallait résoudre des problèmes de calcul de probabilités. Il ne faut donc pas enfermer Galton dans un schéma qui en fait un pur idéologue. Il a sa place dans l'histoire des sciences et, en particulier, dans les rapprochements promis à un bel avenir du calcul des probabilités et de la biologie. Galton se tenait informé des calculs de probabilités et de leur usage en sciences. C'est en effet ce que l'on nomme la fameuse courbe de Gauss, connue par les littéraires par sa forme en chapeau de Napoléon. C'est de cette courbe dont il est souvent question dans des ouvrages récents, notamment ceux permettant de comparer le quotient intellectuel des enfants.

Par ce travail sur les statistiques, on apprécie à la fois la compétence scientifique et le détournement idéologique qui se noue dans l'œuvre de Galton. Il s'est informé auprès du chercheur Quételet qui voulait fonder une physique sociale et une sociologie sur le modèle de la physique. Quételet distinguait les moyennes arithmétiques des vraies moyennes. Les moyennes arithmétiques ne correspondent pas à la réalité. En revanche, les vraies moyennes nous offrent, par une répétition des mesures, une répartition autour de la moyenne qui aura justement la forme d'une courbe de Gauss. Ce sont ces vraies moyennes qui intéressaient Quételet, car s'il existe une répartition d'un certain phénomène, sous la forme de variation autour de la moyenne se présentant sous la forme d'une courbe en cloche, cela signifie que l'on peut identifier une loi naturelle. Il cherchait à repérer de telles régularités dans sa discipline, afin de démontrer l'obéissance d'un certain phénomène à une loi.

Galton a utilisé ce schéma en faisant passer des tests. Il a voulu apprécier l'intelligence d'un certain nombre de sujets et les résultats attribués à certaines épreuves pouvaient être répartis selon une courbe en cloche. Des causes constantes expliquent cette répartition et, par conséquent, une loi naturelle existe. Pour Galton, cette loi naturelle est héréditaire. On voit à la fois comment Galton a emprunté le calcul des probabilités de son temps et comment il l'a détourné dans un contexte héréditariste. Pour Galton, seule une loi héréditaire est une loi naturelle.

À l'inverse, l'intérêt de Quételet portait sur l'identification, dans le champ de la sociologie naissante, de ces mêmes régularités. Galton affecte la répartition des résultats des épreuves scolaires à l'hérédité du génie. C'est la naissance de l'eugénisme dans un contexte héréditariste, car il ne s'en remet qu'aux facteurs biologiques. La première caractéristique de la pensée de Galton reste un héréditarisme forcé, excluant tout rôle de l'environnement culturel.

Un réductionnisme biologique

Galton était-il raciste ? Les idées politiques de Galton se basaient sur la distinction de trois classes : les aristocrates (dont il estimait faire partie à titre de savant), les bourgeois et une populace un peu hargneuse et dangereuse. Il était loin d'être égalitariste. Il pensait qu'il fallait protéger tout le monde, mais certainement pas offrir les mêmes droits à tous. C'était un conservateur raciste, comme pouvait l'être un anglais de son milieu, en plein cœur du XIX^e siècle. Car il n'y a rien d'extraordinaire, ni dans son racisme, ni dans sa pensée politique conservatrice. En revanche, le lien qui s'établit entre les deux est pour le moins étonnant.

Quelle est l'idée de Galton ? Il constate que certains réussissent socialement mieux que d'autres. Il existe donc une inégalité des réus-

sites sociaux. Cette inégalité ne s'explique pas par une organisation sociale discutable, mais par la transmission des qualités des génies de générations en génération. Pour éviter qu'elles ne se perdent, il faut les associer entre elles afin que des lignées se constituent, c'est-à-dire que le même sang coule dans les veines des grandes lignées de musiciens, de juristes, etc. Au fond, l'idée fondamentale en filigrane de Galton est bien claire : le même sang ne coule pas dans les veines des gens appartenant à des classes sociales différentes.

De même que l'on a voulu substituer les problèmes moraux aux problèmes sociaux, Galton rabat les problèmes sociaux sur des données biologiques. Ce qui reste innovant chez Galton, ce n'est pas de penser que les noirs sont inférieurs aux blancs, mais de rabattre les phénomènes sociaux sur ceux qui relèvent du biologique. C'est toujours un racisme, mais différent des autres car il stigmatise les gens en fonction de critères biologiques. Le racisme ordinaire, quant à lui, associe à des différences superficielles, comme la différence de couleur de peau, des critères moraux et psychologiques.

L'eugénisme consiste à dire qu'il serait scientifiquement possible de découvrir que les gens qui sont apparemment identiques, sont biologiquement différents. Voilà en quoi la démarche de Galton prédispose au racisme, à l'eugénisme et à l'antisémitisme.

L'eugénisme, chez Galton, est un réductionnisme, dans le sens où il réduit les phénomènes sociaux à des phénomènes biologiques, notamment la division de la société en classes sociales. C'est un réductionnisme biologique.

Quelle est sa motivation ? De toute évidence, elle est politique car cette construction reste une justification de ses convictions politiques conservatrices. Néanmoins, cette motivation de l'eugénisme ne suffit pas. Elle s'allie à une autre, religieuse ou antireligieuse. Cet aspect

est particulièrement intéressant car il éclaire certains comportements contemporains.

De formation anglicane, Galton prend conscience par ses voyages de la relativité des convictions religieuses. Plus attaché aux convictions de son enfance, il considère pourtant, que les beautés de la nature sont l'œuvre d'un être transcendant. Puis, à la lecture de Darwin, il s'aperçoit de la merveilleuse adaptation des êtres vivants à leur environnement et à celle non moins merveilleuse, des organes à la totalité de l'organisme. Dès lors, il n'était plus nécessaire de faire intervenir Dieu. Darwin lui a fait prendre conscience des petites variations aléatoires sélectionnées : dans un environnement donné, elles étaient avantageuses pour ceux qui en étaient porteurs.

Galton a été émancipé par la lecture de Darwin. Il situe sa réflexion dans une perspective scientifique, ce qui consiste à expliquer les phénomènes naturels par d'autres, sans faire intervenir des considérations surnaturelles. Pour lui, il faut rapporter les facultés du psychisme humain à ses bases physiologiques, sans quoi, on s'en remet à l'étude de la psyché, c'est-à-dire, de l'âme, ce qui relève de la théologie. C'est pour cela que l'ordre culturel est compris dans la logique scientifique de Galton : il n'y a pas une tripartition avec ce qui relève du biologique, du psychologique et du social, et le surnaturel. En expliquant l'ensemble de l'être humain par ses bases biologiques, on accède à la vérité, sinon on revient subrepticement à l'aspect religieux. Voilà ce que l'on pourrait appeler la motivation antireligieuse de l'eugénisme.

Eugénisme positif, eugénisme négatif

La question de la portée critique de la sélection naturelle, permet de rendre compte de l'adaptation des

êtres vivants à leur milieu, sans faire intervenir le saint des saints. Quelle est sa portée positive ? L'eugénisme négatif vise à améliorer une espèce en freinant la reproduction de souches réputées insatisfaisantes. L'eugénisme positif est animé de la volonté d'assurer une meilleure reproduction des souches les plus satisfaisantes.

Comment alors construire un tel système, à partir de la sélection naturelle ? Pour ce faire, il est nécessaire de définir ce qu'est l'eugénisme. Il s'agit d'une sélection artificielle, destinée à restaurer le libre jeu de la sélection naturelle. Cela suppose deux opérations. Il faut admettre que la sélection naturelle constitue un progrès. Chez Darwin, ce n'est pas le cas, car son système de double causalité avec, d'une part, la variation aléatoire et, d'autre part, la sélection naturelle interdit et exclut cette idée. Il faut donc faire subir à la doctrine de Darwin une sorte de torsion à étapes. La première consistant à faire de la loi de l'évolution, une loi linéaire et non plus un déploiement arborescent.

La deuxième étape consiste à considérer que l'évolution n'est pas seulement une succession de stades, mais l'idée qu'ils évoluent dans une direction souhaitable.

La troisième argumentation se base sur l'hypothèse que l'homme est au sommet de ce processus évolutif. Il faut donc commencer par jouer sur certaines ambiguïtés résiduelles de Darwin, pour faire valoir que la sélection naturelle est une loi qui va dans la bonne direction, puisqu'elle constitue un progrès. Si la sélection naturelle, d'une part, est une loi naturelle statutaire, pourquoi prétendre agir ? Si la sélection naturelle améliore l'homme, pourquoi vouloir encore l'améliorer ? Pour Galton, la sélection naturelle est certes une bonne chose, mais les règles sociales actuelles lui interdisent de bien jouer son rôle. Par conséquent, il faut intervenir pour rétablir le libre jeu de cette sélection.

On note la contradiction dans

laquelle s'empêtre l'eugénisme, à savoir que dans un premier temps, il faut minorer le rôle des règles sociales, ce qui correspond au mouvement de biologisation des phénomènes sociaux. Mais en même temps, si l'on admet que la sélection naturelle ne joue plus son rôle car certaines règles sociales y font obstacle, cela signifie implicitement que l'on reconnaît qu'elles exercent bien un certain rôle. Par conséquent, on est amené à réhabiliter, dans un second temps, ce que l'on avait minoré dans un premier. Cette opération est le nœud de la contradiction interne de l'eugénisme.

L'eugénisme s'est constitué, non pas dans le cadre d'une idéologie du progrès mais dans celui où l'on tente de remédier à une décadence supposée. En considérant les différentes figures nationales de l'eugénisme, on constate qu'il s'agit, à chaque fois, de lutter contre une décadence et de se défendre contre une menace supposée. Dans le cadre de l'eugénisme, tel qu'il est fondé en Grande-Bretagne, la menace est représentée par les classes laborieuses, jugées dangereuses. Il s'agit de se défendre contre ces classes qui se reproduisent très rapidement alors que les génies, de façon déplorable, ne se marient ni ne se reproduisent !

À chaque fois, l'eugénisme est une doctrine défensive qui s'inscrit dans la décadence. ■

Les tests génétiques peuvent-ils conduire à l'eugénisme ?

DAVID SMADJA

Professeur de philosophie,
Espace éthique.

Jugement de valeur

Une réflexion relative à l'eugénisme, s'inscrit naturellement dans l'espace de signification ménagé par l'histoire des idées tant il oscille entre la vigueur — à la fois pleine de sens et source d'aveuglement — d'une expérience historique, et la distinction épurée d'un concept.

En se détournant un instant des contextes quotidiens de signification dans lesquels le mot eugénisme est employé et intuitivement compris, sans être élucidé — contexte qui lui confère une signification vive —, l'eugénisme peut être compris à partir d'une signification logique minimale dont l'abstraction tautologique semble tout dire sans rien révéler : l'eugénisme est l'art des bonnes (*eu*) naissances (*genos*).

Abstraite du tissu historique composé par les intentions vivantes des acteurs, la signification de l'eugénisme se rapproche de celle de la médecine en charriant avec elle toute l'ambiguïté qui lui est propre depuis le mot de Platon dans *La République*. En chaque cas, on comprend qu'il s'agit de soigner le corps et de favoriser son épanouissement.

Pourtant le préfixe *eu* affecte une pratique apparemment univoque, d'un indice éthique qui induit une interprétation normative définie en terme de jugement de valeur.

Le soin porté au corps, l'art de favoriser la santé des nouveau-nés et des jeunes enfants ne s'appuient pourtant pas sur une conviction particulière, le plus souvent confuse, mais plutôt sur une connaissance scientifique objective, assignable, définissant une compétence. En ce sens, le discours eugéniste n'est pas ici de l'ordre de l'argumentation ou de la justification. Il se rapproche plutôt du discours logico-déductif propre

aux sciences de la nature (biologie), susceptible de faire l'objet d'une démonstration.

La tradition de significations héritées des grecs, ramassée autour du fameux Serment d'Hippocrate, ne dissocie pas la vertu et la connaissance. Le fait de connaître scientifiquement l'ordre véritable de la nature et du cosmos, est indissociable d'une accession à la vertu. À l'inverse, la pensée contemporaine distingue fortement entre ce qui est susceptible d'être connu de manière objective et l'ensemble des situations faisant l'objet de jugements de valeurs nécessairement subjectifs.

Entre catégories naturelles et catégories morales

Suite à l'approfondissement de la signification conceptuelle, deux pistes — deux chemins de pensée — s'offrent à nous afin de penser l'eugénisme, suivant qu'on le considère comme art ou connaissance efficace permettant de procurer la santé, ou jugement de valeur concernant la bonne manière d'administrer les naissances, consacrant en fait l'ingérence d'une intention morale qui modifie l'ordre naturel des choses.

Dans le premier cas, l'eugénisme s'autorise d'une certaine universalité scientifique. Dans le second, il entremêle de manière "monstrueuse" deux ordres logiques de significations en réalité bien distinctes. Pourtant, l'observation des pensées saisies dans l'élément de l'histoire, dévoile une conjugaison intime entre les jugements scientifique et moral.

Georges Canguilhem indique une correspondance éventuelle ou une parenté existant dans l'histoire des sciences, entre une pensée monstrueuse — parce qu'elle confond les genres et mêle de manière complexe, la connaissance et l'imagination — et une pensée du monstrueux au sein de laquelle l'irrégularité de la nature confine à la monstruosité. « (les rapports

entre la monstruosité et le monstrueux) *sont une dualité de concepts de même souche étymologique. Ils sont au service de deux formes du jugement normatif, médical et juridique, initialement confondues plutôt que composées dans la pensée religieuse, progressivement abstraite et laïcisées.* » L'ambiguïté conceptuelle propre à l'eugénisme n'est sans doute pas aussi opposée aux contextes de significations scientifiques qui en accablent le sens, qu'il s'agisse de la situation du médecin, véritable théâtre d'ambiguïté, ou *a fortiori* de celle du biologiste ou de l'idéologue prônant l'eugénisme au début du ^{xx} siècle.

Il n'est sans doute pas indifférent que l'auteur de *Le normal et le pathologique*, propose de comprendre ensemble la pensée religieuse et ce que l'on pourrait appeler la pensée scientifique. Car si la science ne peut prétendre penser le Même (le régulier, le normal...) sans succomber à une certaine méfiance, voire à la peur vis-à-vis de l'Autre (l'irrégulier, le pathologique...), le jugement qui la condamne peut être également formulé à l'encontre de la pensée religieuse qui, en prétendant juger les actes des hommes en référence aux valeurs transcendantes ou sacrées, opère le même genre de glissement en expliquant les situations inhabituelles par la présence du démon et du mal.

L'association d'idée entre l'irrégulier et le pathologique, isolée dans l'approche scientifique par ailleurs vouée à identifier des relations de cause à effet, suscitera, dans le registre religieux, une crainte superstitieuse. Par exemple, l'hybride apparaît comme une catégorie scientifique apparemment neutre, consacrant une violation des règles de l'endogamie. Or, écrit G. Canguilhem « *de l'hybridation à la monstruosité le passage est aisé. Le monstre est à la fois l'effet d'une infraction à la règle de ségrégation sexuelle spécifique et le signe d'une volonté de perversion du tableau des créatures* ».

L'impossibilité de distinguer claire-

ment entre les catégories naturelles et objectives et les catégories morales, impliquant la participation d'une liberté et d'une intention, provoqueront de manière égale le discrédit de l'eugénisme, perçu comme ingérence de la volonté de l'homme dans la nature, mais aussi paradoxalement, celui de ses critiques les plus radicales.

Des références hétéroclites

Si l'on porte son regard sur le débat public, le problème de l'eugénisme condense en lui-même un ensemble de références qui peuvent apparaître assez hétéroclites. L'occasion fut donnée d'employer à nouveau le terme d'eugénisme, suite aux découvertes génétiques et aux espérances plus ou moins fondées que la biologie moléculaire et la génétique pouvaient nourrir. Pourtant, qu'y a-t-il de commun, par exemple, entre un diagnostic prénatal voué à éviter la naissance par voie d'interruption médicale de grossesse, d'un nouveau-né ayant une maladie létale dans l'enfance ; un diagnostic pré-implantatoire destiné à opérer un tri entre divers embryons afin d'éviter certaines malformations particulièrement graves ; une politique définie à l'échelle collective de stérilisation des déments et handicapés ; et une politique d'euthanasie active et d'extermination des personnes présentant des troubles physiques et mentaux ? En dépit de la différence des contextes socio-historiques et de la diversité de motivations chez les acteurs, toutes ces situations peuvent être assimilées à des formes d'eugénisme¹ au sens général et minimal du terme, parce qu'elles contiennent toutes des actes volontaires ayant pour fin supposée, sous des rapports différents, la santé et l'épanouissement physique des individus. Il semble donc, que l'abstraction et l'indétermination du terme accueillent une certaine confusion. Comment trouver un critère discri-

minant qui permette de distinguer entre elles ? Comment, par exemple, rendre justice à la recherche génétique, dont il semble qu'elle participe au progrès de la science, ou à l'utilisation des tests génétiques, en les pensant dans leur différence sans pour autant se soumettre à la comparaison incommensurable avec les pratiques criminelles perpétrées par les nazis ? Pourquoi l'eugénisme, comme science qui étudie et met en œuvre les moyens d'améliorer l'espèce humaine, semble légitime au sens commun, à l'instar de l'exercice de la médecine, alors que dans le même temps le législateur peut déclarer : « *Le fait de mettre en œuvre une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes, est puni de vingt ans de réclusion criminelle* » ? En quoi consiste cette "organisation" apparemment surajoutée, qui distingue le travail méritoire du médecin ou du scientifique, et le crime ?

Analyser de nouvelles pratiques eugéniques

Dans une conférence de 1997, intitulée « Ethical issues in genetics in the next 100 years⁶ », Glenn McGee refuse le terme d'eugénisme pour qualifier l'ensemble des pratiques biomédicales permettant, pour l'heure, de prévoir et d'éviter les maladies génétiques, et peut-être dans l'avenir, de modifier les conditions physiologiques de la naissance et de la vie humaine. La connotation historique de l'eugénisme l'emporte sur la signification étymologique et conceptuelle, en consacrant la primauté de l'usage et de la convention liée à l'inscription dans une société particulière — en l'espèce la société américaine fondée sur la défense des valeurs démocratiques contre les régimes totalitaires. Ainsi, non seulement la génétique ne représente pas une forme d'eugénisme, mais encore les problèmes éthiques liés à la génétique ne sont même pas perçus du point

de vue d'une éventuelle dérive eugénique. Les enjeux propres aux thérapies géniques sont caractéristiques d'une époque nouvelle qui laisse derrière elle un siècle qui a vu l'écroulement de l'eugénisme. Pour McGee, la comparaison avec l'histoire — notamment à travers le scandale de Nuremberg⁷ — n'est pas pertinente, dans la mesure où elle s'appuie sur une croyance naïve en la répétition fatale du Même, suivant un jugement grossier ignorant les nuances propres aux situations spécifiques. À cet égard, l'histoire ne peut que guider pauvrement notre action en présentant une référence extérieure et artificielle, qui n'épouse pas véritablement les contours particuliers de la situation présente. Il s'agit, au contraire, de fonder un nouveau paradigme éthique destiné à rendre compte des nouveaux comportements qui résultent de manière effective de la diffusion réelle ou potentielle des diagnostics génétiques et des thérapies géniques dans la société.

L'introduction du test génétique constitue un nouveau moyen, au même titre que les pilules contraceptives, permettant d'augmenter la liberté et le bien-être des parents et d'éviter les éventuelles maladies des enfants à naître. Si la pilule a modifié les habitudes sexuelles, elle a aussi permis, en tant que découverte scientifique, un contrôle incomparable de la fécondité et finalement une liberté accrue pour la femme de choisir sa grossesse en la vivant ainsi plus dignement. Sans utiliser le mot, McGee s'approche au moins de la signification "médicale" indirectement inspirée par l'étymologie — indirectement puisque l'on sait que le terme est né chez Galton à partir d'une intention racialelement connotée. Cependant, l'origine d'un vocable dicte une signification mais n'épuise pas pour autant son intelligibilité. En prônant une utilisation du savoir génétique destinée à poursuivre le bien-être et la santé des hommes et des femmes, McGee souhaite utiliser un nouveau moyen technique, dépourvu en lui-même du

moindre risque. On peut en effet soutenir qu'un moyen n'est jamais mauvais en soi, et que seule une intention est susceptible d'être critiquée comme étant bonne ou mauvaise.

Or, pour McGee l'intention paraît évidemment bonne sans qu'il faille, pour lui, dépasser le propos en apparence circulaire et tautologique selon lequel il est bon de rechercher la santé des individus, parce que la santé est bonne.

À l'inverse, les pratiques eugénistes criminelles des nazis ne sont pas crédibles parce qu'elles ne présentent pas un ordre cohérent de faits. La stérilisation et l'extermination, ne sont douées d'aucune efficacité. Ces pratiques sont incompatibles avec les habitudes et conventions propres à l'exercice contemporain de la science et de la médecine.

Ainsi, même si les tests génétiques, comme application d'un processus technique et impersonnel, modifient la vie affective des individus, cette modification ne représente pas une atteinte à l'intégrité personnelle. Elle est, au contraire, destinée à composer avec les habitudes sexuelles des personnes en donnant lieu — à l'exemple des pratiques contraceptives — à de nouveaux comportements librement consentis.

À l'inverse, on pourrait dire qu'aucune limitation de la liberté de choix des hommes ne pourrait durablement passer dans les mœurs. Ainsi, la signification de la thérapie génétique, qu'elle soit redevable au contexte conventionnel qui en cristallise le sens ou à l'élucidation logique de son concept (soigner, réaliser l'intérêt du patient⁸), ne peut faire l'objet en elle-même, de par la nouveauté et l'audace de son entreprise, d'une sorte de soupçon face à l'inconnu. Par contre, à l'instar de la médecine générale, elle convoque une forme du jugement formulé en conscience « *en appliquant la sagesse des générations appliquée par analogie* ».

L'argumentation de McGee parvient, à juste titre, à montrer l'im-

portance de l'acceptabilité sociale et à cet égard, en cantonnant une pratique à un champ de représentation conventionnelle qui en conditionne l'existence et la viabilité — comme une sorte de terreau plus ou moins favorable à l'éclosion d'une plante. Pourtant, il reste que l'ambiguïté propre à l'eugénisme n'est pas entièrement imputable au contexte ancien du procès de Nuremberg. Le problème perdure dans le champ de la médecine contemporaine, dans la mesure où, si les tests génétiques permettant de réaliser des diagnostics prénatals et préimplantatoires ne portent pas atteinte à l'intégrité des personnes de manière aussi patente que dans le régime nazi, il demeure que l'exercice de la médecine, prolongé par l'utilisation potentielle de certaines techniques, introduit des situations où la violence est présente de manière diffuse.

Certains embryons présentant de manière plus ou moins probable, des risques de développer certaines maladies plus ou moins graves, sont rejetés suite à un tri ou à une sélection techniquement réalisable, mais dont les critères sont éminemment problématiques parce que subjectifs, quelque fois poursuivis de manière inconsciente.

Cette distinction échappe au modèle de compréhension de McGee, qui ne propose aucun critère précis de choix dans l'application des tests génétiques pour en affirmer indifféremment la légitimité. Pourtant, comme on l'a souligné, ces pratiques doivent être guidées par une sorte de sagesse médicale dont la valeur se trouve sanctionnée par "prescription" au sens où pourrait l'entendre Edmund Burke⁹. Mais il reste que la sagesse des générations ne satisfait qu'une partie de la réflexion éthique plus soucieuse de l'effectivité d'une pratique que de sa légitimité clairement démontrée. La référence à l'existence d'un jugement en conscience, inspirée par l'autorité de la tradition, est tout à la fois une caution de moralité mais aussi, par le flou qu'elle introduit,

un asile pour l'ignorance.

Il s'agit donc, de proche en proche, d'affiner le jugement porté sur l'eugénisme en évitant l'éclipse du questionnement et de la recherche suscitée par des comparaisons trop lointaines, qui constituent autant de raccourcis théoriques valant comme des alibis idéologiques. À ce titre, à l'évocation stérile de l'eugénisme historique ne doit pas se substituer une disculpation sur parole des nouvelles pratiques génétiques.

Satisfaire aux exigences de respect de la personne

McGee suggérerait, à raison, qu'un moyen en lui-même, quel qu'il soit, ne peut être dit bon ou mauvais avant d'être utilisé dans un sens ou dans un autre. De la sorte, les tests génétiques ou même les manipulations génétiques sont, comme toutes les connaissances médicales, susceptibles d'être bien ou mal utilisés. Pourtant, si l'on isole la situation médicale, telle qu'elle est apparue avec Hippocrate au ^v^e siècle avant J.-C. et telle que nous la pensons jusqu'à présent comme une sorte de colloque singulier, à travers lequel le médecin est engagé dans une activité indissociablement scientifique et pratique, une ambiguïté "structurelle" semble en résulter. Le moyen utilisé ne s'inscrit pas dans un processus de construction ou même d'administration des choses, dans la mesure où il prend place à l'intérieur d'une relation interpersonnelle.

Paradoxalement, le geste de soin porté en direction du corps, évidemment justifié par sa finalité bienveillante constituée, si on le considère en lui-même, une modification et donc une atteinte irréductible portée au corps du malade.

Dans la préface qu'il consacre à Médecins tortionnaires, médecins résistants¹⁰, Paul Ricoeur attire l'attention sur la complexité paradoxale d'une violence qui s'insinue dans le procès médical comme mouvement vers la guérison et

donc vers le mieux. Il écrit : « (...) *la participation de certains médecins à la torture n'est pas une aberration sans lien aucun avec la pratique médicale bonnête (...). (Elle) constitue le pôle extrême d'une gamme continue de compromissions, dont l'autre pôle se confond précisément avec la pratique médicale "normale". (...) tout commence dès l'instant où cette pratique se réduit à une technique scientifiquement instruite mais dissociée d'une éthique de la sollicitude, attentive à la souffrance d'autrui et respectueuse.* »

En suivant cette voie, on comprend que la distinction entre le bien et le mal, ne peut être mise à la charge de la seule pratique médicale fondée sur la connaissance qui, en elle-même, ne se distingue pas qualitativement et de manière tranchée de l'objectivation intolérable propre à la torture. Parce que, dans les deux cas il s'agit, moyennant une simple différence de degré, de l'application d'une technique objectivante « (...) *pouvoir sur le corps d'autrui paradoxalement dérivé du souci même de faire vivre et de soigner.* » Dans ce contexte, l'intention ne vient pas comme se surajouter de l'extérieur afin de donner une impulsion à un moyen inerte. Celui-ci doit au contraire être jugé dans la mesure où, comme la matière par rapport à la forme, il n'est pas indépendant d'une finalité dont il pervertit la sincérité.

En accord avec McGee, on convient du fait que la génétique ne modifie pas fondamentalement les données du problème général lié à l'exercice de la médecine. Sa formulation s'en distingue pourtant, si l'on entrevoit l'ambiguïté du moyen qui en lui-même porte atteinte à l'intégrité d'un malade conçu comme une personne appartenant à un ordre distinct de celui de la nature — à l'image de la personnalité libre chez Kant, qui appartient au règne des fins.

Ce type de jugement de nature transcendante, présuppose une communauté de genre, par exemple entre l'acte de panser une

plaie et une certaine violence physique. Chacun, abstraction faite des intentions qui les supportent, représente des modifications extérieures du corps. Il présuppose encore une définition de l'intégrité de la personne, absolument abstraite des conditions physiques de son existence, pensée comme une entité spirituelle dont la distinction garantirait précisément la dignité. Pourtant, qu'est-ce que la dignité, indépendamment d'une situation corporelle décente à travers laquelle l'individu peut effectivement disposer de son propre corps ?

Dans ce contexte, ne peut-on penser que l'acte de soin est, par la fin qu'il se propose, essentiellement vertueux et éminemment respectueux de la personne humaine ? Suivant que l'on s'inscrit dans l'un ou l'autre de ces contextes de pensée, on soutiendra, tour à tour, que l'activité médicale fondée sur la connaissance scientifique recèle en elle-même une énergie théorique et morale lui permettant de satisfaire aux exigences de respect de la personne, ou bien que la seule détention d'un savoir aboutissant à la maîtrise d'une technique n'est en soi qu'une objectivation de l'homme.

Une critique véritablement réfléchie de l'eugénisme, s'adosera inévitablement sur une distribution des rôles entre des attitudes — et un discours argumentatif sous-jacent — vertueuse et vicieuse, variant suivant la localisation de l'erreur, de l'incohérence ou de la faiblesse d'un argument aveugle ou superstitieux. Ainsi, si la croyance dans le progrès des sciences peut faire l'objet d'une sorte d'idéologie scientifique et donner lieu à une identification abusive du vrai, du régulier, du sain et du bien, à l'inverse, le même genre de vice (ou de poison pour la force de l'argumentation) peut être découvert dans la critique craintive, formulée sans nuance, de toute forme de progrès dans la connaissance du vivant, sans le moindre égard pour la qualité et la dignité de la vie des enfants à naître et de leurs familles. En chaque cas, le discours critique

qui dénonce à raison les excès propres aux logiques respectives de l'amélioration et du devoir, se dérègle lui-même, en se radicalisant et, paradoxalement, rejoint dans le geste théorique la thèse que formellement il combat. ■

3. Georges Canguilhem, *La Connaissance de la vie*, Paris, Vrin, 1995.

4. « *La science qui étudie et met en œuvre les moyens d'améliorer l'espèce humaine, en cherchant soit à favoriser l'apparition de certains caractères (eugénisme positif), soit à éliminer les maladies héréditaires (eugénisme négatif)* », Le Nouveau Petit Robert, 1993.

5. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994.

6. Glenn McGee, « *Ethical Issues in the next 100 years* », *Asian Bioethic Congress, UNESCO*, Kobe & Fukui, Japon, 6 novembre 1997. Texte sur internet : *Ethics and genetics, a global conversation*, <http://www.med.upenn.edu/bioethic/genetics/>

7. Procès de Nuremberg, 25 octobre 1946. *Acte d'accusation contre 25 médecins administrateurs, personnels des différents services de santé et de recherche pour crime contre l'humanité : le programme T-4 Eutbanasie, extermination des malades mentaux.*

8. « *Le médecin, au service de l'individu et de la santé publique, exerce sa mission dans le respect de la vie humaine de la personne et de sa dignité* ». Article 2, *Code de déontologie médicale*, 1995.

9. Edmund Burke (1727-1797) homme politique, membre de la Chambre des Communes, auteur des *Réflexions sur la Révolution en France*, prônant contre le volontarisme des révolutionnaires, un ordre politique fondamentalement traditionnel, véritable garant des libertés individuelles.

10. Paul Ricœur, *Lectures I, Autour du politique*, Paris, seuil, 1991.

Références législatives

Loi n° 94-654 du 29 juillet

1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal

Extraits

Article 22 - Il est inséré, dans le livre 1^{er} du Code de la santé publique, un titre VI ainsi rédigé :

Titre VI – Médecine prédictive et identification génétique

« Art. L. 145-1.5 - L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'elle n'est pas réalisée dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement.

« Lorsque cet examen ou cette identification est effectué à des fins médicales, le consentement est recueilli par écrit. Les examens ou identifications à des fins de recherche scientifique sont régis par les dispositions du livre II bis du présent code.

« À titre exceptionnel, lorsque cette étude est entreprise à des fins médicales, le consentement de la personne peut ne pas être recueilli, dans son intérêt et dans le respect de sa confiance. Sous les mêmes réserves, le consentement peut également ne pas être recueilli lorsque l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques est recherchée à des fins médicales.

« Art. L. 145-16. - Sont seules habilitées à procéder à des identifications par empreintes génétiques à des fins médicales ou de recherche scientifique les personnes ayant fait l'objet d'un agrément dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État.

« Art. L. 145-17. - Comme il est dit à l'article 226-25 du Code pénal, le fait de procéder à l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales sans avoir préalablement recueilli son consentement dans les conditions prévues par l'article L. 145-15 est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende.

« Art. L. 145-18. - Comme il est dit à l'article 226-26 du Code pénal, le fait de détourner de leurs finalités médicales ou de recherche scientifique les informations recueillies sur une personne au moyen de l'étude de ses caractéristiques génétiques est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende.

« Art. L. 145-19. - Comme il est dit à l'article 226-27 du Code pénal, le fait de rechercher l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques à des fins médicales sans recueillir préalablement son consentement dans les conditions prévues par l'article L. 145-15 est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende.

« Art. L. 145-20. - Comme il est dit à l'article 226-28 du Code pénal, le fait de rechercher l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques à des fins qui ne seraient ni médicales ni scientifiques ou en dehors d'une mesure d'enquête ou d'instruction diligente lors d'une procédure judiciaire est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende.

« Est puni des mêmes peines le fait de divulguer des informations relatives à l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques ou de procéder à l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques sans être titulaire de l'agrément prévu à l'article L. 145-16 du présent code.

« Art. L. 145-21. - Comme il est dit à l'article 226-29 du Code pénal, la tentative des infractions prévues aux articles 226-25, 226-26, 226-27 et 226-28 dudit code auxquels renvoient les articles L. 145-17, L. 145-18, L. 145-19 et L. 145-20 du présent code est punie des mêmes peines. »

Loi n° 95-116 du 4 février

1995 portant diverses dispositions d'ordre social

Extraits

L'article 1^{er} vient compléter l'article 145-15 du Code de la santé publique.

« Art. 1^{er}. - Il est inséré, dans le titre VI du livre 1^{er} du Code de la santé publique, après l'article L. 145-15, un article L. 145-15.1 ainsi rédigé :

« Art. 145-15-1. - Un décret en Conseil d'État fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

« Le ministre chargé de la santé peut, par arrêté, soumettre à des règles techniques et sanitaires la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales et, le cas échéant, les modalités de son suivi médical. »

Loi n° 94-653 du 29 juillet

1994 relative au respect du corps humain

Extraits

Titre II - *De l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques*

Article 5 - Il est inséré, dans le titre 1^{er} du livre du code 1er du code civil, un chapitre III ainsi rédigé :

Chapitre III - *De l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques*

« Art. 16-10. - L'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique.

« Le consentement de la personne doit être recueilli préalablement à la réalisation de l'étude.

« *Art. 16-11.* - L'identification d'une personne par ses empreintes génétiques ne peut être recherchée que dans le cadre de mesures d'enquête ou d'instruction diligentées lors d'une procédure judiciaire ou à des fins médicales ou de recherche scientifique.

« En matière civile, cette identification ne peut être recherchée qu'en exécution d'une mesure d'instruction ordonnée par le juge saisi d'une action tendant soit à l'établissement ou la contestation d'un lien de filiation, soit à l'obtention ou la suppression de subsides. Le consentement de l'intéressé doit être préalablement et expressément recueilli.

« Lorsque l'identification est effectuée à des fins médicales ou de recherche scientifique, le consentement de la personne doit être au préalable recueilli.

« *Art. 16-12.* - Sont seules habilitées à procéder à des identifications par empreintes génétiques les personnes ayant fait l'objet d'un agrément dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État. Dans le cadre d'une procédure judiciaire, ces personnes doivent, en outre, être inscrites sur une liste d'experts judiciaires. »

Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le Code de la santé publique

« *Art. 1^{er}.* - Il est inséré :

1° Au sein du livre 1^{er} du Code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État), un titre vi intitulé : « Médecine prédictive, identification génétique et recherche génétique » ;

2° Au sein de ce titre vi, un chapitre 1^{er} intitulé : « Examens des caractéristiques génétiques d'une

personne et identification par empreintes génétiques à des fins médicales » ainsi rédigé :

« *Chapitre 1^{er}*

« Examen des caractéristiques génétiques d'une personne et identification par empreintes génétiques à des fins médicales »

« *Art. R. 145-15-1.* - L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, au sens du présent titre, a pour objet : « - soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes ;

« - soit de rechercher, chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance.

« *Art. R. 145-15-2.* - Les analyses de biologie médicale visées au présent titre comprennent :

« 1° Dans tous les cas prévus à l'article précédent, les analyses de cytogénétique, incluant la cytogénétique moléculaire, et les analyses de génétique moléculaire dont l'identification par empreintes génétiques ;

« 2° En outre, pour les personnes asymptomatiques, les analyses ayant pour objet de détecter les anomalies génétiques impliquées dans l'apparition éventuelle de la maladie recherchée chez ces personnes et dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis de la commission définie à l'article R. 145-15-16 ;

« *Art. R. 145-15-3.* - Les sections II à V du présent chapitre s'appliquent également aux analyses visant à l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques à des fins médicales.

« Section I

« Conditions de prescription

« *Art. R. 145-15-4.* - Le consentement, prévu à l'article L. 1131-1, de la personne à qui est prescrit l'exa-

men de ses caractéristiques génétique doit être libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée de l'examen dans le respect des dispositions de l'article 35 du décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale. Ce consentement est donné par écrit.

« Lorsque la personne concernée est un mineur, le consentement doit être donné, dans les conditions de l'alinéa précédent, par les titulaires de l'autorité parentale.

« *Art. R. 145-15-5.* - Chez un patient présentant un ou des symptômes d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétique ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Lorsque l'examen doit être effectué sur un mineur, il ne peut être prescrit que si celui-ci peut personnellement en bénéficier dans sa prise en charge ou si des mesures préventives ou curatives peuvent être prises pour sa famille.

« Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au ministre chargé de la santé selon des modalités fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

« Au cours de cette consultation, la personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement. Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates. Le médecin consulté délivre une

attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies ci-dessus et qu'il en a recueilli le consentement dans les conditions prévues à l'article R. 145-15-4. Cette attestation est remise au praticien agréé réalisant l'examen ; le double de celle-ci est versé au dossier médical de la personne concernée.

« Lorsque l'examen requiert d'étudier les caractéristiques génétiques d'un ou plusieurs membres de la famille, il appartient à la personne concernée, sur les conseils du médecin prescripteur, d'obtenir le consentement de chacun d'entre eux.

« Section II

« Conditions d'agrément et d'autorisation à la pratique des examens des caractéristiques génétiques d'une personne

« *Art. R. 145-15-6.* - Les analyses définies à l'article R. 145-15-2 ne peuvent être réalisées que par des praticiens agréés à cet effet dans les conditions fixées à l'article R. 145-15-7 et exerçant dans des établissements ou organismes autorisés dans les conditions fixées aux articles R. 145-15-11 et suivants.

« § 1. Agrément des praticiens

« *Art. R. 145-15-7.* - L'agrément des praticiens, sous la responsabilité desquels sont pratiqués les examens visés à l'article précédent, est nominatif et attribué pour une durée de cinq ans renouvelable, par arrêté du préfet de région pris après avis de la commission mentionnée à l'article R. 145-15-16.

« L'agrément peut n'être donné que pour certaines des catégories d'analyses visées aux articles R. 145-15-2 et R. 145-15-3.

« Le ou les noms des praticiens agréés figurent dans l'autorisation prévue à l'article R. 145-15-11 ; ces praticiens sont seuls habilités à signer les comptes rendus d'analyses.

« *Art. R. 145-15-8.* - L'agrément prévu à l'article précédent, en cas

de non-respect des dispositions législatives ou réglementaires par ces praticiens, peut leur être retiré par le préfet de région, après avis motivé de la commission mentionnée à l'article R. 145-15-16 ; le praticien est invité à présenter ses observations devant celle-ci.

« En cas d'urgence, l'agrément peut, à titre conservatoire, être suspendu pour une durée de trois mois par le préfet. Dans ce cas, l'avis de la commission susmentionnée doit intervenir dans un délai de deux mois.

« *Art. R. 145-15-9.* - Le praticien responsable mentionné à l'article R. 145-15-7 doit, pour obtenir son agrément, être médecin qualifié en biologie médicale ou pharmacien biologiste ou, à titre exceptionnel, une personnalité scientifique justifiant de titres ou travaux spécifiques dans les domaines des activités définies à l'article R. 145-15-2.

« Ce praticien doit de plus être soit titulaire, selon les activités sur lesquelles porte la demande d'agrément, d'un diplôme d'études spécialisées complémentaires de cytogénétique humaine ou de biologie moléculaire, soit, à titre exceptionnel, de titres, certificats, diplômes ou travaux scientifiques, d'un niveau jugé suffisant par la commission mentionnée à l'article R. 145-15-16.

« L'avis rendu par la commission comporte une appréciation sur la formation, l'expérience et les travaux scientifiques du praticien sollicitant l'attribution ou le renouvellement de son agrément dans les domaines d'activités définies à l'article R. 145-15-2.

« *Art. R. 145-15-10.* - Lorsque les analyses définies à l'article R. 145-15-2 sont pratiquées dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale visé à l'article L. 6211-2, le praticien visé à l'article R. 145-15-8 doit être directeur ou directeur adjoint du laboratoire.

« § 2. Autorisation des laboratoires d'analyses de biologie médicale des établissements publics de santé, des centres de lutte contre le

cancer et des laboratoires d'analyses de biologie médicale visés à l'article L. 6211-2

« *Art. R. 145-15-11.* - Les examens mentionnés à l'article R. 145-15-2 ne peuvent être pratiqués que dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale des établissements publics de santé, des centres de lutte contre le cancer et les laboratoires d'analyses de biologie médicale visés à l'article L. 6211-2, et après autorisation accordée pour une durée de cinq ans renouvelables, par arrêté du préfet de région pris après avis de la commission définie à la section V du présent chapitre.

« L'autorisation précise le site d'exercice.

« *Art. R. 145-15-12.* - Les laboratoires d'analyses de biologie médicale mentionnés à l'article précédent doivent disposer des équipements nécessaires à la réalisation des examens définis à l'article R. 145-15-2 ; la liste de ces équipements est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la commission consultative prévue à la section V du présent chapitre.

« Ces locaux et équipements peuvent être communs avec ceux utilisés en application de l'article R. 162-16-6 pour le diagnostic prénatal.

« *Art. R. 145-15-13.* - L'autorisation peut être retirée à tout moment par le préfet de région après avis motivé de la commission prévue à l'article R. 145-15-16 en cas :

« 1° De non-respect des conditions prévues par le présent titre ;

« 2° De non-respect des dispositions législatives et réglementaires, notamment celles relatives aux obligations découlant du guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale prévu par l'article 9-1 du décret n° 76-1004 du 4 novembre 1976 fixant les conditions d'autorisation des laboratoires d'analyses de biologie médicale ;

« 3° De refus de participer au contrôle national de qualité des

analyses de biologie médicale, prévu par le décret n° 94-1049 du 2 décembre 1995 relatif au contrôle de qualité des analyses de biologie médicale prévu par l'article L. 761-14 du code de la santé publique.

« En cas d'urgence, l'autorisation peut être suspendue par le préfet pour une durée de trois mois. En ce cas, l'avis de la commission consultative compétente doit intervenir dans un délai de deux mois.

« Section III

« Conditions de communication des résultats

« *Art. R. 145-15-14.* - Le compte rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé conformément à l'article R. 145-15-6 doit être adressé exclusivement au praticien prescripteur des examens génétiques.

« Le médecin prescripteur ne doit communiquer les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques qu'à la personne concernée, ou à celle titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur et à son représentant légal s'il s'agit d'un majeur sous tutelle. La communication des résultats doit se faire, dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, sous une forme claire et appropriée suivant les dispositions de l'article 35 du décret du 6 septembre 1995 précité portant code de déontologie médicale.

« La personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués : dans ce cas, le refus doit être consigné par écrit dans le dossier du malade.

« Exceptionnellement, pour des raisons légitimes et dans l'intérêt du patient, lorsque celui-ci présente des symptômes, le médecin prescripteur apprécie l'opportunité de ne pas communiquer les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques à la personne concernée ou à celle titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur et à son représentant légal s'il s'agit d'un majeur sous tutelle.

« Section IV

« Conditions de conservation des documents

« *Art. R. 145-15-15.* - Le consentement écrit et les doubles de la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques et des comptes rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés sont conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée pendant une durée de trente ans, dans le respect du secret professionnel.

« Les comptes rendus d'analyses de biologie médicale et leur commentaire explicatif sont conservés par les laboratoires d'analyses de biologie médicale mentionnés à l'article R. 145-15-11 pendant une durée de trente ans.

« Dans tous les cas, l'archivage de ces résultats doit être effectué dans les conditions de sécurité et de confidentialité.

« Section V

« Commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales

« *Art. R. 145-15-16.* - Il est institué auprès du ministre chargé de la santé une commission consultative nationale en matières d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

Elle est chargée de donner un avis motivé sur :

« 1° Les demandes d'autorisation prévues à l'article R. 145-15-11 ; cet avis tient compte notamment de la compétence et de l'expérience des responsables, des locaux et de l'équipement définis à l'article R. 145-15-12 ;

« 2° Les renouvellements d'autorisation de ces activités et les retraits d'autorisation dans les mêmes conditions qu'au 1° ci-dessus et en tenant compte, le cas échéant, du volume d'activités et de la qualité des résultats obtenus ;

« 3° Les demandes d'agrément des praticiens responsables prévues à l'article R. 145-15-7, dans les conditions précisées à l'article R. 145-15-9 ;

« 4° Les renouvellements et les retraits d'agrément dans les conditions prévues aux articles R. 145-15-7 et R. 145-15-8.

« La commission participe au suivi et à l'évaluation du fonctionnement des laboratoires autorisés. Elle peut également donner des avis sur les conditions de prescription et de réalisation des examens de biologie mentionnés à l'article R. 145-15-2.

« *Art. R. 145-15-17.* - La commission est constituée :

« 1° De six membres de droit :

« a) Le directeur général de la santé ou son représentant ;

« b) Le directeur des hôpitaux ou son représentant ;

« c) Le directeur des affaires civiles et du sceau ou son représentant ;

« d) Le président du Conseil national de l'ordre des médecins ou son représentant ;

« e) Le président du Conseil national de l'ordre des pharmaciens ou son représentant ;

« f) Le directeur de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant ;

« 2° De neuf personnalités qualifiées :

« a) Deux biologistes ayant une expérience particulière dans la réalisation d'examens de biologie moléculaire concourant à l'examen des caractéristiques génétiques des personnes ou à l'identification par empreintes à des fins médicales ;

« b) Deux biologistes ayant une expérience particulière dans la réalisation d'examens de cytogénétique ;

« c) Quatre praticiens cliniciens ayant une expérience particulière en génétique médicale, dont un spécialiste en génétique médicale ;

« d) Une personne compétente dans les domaines éthique ou juridique.

« *Art. R. 145-15-18.* - Le président et les personnes qualifiées sont nommés pour trois ans renouvelables par arrêté du ministre chargé de la santé.

« Le remplacement d'un membre en cas de cessation des fonctions en cours de mandat s'effectue dans

les mêmes conditions que pour sa nomination et pour la durée du mandat restant à courir.

« *Art. R. 145-15-19.* - La commission ne peut se prononcer que si la moitié au moins de ses membres est présente : toutefois, quand le quorum n'est pas atteint à une réunion, le même ordre du jour est reporté à une réunion ultérieure tenue dans un délai d'un mois ; les délibérations prises lors de cette deuxième réunion sont valables quel que soit le nombre des membres présents.

« La commission se prononce à la majorité des voix des membres présents ; en cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante.

« *Art. 5. 145-15-20.* - Toutes les personnes qui participent, même à

titre occasionnel, aux travaux de la commission sont tenues au secret professionnel.

« Tout membre de la commission qui a un intérêt personnel direct ou indirect dans une affaire soumise à l'examen de la commission doit en faire la déclaration écrite au directeur général de la santé qui en informe le président. Ce membre ne peut être désigné comme rapporteur et ne peut participer ni aux débats ni au vote sur cette affaire. En cas de non-respect de cette règle, le ministre chargé de la santé procède au remplacement de ce membre. »

Art. 2. - Les laboratoires d'analyses de biologie médicale ainsi que les praticiens réalisant des analyses définies à l'article R. 145-15-2 à la date de publication du présent

décret disposent, à compter de cette date, d'un délai de six mois pour déposer une demande d'autorisation et d'agrément. Ils peuvent poursuivre les activités visées par le présent décret jusqu'à ce qu'il soit statué sur leur demande.

Art. 3. - La ministre de l'emploi et de la solidarité, le garde des sceaux, ministre de la justice, et la secrétaire d'État à la santé et aux handicapés sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française. ■

Espace éthique : au service des valeurs de l'hôpital

EMMANUEL HIRSCH

*Directeur de l'Espace éthique
de l'Assistance Publique – Hôpitaux
de Paris.*

Assumer un projet commun

Mis en place en septembre 1995, l'Espace éthique de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est un lieu d'échanges, d'enseignements universitaires, de formations, de recherches, d'évaluations et de propositions portant sur nos initiatives et leurs enjeux.

À l'hôpital, l'exigence et le besoin de médiation s'imposent. Il importe de reconstituer les modalités de relation et de communication indispensables au vivre ensemble et à la détermination des choix. Il ne s'agit pas d'énoncer et de

prescrire une éthique théorique. Les points de vue moraux doivent être enrichis par la diversité des sensibilités et des expériences, approfondies et argumentées pour honorer le sens de nos missions et affirmer dans les pratiques des engagements profonds au service d'un projet commun.

Préoccupation constante qui éclaire et légitime nos activités, le discernement éthique confronté au champ de limites dont procède la nécessaire détermination de règles et de procédures établies et énoncées avec rigueur et souci de transparence.

Il nous appartient donc de repenser certains principes que bouleversent parfois les évolutions biomédicales, tout en préservant l'esprit de prudence et les principes démocratiques.

Respect de la personne dans son inaliénable dignité, justice dans

l'accès à des soins de qualité et conditions d'exercice des pratiques soignantes, représentent autant d'enjeux personnels, institutionnels et sociaux qu'il convient de situer au niveau le plus élevé de notre vigilance.

Plus que de tolérance, nous devons témoigner un extrême respect à l'égard d'expressions argumentées, c'est-à-dire qui ne relèvent pas de la seule opinion de circonstance, d'intérêts partisans ou de positions inconciliables avec les traditions républicaines. On peut dès lors mieux comprendre le sens des missions dévolues à l'Espace éthique et la part déterminante que chacun d'entre nous est en devoir d'y assumer.

L'Institut éthique et soins hospitaliers de l'Espace éthique propose aux professionnels des formations universitaires¹ : le D.U. Éthique appliquée à la santé et aux soins ;



le D.E.S.S. Philosophie option éthique médicale et hospitalière ; le Certificat d'éthique de la recherche biomédicale.

Il organise également des conférences et des séminaires ouverts, notamment, à l'ensemble des partenaires impliqués dans le soin.

Au-delà de ces différents événements publics, l'Espace éthique privilégie sa fonction de médiation en réunissant plus de 30 groupes thématiques, associant dans une approche pluridisciplinaire des acteurs de la santé souhaitant poursuivre une réflexion approfondie. Son Centre de recherche et de documentation permet de consulter les livres et documents relatifs aux questions éthiques actuelles, mais aussi aux doctrines philosophiques. Il est accessible aux chercheurs investis dans ce champ de compétences.

Au cours de cette année, l'Espace éthique développera la mise en place de la Fédération nationale éthique et soins hospitaliers, en partenariat avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille.

Servir la personne et la société

Notre responsabilité justifie la réflexion qu'il nous faut donc consacrer au sens du soin, à sa réalité, à sa justification, à son projet et à ses conséquences. Une telle recherche doit nécessairement associer le corps social, dans sa diversité, à l'expression de choix, pour autant qu'une pédagogie de la responsabilité et donc de la solidarité inspire l'expression de principes éthiquement acceptables.

De telle sorte qu'il me semble aujourd'hui évident de soutenir que l'hôpital produit des valeurs morales et sociales et qu'il s'agit là de sa plus haute fonction.

Au cœur de la cité, l'hôpital doit ainsi susciter non seulement des débats argumentés et constructifs mais également une implication plus évidente des membres de notre société.

Souvent doté d'infrastructures

technologiques exceptionnelles, l'hôpital représente cette instance à laquelle sont soumises les espérances les plus fortes. Foctopathologie, génétique, assistance médicale à la procréation, greffes, imagerie, radiologie interventionnelle, télémédecine, etc. : dans de multiples domaines de l'activité hospitalière, face à l'inédit et à l'exploit les possibilités d'interventions thérapeutiques doivent s'inscrire dans des procédures soucieuses de devoirs et de règles qui prémunissent la personne des excès possibles et respectent ses droits.

Confronté à une telle complexité, il nous faut viser, par la médiation d'une approche pluraliste, cohérente et éthiquement satisfaisante, à trouver les repères indispensables à la détermination de décisions judicieuses et équilibrées.

Cette obligation d'anticipation relève de nos devoirs immédiats. Il y va d'enjeux démocratiques évidents, dès lors qu'il paraît acquis que le possible n'équivaut pas au permis et que le préférable doit être pensé et déterminé selon des arbitrages justes.

L'hôpital doit se donner les moyens d'éviter la soumission aux doctrines, aux idéologies et aux logiques qui apparaîtraient contradictoires avec les valeurs dont il est le garant, pour privilégier la prudence d'une authentique délibération. C'est ainsi qu'il réhabilite et restaure la haute fonction morale et spirituelle fondée dans ses origines mêmes. N'y puise-t-il pas, aujourd'hui encore, certaines de ses raisons d'exister ?

De nouvelles valeurs pour le soin

L'exigence de qualité du soin, nous incite à repenser nos principes, nos approches et plus encore le sens, la valeur et la pertinence de pratiques qu'il convient de concilier avec des attentes et des contraintes nouvelles, multiples et complexes. Depuis quelques années, et nous le devons pour beaucoup au mouvement associatif, émerge la figure

de la personne malade, partenaire dans le soin et donc associée dans les choix qui la concernent. Des alliances inédites se sont nouées, comblant progressivement les distances, contestant les clivages, provoquant les mentalités et les habitudes, stimulant les talents et les générosités au service de la personne située dès lors « au cœur du soin ». Les exigences, notamment défendues dans les domaines du handicap, de la personne âgée et du suivi des maladies chroniques, ont contribué à transformer le paysage du soin et à redéfinir les légitimités. Qu'il s'agisse de l'implication de la personne et de ses proches dans les décisions et dans le traitement ou de la création de réseaux pluridisciplinaires ville-hôpital, une nouvelle culture du soin émerge et s'impose progressivement comme une référence fondée et un véritable enjeu politique. Un tel constat se doit néanmoins d'être pondéré. Si ces impressionnants bouleversements apparaissent exemplaires et affirment les principes susceptibles d'inspirer l'évolution des pratiques, ils ne sont pas toujours représentatifs de l'ensemble d'une réalité forcément contrastée et dans bien des circonstances liée aux motivations des personnes et aux choix institutionnels. La maladie constitue toujours une expérience de la vulnérabilité et de l'incertitude, qui justifie une relation de confiance et donc la faculté de pouvoir s'en remettre à un autre : à ses compétences, à son discernement et à sa disponibilité. Chacun gagne à se découvrir et à s'exprimer dans un rapport de réciprocité, de solidarité et plus encore d'humanité. La personne malade est dès lors reconnue et estimée pour ce qu'elle est et demeure, au-delà de sa maladie.

Un rapport différent et plus conséquent, s'établit désormais entre les médecins et la société. Cette relation apparaît plus digne et plus respectueuse, dès lors que la communication favorise un échange humain, dans un contexte où forcément tout n'est pas envisageable

ou acceptable. Nous éprouvons ainsi cette expérience d'une nécessaire éthique de la limite et de la contrainte, alors que semblait dominer et s'imposer l'idéologie de la toute-puissance biomédicale. Il nous faut donc redécouvrir à la fois la mesure, la prudence et le jugement critique.

Trop souvent, les pratiques médicales relèvent de compétences multiples. La personne malade vit douloureusement le sentiment d'une atomisation, d'une indifférence et d'un anonymat irrévérencieux qui peuvent la desservir. Le "colloque singulier" est entravé par une multitude de considérations et d'intrusions, y compris d'ordre gestionnaire, qui ne semblent pas mobiliser les consciences. Pourtant, ce qui importe, avant bien d'autres considérations, c'est une communication constante et évolutive, qui procède d'une véritable relation partenariale entre une personne malade et ceux qui la soignent. L'enjeu essentiel nous renvoie aux modalités d'un

accompagnement attentif dans le soin et de la participation dans la prise de décision. Il s'agit là d'une revendication forte et prioritaire, exprimée par l'ensemble des personnes concernées.

Les personnes malades ne constituent pas une collectivité indifférenciée. Leurs demandes sont toujours singulières et liées à un contexte donné. Si des principes doivent être énoncés, ils relèvent de notre tradition démocratique et de la déontologie médicale. Donnons-nous les moyens pratiques de les promouvoir concrètement, en créant des conditions d'accueil, de suivi et donc de communication à la mesure de nos exigences. Permettons aux professionnels d'accéder à des formations qui les sensibilisent, si nécessaire davantage encore, aux débats de société qui relèvent de leurs missions. On ne peut s'en remettre aux seuls repères relevant des protocoles, tout comme il paraît pernicieux de se soumettre, sans affirmer résolument nos

valeurs, aux imprécations judiciaires, ou d'admettre que soit délégué, sans le moindre discernement, notre champ de compétence aux portails internet dédiés à la santé.

Il nous faut donc promouvoir une éthique de la résistance et de la responsabilité partagée. Les enjeux politiques sont certes évidents, mais c'est avant tout à des femmes et à des hommes affectés par la maladie que sont consacrées nos actions, et au bénéfice desquelles s'impose notre vigilance. De telle sorte qu'il importe, plus que jamais, d'être digne des missions qui nous sont confiées, dans la complexité même des circonstances qu'il nous appartient d'assumer. ■

I. Le programme de l'année universitaire 2000-2001 est disponible sur simple demande : Espace éthique, C.H.U. Saint-Louis – 75475 Paris Cedex 10.

Liste des publications de l'Espace éthique

Les publications de l'Espace éthique

présentent des réflexions approfondies qui éclairent les pratiques hospitalières et favorisent une argumentation raisonnée.

- *Santé publique et droits de l'homme*, sous la direction du Pr Jonathan Mann, Paris, Collection Espace éthique, 1997, 108 p.
- *Espace éthique. Éléments pour un débat* – I. Travaux 1995-1996, Paris, AP-HP/Doin, 1997, 541 p.
- *Droits de l'homme et pratiques soignantes*, Paris, AP-HP/Doin, 1998, 368 p.

- *La relation médecin-malade face aux exigences de l'information*, Paris, AP-HP/Doin, 1999, 137 p.
- *L'annonce du handicap*, avec la Mission Handicaps, Paris, AP-HP/Doin, 1999.
- *Pratiques hospitalières et lois de bioéthique*, Paris, AP-HP/Doin, 1999, 167 p.
- *Espace éthique. Éléments pour un débat* – II. Travaux 1997-1999, Paris, AP-HP/Doin, 2001.
- *Une annonce anténatale du handicap ?* avec la Mission Handicaps, Paris, AP-HP/Doin, 2001.

Publication semestrielle, la *Lettre de l'Espace éthique* est disponible sur demande.





Médecine et biologie : questions éthiques, choix de société

Dans le cadre du programme "Oser le savoir" et du mois de décembre qui sera consacré à la thématique "Bricoler le vivant", la Cité des sciences & de l'Industrie avec l'Espace éthique proposent en partenariat avec Eurêka et France Culture :

Données génétiques : éviterons-nous les discriminations ?

Jeudi 14 décembre 2000, 17h45-20h30
Espace Condorcet - Cité des Sciences & de l'Industrie
30, avenue Corentin-Cariou - 75019 Paris

Avec la participation de :

Pr Marie-Louise Briard, généticienne, directrice de recherches à l'Inserm, directrice de l'Association ALLO-GÈNES

Alain Claeys, député, auteur avec le sénateur Claude Huriet du rapport sur l'application des lois dites de bioéthique de juillet 1994 ;

François Ewald, directeur de la recherche et de la stratégie, Fédération française des sociétés d'assurance, professeur au Conservatoire national des arts et métiers ;

Pr Hélène Gaumont-Prat, juriste, Université de Versailles-Saint-Quentin en Yvelines, membre du Comité consultatif national d'éthique ;

Viviane Viollet, présidente de l'Association nationale du X fragile Le Goéland.

Débat animé par **Marina Julienne**, journaliste à Eurêka, (traduit en langue des signes).

Les progrès dans les connaissances de la génétique humaine et les avancées techniques dans les méthodes de diagnostic, nous confrontent à des situations inédites. Le développement de l'examen des caractéristiques génétiques et de l'utilisation des tests génétiques suscite questions et controverses. Enjeux thérapeutiques, enjeux financiers, politiques de prévention en matière de santé publique, recherche de l'enfant parfait, usage des tests en dehors du champ médical, etc. : le débat public s'impose.

Droit de savoir ou droit d'ignorer ? Comment décider lorsqu'un tiers est concerné ? Comment éviter l'utilisation d'informations génétiques à des fins de sélection ou de discrimination dans le domaine de la santé, de l'emploi ou des systèmes d'assurance ? Comment préserver nos principes démocratiques et le droit des personnes dans le contexte de ces évolutions biomédicales ?

Autant de questions qui seront aussi débattues dans le cadre de la révision des lois de bioéthiques de 1994.

Renseignements :

Cité des Sciences & de l'Industrie : www.cite-sciences.fr, cycle bioéthique

Espace éthique : espace.ethique@sls.ap-hop-paris.fr

programmes, dossiers et compte rendus des débats précédents :

- Recherches sur l'embryon, comment redéfinir des règles ?
- Vaincre la douleur est-ce possible ?
- Le secret médical : résistera-t-il aux nouvelles technologies de l'information ?
- Vieillir : pour quelle qualité de vie ?

Prochaines conférences débats :

- **Information médicale : droit de savoir et nouvelles responsabilités**

Samedi 3 février 2001, 15h-17h30

- **Fins de vie : dignité et liberté**

Samedi 24 mars 2001, 15h-17h30

- **Expérimentations sur l'homme : quelles finalités ? quelles limites ?**

Samedi 16 juin 2001, 15h-17h30



0 801 63 19 20
N° AZUR - Prix appel local

Informé aider

ALLO-GÈNES a été mis en place pour répondre à la demande des personnes confrontées à une maladie génétique, mais accueille aussi les demandes concernant les maladies rares non génétiques. Le centre est accessible à tous : personnes concernées (personnellement ou familialement), professionnels de santé (médecins et paramédicaux).

Né de la réflexion menée par l'Association Française contre les myopathies (AFM) avec le Ministère chargé de la santé et les généticiens cliniciens, ALLO-GÈNES a ouvert en décembre 1995. Le centre agit en partenariat avec la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et avec l'AFM grâce aux donateurs du Téléthon.

L'échange téléphonique permet d'identifier les attentes de la personne qui appelle le n° Azur 0.801.63.19.20. Une réponse personnalisée, actualisée, adaptée à la demande, modulée selon l'interlocuteur, est apportée le plus souvent sous forme d'une lettre. Les informations vont d'une simple adresse d'association de malades, de consultation médicale (conseil génétique, diagnostic, soin), à des explications générales sur la maladie, son origine, son traitement, son mode de transmission en passant par l'état de la recherche, les possibilités de prise en charge ou les filières sociales.



l'Assurance Maladie
des salariés - sécurité sociale
caisse nationale





Les tests génétiques : grandeur et servitude

Les connaissances nouvelles acquises avec les recherches menées en génétique, ont profondément modifié la pratique médicale en ouvrant la voie à la réalisation des tests génétiques.

Les tests génétiques correspondent à la recherche d'une particularité génétique, ce qui peut avoir des conséquences pour l'avenir de la personne se soumettant à l'examen ou pour celui de sa descendance.

L'encadrement par la loi d'un examen médical et les nombreuses réunions médicales organisées au sujet des tests génétiques dans les toutes dernières années, constituent autant de preuves qui attestent du fait que l'utilisation des tests génétiques en pratique médicale est d'une essence particulière.

Le médecin qui prescrit un test génétique et la personne qui en bénéficie, doivent être conscients des avantages et des inconvénients de cette recherche : elle présente, dans bien des cas, un intérêt limité. Qu'en est-il des conditions d'accès aux tests et de l'annonce des résultats. Entre droit de savoir et devoir de savoir, où se situent les limites ? Ces pratiques peuvent également affecter les libertés individuelles et conduire à des discriminations, que ce soit dans le domaine de l'emploi ou dans l'accès aux assurances.

D'où l'importance de contribuer aux réflexions nécessaires, dans un contexte à ce point sensible et incertain.

Le groupe thématique Miramion *Éthique et génétique* de l'Espace éthique de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, a organisé le 11 mai 2000 un séminaire : *Les tests génétiques : grandeur et servitude*.

Ce numéro spécial de *la Lettre de l'Espace éthique* — réalisé en partenariat avec Allo-Gènes — reprend les interventions présentées dans ce cadre.

Le programme des formations universitaires, enseignements et recherches 2000-2001 proposés par l'Institut éthique et soins hospitaliers de l'Espace éthique, est disponible sur simple demande.