

La médecine prédictive en oncologie, une discipline en construction : quels changements dans les questions éthiques, quel regard sur la vie des individus concernés

Sandrine de Montgolfier¹

IRIS (EHESS, INSERM, CNRS, UP13), 190 av. de France 75244 Paris (France)
Université Paris Est Créteil, ESPE, Place du 8 Mai 1945, 93203 Saint Denis, France

Résumé. La médecine prédictive a pour but d'identifier des êtres humains à risque de développer une maladie liée à une anomalie génétique mais également de connaître les risques chez de futurs parents de transmission d'un caractère à leur descendance. Dans le contexte de la cancérologie, nous nous intéresserons particulièrement à la question de la validité clinique de ces données, de l'interface entre clinique et recherche que les nouvelles technologies de séquençage amènent. Nous développerons les questionnements éthiques posés par ces nouvelles technologies et leurs changements au cours du temps. Chaque résultat de tests mobilise chez les personnes à risque une réflexion profonde sur son statut, sa liberté de savoir ou de ne pas savoir, sur la tension qu'elle développe entre conscience, liberté et destin. Se pose également la question de la responsabilité vis-à-vis des membres de la famille et également sur les conséquences d'un éventuel nouvel eugénisme libéral qui se développe au côté du développement de la génétique ? Ces nouvelles pratiques s'accompagnent d'une injonction à l'autonomie et un appel au choix des personnes tout en créant une forme de contrainte sur la personne et sa famille individuelle dans une société où la bonne santé est mise en exergue comme valeur primordiale. Nous pourrions ainsi amener un début de réflexion sur la manière de former les populations à la question du risque génétique de l'école à l'âge adulte.

Predictive medicine in oncology, a under construction discipline: what changes in ethical questions, what look on the life of individuals concerned?

Predictive medicine aims to identify people at risk of developing a disease linked to a genetic abnormality but also know the risks for future transmission of a character's parents to their offspring. In the context of oncology, we will focus particularly on the issue of clinical validity of these data, the interface between clinical and research that the new sequencing technologies lead. We will develop the ethical questions raised by these new technologies and their changes over time. Each test result mobilizes people at risk in a profound reflection on their status, their freedom to know or not to know, the tension that develops between consciousness, freedom and destiny. There is also the question of the transmission to family members and also the

¹ Auteur de correspondance : sandrine.demontgolfier@u-pec.fr

consequences of a possible new liberal eugenics that grows alongside the development of genetics? These new practices are associated with an injunction to autonomy and a call to the choice of people while creating a form of coercion on the person and his individual families in a society where good health is highlighted as primary value. This will allow us to bring a beginning of reflection on how to train people to question genetic risk from school to adulthood.

1 Introduction, contexte et question de recherche

La médecine prédictive a une définition déjà ancienne mais dont la réalité d'application s'amplifie de jour en jour en médecine. Le terme de médecine prédictive a été utilisé pour la première fois en France par Jacques Ruffié et Jean Dausset dans les années 70². La médecine prédictive se base sur le fait d'annoncer un événement pathologique pouvant survenir chez un individu bien portant. Elle est fondée sur la notion de dépistage des personnes à risques et elle est en lien avec la médecine préventive dont le but « est de mettre en place des mesures et éventuellement une thérapeutique afin d'éviter ou, au moins atténuer la maladie ou encore retarder son apparition » (Delpech, 2007) [1]. Ce lien entre médecine prédictive et prévention n'est pas toujours une réalité et comme le rappelle un des premiers textes du CCNE sur ce sujet, il faudra « évaluer les conduites médicales préventives et curatives qui pourront être mises en œuvre en fonction des informations obtenues grâce à ces examens » (CCNE, 1995) [2].

La médecine prédictive est fondée sur l'analyse du génome humain par des tests génétiques. Rappelons que les tests génétiques dans le monde médical peuvent avoir pour objectif de :

- confirmer le diagnostic d'une maladie mono-génétique (un seul gène touché). Ce résultat permettra de mieux prendre en charge le malade et de donner une indication sur les évolutions possibles de la maladie : **test diagnostic** (ex : ce sont des maladies telles que la mucoviscidose, l'hémophilie, les myopathies ...). Environ 3000 maladies génétiques de ce type ont été identifiées à ce jour.

- détecter chez un individu sain une mutation mono-génétique à l'origine d'une maladie à révélation tardive présente dans sa famille : **test pré symptomatique**. (ex : maladie de Huntington).

- réaliser chez un individu sain l'identification d'anomalie génétique mono-génique récessive liée à une maladie qui ne s'exprimera donc pas chez lui mais qu'il pourrait transmettre à sa descendance (ex : la bêta-thalassémie, la mucoviscidose) : **test d'identification**³.

- détecter les porteurs de gènes impliqués dans des maladies multifactorielles à révélation tardive. Le résultat obtenu sera à nuancer, en fonction des études épidémiologiques antérieures ayant pu être réalisées, permettant de fournir un résultat probabiliste de risque de développer la pathologie sans en préciser le moment ni l'intensité : **on parle alors de test de susceptibilité** pour les faibles risques et des **tests de prédisposition** qui concernent les maladies polygéniques dont un gène dit majeur (ex : 5 % des cancers du sein sont dit héréditaires, les gènes majeurs de prédisposition sont les gènes

² Entretien avec Jean Dausset – <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/dausset.html>- « Ce terme de 'médecine prédictive' est l'objet d'une petite discussion avec Jacques Ruffié au Comité d'éthique pour savoir lequel de nous deux en a l'antériorité. Je l'avais utilisé dans un article publié en 1972, mais il est tout à fait exact, comme il me le faisait remarquer, qu'il l'a utilisé avant moi dans son livre. ... Jean Bernard, en revanche, refusait le terme. Il disait que c'était un mot anglais qui ne figure pas dans le dictionnaire de l'Académie : " plutôt que médecine prédictive, vous devriez dire médecine de prédiction... " »

³ Séminaire Européen : Test génétiques en accès libre et pharmacogénétique : quels enjeux individuels et collectifs en Europe. Organisé par l'agence de biomédecine 2/10/2007.

BRCA1 et 2). On trouvera également dans la littérature le terme de **tests prédictifs** qui recouvrent les deux termes précédents.

Les individus qui seront donc ciblés par la médecine prédictive le sont principalement suite à la connaissance d'antécédents familiaux :

- les porteurs asymptomatiques pour connaître leur statut vis-à-vis d'une maladie mono-génique à développement tardif ou les probabilités de développer une maladie pluri factorielle.
- les jeunes adultes pour connaître leur statut génétique et les risques de transmission d'un caractère connu à leur descendance,
- les embryons ou fœtus dans le cadre d'un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire pour l'un ou l'autre de ces tests.

Les tests génétiques en lien avec cette médecine prédictive sont donc les tests pré symptomatiques, les tests d'identification et les tests de prédisposition ou susceptibilité avec des différences d'interprétation selon que l'on parle d'un gène autosomique récessif ou dominant, selon la pénétrance de la mutation, selon le contexte épigénétique.

Le développement des nouvelles technologies (séquençage du génome humain, sur un petit nombre de cellule) basées sur un accès plus facile et plus large à l'information génétique bouleverse l'usage même des tests génétiques en clinique et recherche tels qu'ils se pratiquent aujourd'hui, mais également leurs usages dans des contextes hors champ médical. Notre question de recherche repose donc sur la nature des changements conceptuels en jeu, tant pour les professionnels, les individus et la société par le développement de ces technologies. Pour y répondre, nous aimerions convoquer une analyse de la bibliographie sur les concepts historiques et épistémologiques de ce champ de connaissances, pour interroger, ensuite à travers les modifications en cours, les changements de repères éthiques qui transparaissent à travers les avis éthiques, les rapports et la bibliographie sur le sujet. Nous travaillerons donc à partir d'un matériel bibliographique ancien et récent, académique et également institutionnel, mais aussi à partir de recueil personnel d'observation et de discussions avec des professionnels de la génétique que nous avons dans le cadre d'un projet de recherche sur les questions éthiques posés par l'information à la parentèle en génétique humaine. Cet article se propose d'abord de décrire sous un angle historique la construction de ce champ de connaissance afin de faire un état des lieux actuels de la mise en œuvre de la génétique en médecine prédictive, puis d'appréhender les réflexions sur les repères éthiques de ce champ disciplinaire médical qui touche à la représentation que les individus se font de leur vie future, nous pourrions ainsi finir par une proposition de réflexion sur les enjeux de formation des futurs citoyens sur ces questions.

2 Histoire de la médecine prédictive en oncologie

La génétique humaine prédictive n'a pu se développer que par la connaissance de familles atteintes de pathologies. Gaudillière et Cassier (2000) [3] nous ont rappelé quelques étapes historiques du développement de ces collections et des acteurs impliqués. Ils décrivent les différentes modalités du développement des premières collections de grandes ampleurs dans le cadre de la recherche de facteurs génétiques de prédisposition au cancer du sein dans les années 80. Ainsi la clinique de Henry Lynch à Omaha dans le Nebraska était un des rares lieux où l'objet de recherche était le caractère héréditaire de nombreux cancers humains. Il constitue donc une collection de cas qui lui sert de source de matériel associée à des fiches individuelles de patients, des arbres généalogiques reconstitués après entretiens et les tissus prélevés sur certains patients. Elle comporte plusieurs milliers de pedigrees. La chasse aux gènes de prédisposition, à partir du début des années quatre-vingt lui confère un nouvel intérêt. Après plusieurs contacts Lynch choisit de communiquer ces collections sur le cancer du sein et de l'ovaire à un chercheur lyonnais, G. Lenoir. Coopération qui sera marquée

par une publication commune de tous les articles issus de l'utilisation de cette collection (Lynch et al, 1997) [4].

Les années 80/90 voient naître des collaborations de recherche ayant pour objectif d'identifier le gène en cause dans les cancers familiaux. Par exemple, M.-C. King, qui localisera le premier gène de prédisposition au cancer du sein, participe dans la seconde moitié des années quatre-vingt au réseau du Centre d'étude sur le polymorphisme humain (CEPH) mis en place par D. Cohen et J. Dausset en 1983. Le dispositif de recherche repose sur le test de tous les marqueurs potentiels sur un même pool de familles dont les arbres sont bien connus et l'ADN mis en commun (il s'agit des familles réunies par J. Dausset pour la mise en évidence des gènes contrôlant la compatibilité tissulaire et le rejet des transplantations dans les workshops HLA).

En 1989, un consortium international le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) se propose de confirmer la localisation du gène BRCA1 telle qu'elle a été proposée par King. Le consortium organise la circulation de certains outils et résultats : on sélectionne un pool de famille de références, on choisit des marqueurs de localisation chromosomique que tous les participants doivent utiliser sur leurs familles. En revanche, l'ADN des familles collecté par chaque groupe ne circule pas : cela est à l'origine d'une forte compétition pour les publications et pour les brevets.

Un troisième mode de production de connaissance apparaît typique de l'organisation de la recherche génomique aux Etats-Unis puisqu'il repose sur une start-up, Myriad Genetics, issu de chercheurs de l'Université de l'Utah. La nouveauté vient bien de l'origine des financements par les fonds du capital risque et par un gros contrat de R&D passé avec Eli Lilly. La mobilisation de fonds privés permettait à M. Skolnick, fondateur de la start-up, de changer l'échelle des recherches (équipement en informatique et en séquenceurs automatiques). Toujours selon Gaudillère et Cassier, les avantages compétitifs de Myriad Genetics dans la chasse aux gènes reposent sur une division du travail bien rodée avec l'Université de l'Utah et, facteur plus original, sur le gisement de population qui lui sert de matériel de recherche, à savoir les familles des Mormons [1] [3].

La France, se situe sur une quatrième forme d'organisation de la recherche sur les gènes du cancer du sein. Elle trouve son origine dans le réseau des Centres de lutte contre le cancer et dans le travail des cliniciens en charge de cette pathologie qui ont mis en place des consultations d'oncogénétiques dont la fonction première est le recensement des familles afin de poursuivre la recherche (De Pauw *et al.*, 2010) [5]. Comparé aux modes de production précédents, le modèle français se différencie par son caractère artisanal (chaque équipe associe un ou deux chercheurs et quelques techniciens), sa dispersion dans les établissements clinico-hospitaliers, et le soutien par une Fondation dédiée au cancer. Cela a de fortes répercussions dans la chasse aux gènes de prédisposition dans la mesure où ces petites équipes disposent de moyens de clonage trop limités pour prétendre rivaliser avec les centres de génomique américains ou anglais. Néanmoins leur travail artisanal a pu être à l'origine de la démonstration de la limite des techniques « semi-industrielle » de Myriads Genetics. En effet la lutte qui a opposé l'un de ces centres contre les brevets de Myriads sur le continent européen était basée sur la démonstration que les techniques semi industrielle de Myriads passaient à côté d'un certain nombre de mutations (Cassier & Stoppa-Lyonnet, 2005 ; 2011) [6, 7]. Cette bataille juridique a également été motivée par le fait que par son principe d'organisation, Myriads récolte tous les échantillons biologiques testés et se créant une collection considérable qui lui donne alors un enjeu de poids dans la recherche des différentes mutations des gènes de prédispositions existants et la recherche de nouveaux gènes. En Europe, les brevets ont été réduits dans leur portée sans remettre en cause la brevetabilité des séquences isolées. Mais aux Etats Unis, courant 2013, la Cour suprême a invalidé les revendications de brevets de gènes portant sur l'ADN génomique simplement isolé de son environnement naturel (Cassier & Stoppa-Lyonnet, 2015) [8]. La bataille continue sur la place

internationale puisque différents statuts à la brevetabilité du génome existent autour de cette question aujourd'hui sur d'autres continents⁴.

A travers ce panorama historique rapide, on constate tout d'abord différentes relations entre chercheurs ou entre chercheurs et entreprises privés avec des intérêts divergents (recherche de profit et d'exclusivité pour les entreprises, recherches exhaustives des gènes en cause dans les pathologies par les chercheurs académiques avec une course à la publication entre les équipes de recherche ou une course à l'exclusivité pour les entreprises). L'individu ou plutôt sa famille est encore peu présent si ce n'est à travers l'échantillon biologique qu'il a transmis à une équipe de chercheurs dans l'espoir de découvrir l'origine de son mal et avec l'espoir que les découvertes futures permettront d'éviter ce type de pathologie chez leur descendants. Les premiers gènes identifiés les consultations de génétiques ont pu accompagner les patients et leur famille dans l'estimation du risque de développer des cancers du sein ou de l'ovaire. Quelle est la réalité aujourd'hui de la médecine prédictive en cancérologie ?

3 Les pratiques actuelles et les bouleversements en cours en médecine prédictive en oncologie

La médecine prédictive actuelle en cancérologie est en plein changement. Hier encore le nombre de gènes connus pour chaque cancer était restreint et permettait une analyse finalement assez binaire du type présence ou absence dans une famille. Prenons l'exemple du cancer du sein et de l'ovaire, il est admis que 5% des cancers du sein sont liés à une prédisposition génétique associée à un risque relativement élevé de développer la maladie. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont identifiés comme pouvant augmenter les risques de cancer. La mutation dans ces gènes se transmet sous un mode autosomique dominant, le risque de le transmettre étant de 50 %. Une mutation dans le gène BRCA1 entraîne à 70 ans un risque cumulé de cancer du sein de 65 % et de l'ovaire de 40 % alors qu'ils sont de 10 et 1 % dans la population générale (De Pauw *et al.*, 2010) [5]. La connaissance de ce risque augmenté permet de mettre en place une prévention plus ciblée pour les personnes porteuses du risque et saines : ainsi pour le cancer du sein, une surveillance annuelle par IRM, mammographie et échographie dès 30 ans est mise en place, une option d'intervention chirurgicale prophylactique est discutée pour le sein et recommandée pour l'ovaire entre 35 et 50 ans. Mais comme décrit ci-dessus d'après les pourcentages présentés, il est donc possible d'avoir un gène de prédisposition à un cancer sans jamais le développer. Pour ces cancers de nombreux gènes de prédisposition (forte probabilité) ou de susceptibilité (faible probabilité) ont été identifiés mais les questions qui se posent aujourd'hui sont : comment proposer des tests génétiques sur ces nouveaux gènes, à quels patients, dans quels contextes cliniques et surtout comment interpréter les résultats obtenus, comment les discuter avec le patient ?

Concrètement dans quel cadre est donc proposé un test génétique prédictif ? Les services d'oncogénétique fonctionnent aujourd'hui en France de la manière suivante : le consultant initial est le plus souvent soit un malade soit un parent d'un malade qui a été envoyé dans ce service par un médecin dans un des cas suivants : un nombre élevé de cancers chez des parents de premier ou deuxième degré dans la même branche parentale, la précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins), la bilatéralité de l'atteinte mammaire (notamment avant 65 ans), la présence de cancer de l'ovaire, l'observation de cancer du sein chez l'homme. La consultation débute par un arbre généalogique et la recherche des antécédents familiaux. Certains services demandent au préalable à la consultation l'accès aux dossiers médicaux des apparentés malades : si l'implication d'un gène est suspectée, le cas index (la personne la plus susceptible d'être porteuse) est testé en analysant les gènes suspectés. Beaucoup d'études familiales de ce genre sont négatives et ne permettent pas de conclure et

⁴ Comme en Australie, par exemple : <http://theconversation.com/remind-me-again-how-can-companies-patent-breast-cancer-genes-43410>.

donc d'exclure l'hypothèse d'une prédisposition : des stratégies de prises en charge sont donc alors proposées.

Si une prédisposition génétique est identifiée, un test génétique peut alors être proposé aux membres de la famille potentiellement à risque : à ce moment là peuvent intervenir des consultations de conseil génétique avec un généticien et un conseiller en génétique (nouvelle profession en France depuis 2005) voire un psychologue. Puis, lorsque le test réalisé se révèle positif, une consultation d'information est proposée sur les différentes stratégies médicales possibles, les âges de début des examens de prévention et leur fréquence.

Mais rappelons que les stratégies proposées ne permettent pas d'exclure l'arrivée de la maladie. Pour l'exemple du cancer du sein : la surveillance est là pour permettre de prendre en charge la pathologie le plus tôt possible avec des chances de guérison plus importante alors. Les stratégies plus invasives telles la chirurgie prophylactique ne sont pas anodines vu qu'elles nécessitent une forme de mutilation du corps visible pour le sein, plus interne mais touchant les fonctions de procréation pour les ovaires. Finalement, cette voie un peu radicale permet de diminuer fortement le déclenchement de la maladie, mais on ne parle pas alors de guérison mais plutôt de stratégie d'évitement. Dans certains cas de cancers, lorsque la prédisposition est associée à un risque élevé de cancer à un âge précoce avec des interventions thérapeutiques limitées, ou que l'histoire médicale individuelle et familiale du couple demandeur est particulièrement difficile, un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut également être discuté (INCA et ABM, 2007) [9].

L'augmentation des tests de susceptibilité pose question quand à leur utilisation, leur signification, leur interprétation. Chaque jour de nouvelles relations génétiques (nouvelles mutations ou nouveaux gènes) sont trouvées dans des familles à cancer et publiés dans la littérature scientifique. Pour BRCA1 on serait aujourd'hui à plus de 1000 variants possibles avec des significations cliniques différentes ou encore peu connues⁵. En oncogénétique, la liste des gènes impliqués tous types de tumeur confondus serait de presque 70 gènes⁶. En comment est-il possible de les généraliser, de les utiliser cliniquement et avec quelles précautions ? Afin de pouvoir estimer plus précisément l'implication de ces variants dans une pathologie, il est nécessaire de développer des projets de recherche pour affiner leurs interprétations. Des entreprises privées comme Myriads réalisent leur travaux de recherche sur ces sujets de manières indépendantes tandis que des groupes de chercheurs publics et privés confondus cherchent aujourd'hui à s'associer dans de gros consortium pour réaliser des collections d'échantillons biologiques et de données suffisamment importantes (Human Variome project, Global Alliance, Enigma, ...). Plus généralement, de nombreux chercheurs plaident pour une possibilité d'échanges de tous les échantillons et données associées (ainsi une demande émanant de 69 institutions et 13 pays a été publiée dans Nature en juin 2013 et à nouveau en décembre 2013 avec 116 institutions dans 18 pays sur 6 continents). L'enjeu étant de collecter suffisamment de données et de les partager pour mieux les étudier afin de mieux appréhender la signification de tous ces variants et estimer les risques associés à leur présence dans un génome. Ces nouvelles recherches se réalisent non plus avec les pratiques anciennes de travail sur un gène pas à pas, mais par des séquençages dits de nouvelles générations (NGS) qui permettent d'avoir accès simultanément à plusieurs milliers de fragments de génome tout en suivant également les cohortes de personnes sur plusieurs années (Stoppa-Lyonnet, 2014) [10]. A côté de ses travaux de recherches essentielles, les services de génétiques se trouvent confrontés à une information potentiellement très large selon le nombre de gènes que le généticien veut rechercher. A tel point que l'ESHG, a pu, dans un de ces avis sur la question, parler de « tsunami génomique » (van El *et al.*, 2013) [11]. Les services d'oncogénétique français sont depuis quelques années en train de s'équiper de séquenceurs de nouvelle génération pour

⁵ Communication orale de D. Stoppa-Lyonnet en juin 2015 à ESHG, Glasgow, UK, *BRCA testing in the new therapeutic era*.

⁶ Site d'information de l'INCA : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Les-predispositions-genetiques>.

réaliser des recherches de plusieurs variants à la fois : la question aujourd'hui non tranchée est la liste de ces variants. Il semblerait que pour simplifier le fonctionnement des machines une liste exhaustive des gènes connus en cancérologie soit testée en même temps pour tous les patients du service quelque soit leur cancer. Il serait théoriquement possible qu'un patient venu pour un cancer X ressorte avec une information pour un cancer Y ou peut-être les deux. Finalement, la question n'est plus de dire blanc ou noir, mais d'interpréter les multiples données qui vont être acquises, ce qui fait dire à une onco-généticienne française dans le titre d'un de ses articles que « le défi n'est plus le séquençage, mais l'interprétation » ; si on prend l'exemple du risque associé à une mutation dans le gène de BRCA2, on sait qu'il est de 50 % de développer un cancer du sein, mais si on co-analyse 18 autres mutations dans le génome ce risque varie entre 30 et 80 % (Stoppa-Lyonnet, 2014, p. 13) [10]. Ce qui pose des questions sur l'information délivrée en amont du test, sur la validité du consentement et sur la question de limite en utilité clinique et recherche.

L'autre changement en cours, concerne la prescription et le rendu de résultats de ces tests génétiques dit prédictifs. Apanage des généticiens et depuis 2005 des conseillers en génétique pour les assister, on constate que de plus en plus de professionnels de santé (oncologue, gynécologue, médecin généraliste...) réalisent la prescription de ces tests. Pour BRCA1 et 2, l'analyse des mutations peut également être informative pour l'utilisation de certains traitements : par exemple les inhibiteurs PARPs ne sont efficaces que pour des cancers liés à des gènes mutés de BRCA1 et 2 (Annunziata, & Bates, 2010) [12]. Dans ce cas, c'est lors du choix de la thérapie du cancer que le test va être proposé, or l'information génétique concernant la question du risque de récurrence ou de la question de la transmission de ce risque à la parentèle sera toujours nécessaire. Qui va donc délivrer l'information ? L'oncologue, lui même, ou va-t-il renvoyer vers des professionnels avertis comme le généticien ou conseiller en génétique ?

Enfin, le contexte décrit ci dessus est également mis à mal par une offre de tests génétiques directement aux consommateurs sans passer par les services de santé qui se développe au niveau international : en 2009 il y aurait déjà 42 entreprises proposant de tels services (Ducournau, Cambon-Thomsen & Rial-Sebbag, 2011) [13]. Des compagnies proposent des séquençages complets du génome humain pour 1000 dollars et les prix devraient continuer à baisser rapidement (Illumina with HiSeq et MiSeq plateforme). Le débat sur ces pratiques se résume aux points suivants : la validité scientifique de tels tests génétiques, leur utilité clinique, le caractère direct de cette offre qui ne s'accompagne ni d'une prescription ni d'un accompagnement médical dans l'interprétation des résultats et enfin la protection des données individuelles qui sont conservées par ces entreprises et utilisées en recherche. Ce développement laisse une impression de consumérisme de la part des demandeurs mais également d'une bataille de l'offre par les entreprises.

4 Quels changements dans les repères éthiques encadrant ces pratiques

La génétique a depuis ses débuts été considérée comme une discipline médicale fournissant des données différentes des autres analyses cliniques et en parallèle à son implémentation dans le domaine clinique de nombreuses réflexions éthiques ont vu le jour pour édicter certains repères et points d'attention : la transmission d'une information claire et loyale à la personne concernée et l'obtention d'un consentement pour la réalisation de ce test, l'accompagnement de la personne au moment du résultat, la confidentialité des données et la non utilisation par les assureurs et les employeurs, et enfin tout au long du processus le respect du droit de ne pas savoir son statut génétique, la vérification de l'utilité clinique du test, la validité scientifique de celui-ci (Knoppers & Chadwick, 1995) [14], (Aymé, 2001) [15] ; (CCNE 1995) [2]. En effet, les risques de ces informations prédictives reposent sur deux niveaux : les risques individuels d'une part et les risques collectifs d'autre part. Le premier met l'accent sur l'effet de cette information sur l'individu lui-même et ses rapports avec son entourage et elle met en jeu l'un des principes majeures de la bioéthique, l'autonomie du sujet, c'est à dire sa capacité à se déterminer librement et à rechercher le bien. Cette information prédictive sera-t-

elle en mesure de donner plus de liberté à l'individu ou au contraire l'enfermera-elle dans un avenir qu'il ne pourra que subir. L'autre versant s'attache au risque que l'information soit utilisée par des tiers et à des fins de discriminations dans la vie sociale, avec un risque d'affaiblissement de la cohésion sociale, de la justice et de la solidarité. Pour répondre à ces risques, les réflexions bioéthiques ont tenté d'y répondre en se basant sur les quatre principes éthiques de Childress et Beauchamp (bénéfice, non malfaisance, justice et autonomie) (Beauchamp & Childress, 2008) [16]. Tentons maintenant de développer en quoi les risques associés à la médecine prédictive ont fait bouger certains des repères éthiques initiaux.

Une des premières problématiques concernant la médecine prédictive à concerner la compréhension et la perception par les individus de la question du risque. La difficulté repose sur cette difficile distance entre risque et certitude. Comment le patient qui reçoit une information probabiliste intègre l'information ? Comment perçoit-il les propositions de prise en charge, de surveillance, d'actions préventives dans ce cadre là ? Ce champ d'analyse a été particulièrement exploré en cancérologie avec des études sur les conséquences psychologiques de faire ou non partie du groupe à risque d'une part et d'autre part des conséquences psychologiques liées à la prise en charge préventive. Un des bénéfices attendus de la réalisation du test et de l'obtention d'un résultat consiste en la diminution de l'incertitude vis à vis du risque génétique. Or, malgré ou à cause des avancées de la connaissance, il reste de plus en plus de zones d'ombre, en particulier dans les familles où malgré les études étendues aucune mutation n'est identifiée ou encore lorsqu'un gène encore peu connu est repéré comme muté. Des symptômes réactionnels classiques peuvent alors apparaître, une anxiété, une phase dépressive ou de culpabilité vis à vis de ses proches et des membres de sa famille, faisant référence à une réaction « normale » à une information majeure d'où l'importance d'un accompagnement par un professionnel impliqué en psychologie. Tout au long des actions préventives, il pourra également y avoir des phases de réassurance face à de bons résultats mais les périodes en amont des tests vont souvent être à l'origine de phase de stress intense (Aymé, 2001) [15]. On peut imaginer qu'avec l'augmentation des tests et de leurs indications, avec l'augmentation de l'incertitude vis à vis de ceux ci, cette problématique risque de s'amplifier.

La deuxième problématique concerne la validité du consentement et de l'information reçue. La liberté de réaliser le test génétique implique une compréhension de ce qu'il représente, de ce qu'il permet de réaliser par la suite. Beaucoup d'efforts ont été réalisés ces dernières années dans les services de génétique pour améliorer l'information transmise. Les consultations de conseils génétiques ont favorisé un meilleur accompagnement des individus et de leur famille. Néanmoins on peut s'interroger sur les conséquences de l'augmentation du nombre de données qui vont être à disposition avec les nouvelles technologies de séquençage. Comment l'individu pourrait-il comprendre l'ensemble des implications de tests réalisés, mais également des résultats incidents non recherchés au départ qui pourraient en découler ? La question de la compréhension de la notion de risque associé déjà difficile à appréhender actuellement le sera d'autant plus avec l'élargissement des données obtenue. Sera-t-il toujours possible de faire signer un consentement qu'on appellerait éclairé ?

La troisième problématique concerne les différents acteurs impliqués par ces tests génétiques, au premier rang desquels les autres membres de la famille. Au sein du modèle traditionnel de la relation médecin-patient, basé sur le colloque singulier et le respect du secret médical, les pratiques de tests génétiques introduisent en effet une série d'acteurs supplémentaires potentiellement intéressés par les informations ainsi produites. C'est évidemment le cas des membres de la famille du patient, lorsque les données concernent une maladie génétique héréditaire ou une prédisposition génétique familiale pour une maladie déterminée. Or cette situation n'est pas sans poser un certain nombre de problèmes. Parmi les plus saillants, on trouve celui concernant la confidentialité qui fonde le contrat de soin entre le médecin et son patient. On comprend aisément en effet que ce principe puisse être remis en cause, aux yeux du médecin, en raison de son devoir d'assistance envers tout malade effectif ou potentiel. La communication d'un risque génétique à la famille peut être considérée comme une mesure de

protection de la santé des personnes susceptibles d'être affectées de la même prédisposition génétique que le patient. La question se pose donc de savoir s'il y a lieu de considérer l'information génétique comme absolument confidentielle voire même soumise à des mesures de protection spéciales en raison de sa nature prédictive, ou s'il existe un « droit de savoir » des personnes apparentées à l'individu ayant subi le test, notamment lorsque l'information concerne une menace sérieuse, mais traitable, pour la santé de certaines d'entre elles (Liao, 2009) [17]. Cette question a fait l'objet de nombreux travaux dès les années 1990 où on s'interrogeait déjà sur la nécessité d'un consentement pour transmettre à des tiers l'information et s'il était possible d'imaginer une dérogation à cette nécessité si le risque encouru par la famille était élevé (Knoppers, 1995) [14]. Aujourd'hui, on est encore loin de disposer d'une position de consensus au plan international (Black & McClellan, 2011) [18]. Selon les pays, les recommandations des différentes autorités (médicales, bioéthiques, juridiques ...) s'étendent en effet sur un continuum qui va du strict respect de la confidentialité qui fonde la relation de confiance entre un médecin et son patient, à un cadre plus permissif autorisant les professionnels de santé à divulguer l'information génétique concernant un individu à toute personne apparentée dont la santé pourrait en bénéficier, dès lors que le risque est estimé grave. Afin de pallier ces difficultés, la France a choisi de légiférer en la matière dans la loi de bioéthique de 2011 en instaurant un dispositif d'information génétique à caractère familial. Ainsi, le législateur a prévu la mise en œuvre d'une procédure spécifique permettant d'organiser la transmission de cette information génétique tout en garantissant un certain degré d'anonymat au sujet index qui n'aurait pas souhaité communiquer directement avec les membres de sa famille potentiellement concernés.

L'idée du législateur était de penser cette procédure afin de trouver un équilibre entre préservation du secret médical, reconnaissance des droits des tiers, respect de la vie privée du patient et responsabilité (Farnos & Rial-Sebbag, 2013) [19]. Les solutions proposées reposent sur

- Le maintien du choix pour la personne testé entre
 - o 1/ une information directe par lui même de ces apparentés aidé éventuellement par des documents fournis par le médecin et
 - o 2/ une information indirecte de la parentèle par le prescripteur après l'accord de la personne (soit parce qu'il souhaite rester dans l'ignorance du diagnostic ou qu'il ne souhaite pas informer lui-même sa famille)
- Le respect de conditions cumulatives : l'anomalie génétique diagnostiquée chez la personne testée doit être grave et susceptible de mesures de prévention, de soin y compris de conseil génétique.
- Une discussion sur l'information de la parentèle avant la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques : risques encourus par les membres de la famille (y compris les mineurs), modalités de cette l'information...

Les conflits éthiques que les services rencontrent dans la mise en place de cette loi concernent par exemple la question du droit de ne pas savoir (travaux de recherche en cours de l'auteur dans un projet financé par l'INCA (2013-mi2016). Comment gérer un patient qui après avoir réalisé le test déciderait finalement de ne pas venir chercher son résultat ? Ce résultat pourrait être informatif pour sa famille mais ne venant pas à la consultation il est impossible de le transmettre ? Cela pose la question du degré d'action du service de génétique dans la recherche de la transmission de l'information à la parentèle ? La question de l'autonomie du patient l'est également, si un patient affirme pouvoir transmettre à ses apparentés, est ce que le service doit et peut vérifier que la transmission a été effectuée. Enfin dans le cas où le patient mandate le médecin pour réaliser cette information, comment les membres de la famille vont-elles réagir à une lettre recommandée avec accusé de réception (règle imposé réglementairement) leur indiquant qu'une affection grave à été découverte chez un membre de leur famille voulant rester anonyme et que cela pourrait les concerner : on peut tout de même être perplexe sur les implications psychologiques d'une telle lettre sans renier le

fait que cette méthode permettra sûrement de favoriser la communication sur ce sujet à des personnes qui pourraient en tirer un bénéfice.

La quatrième problématique éthique soulevée par les évolutions récentes en matière de médecine prédictive concerne la limite de plus en plus ténue qui existe entre soin et recherche. La recherche en génétique comme décrite au début de ce texte, se réalisait dans un laboratoire éventuellement en collaboration avec quelques équipes de recherche à partir de patients aux phénotypes connus dans le but de rechercher un gène de prédisposition à ce phénotype. Le protocole de recherche devait être clair, précis avec une durée explicite des travaux et surtout une non communication des résultats individuels non validés : ce qui permettait une distinction claire entre clinique et recherche. Les transformations actuelles en génétique, orientent de plus en plus vers des accumulations de données, qu'il faudra interpréter ou stocker pour une éventuelle utilisation ultérieure en fonction de l'avancée de la science qui concernent ou non directement le patient, sa famille ou simplement des populations (Cambon-Thomsen, 2014) [20]. Les valeurs éthiques mises en jeu ici concernent la question de la confidentialité des données et de l'intérêt de leur transmission à la personne concernée. En 2013, la communauté européenne a édicté un texte sur les données issues séquençage (95/46/EC protection of personal data in the EU) qui préconise de toujours reconnaître les données génétiques comme appartenant aux données sensibles. Or pour protéger les données de recherche, les chercheurs travaillaient le plus souvent avec des données anonymes, il a été démontré par des chercheurs que les données génétiques mêmes anonymés pouvaient par des recoupements de données être ré-identifiées (Cambon-Thomsen, 2014) [20]. Comment assurer dès lors la confidentialité des données d'autant plus que l'ensemble de ces données va être de plus en plus partagée entre de large communauté de chercheurs et des institutions privées comme nous l'avons décrit précédemment ? La confidentialité et le secret médical pourront-elles être des valeurs à respecter ou devons nous les adapter aux nouvelles pratiques ? De plus contrairement aux recommandations précédentes, le texte européen reconnaît que les données issues de la recherche pourraient être retournées aux participants individuellement en cas d'utilité clinique : la question se pose alors de savoir comment définir l'utilité clinique d'un test génétique ? Doit-on attendre une certaine confirmation par la communauté scientifique de l'estimation du risque, l'existence de mesures de prévention ou de soin ou bien devons-nous transmettre l'information dans son état brut (van El, 2013) [11] ?

La cinquième problématique éthique que nous voulons discuter, concerne la responsabilisation excessive ou la coercition que cette médecine prédictive devra éviter de mettre en place. En effet, la médecine prédictive se fonde en partie sur un pari sur les progrès de la science. Aujourd'hui nous ne pouvons que rarement guérir, nous pouvons surveiller et parfois prévenir. Cette médecine se base donc beaucoup sur l'espoir que demain un traitement existera. Néanmoins, ce pari se heurte à l'utilisation actuelle de ces tests : doit-on convaincre un individu de réaliser un test pour connaître son statut génétique ? Et s'il se sait à risque, quels conseils lui donner sur ses choix de vie personnelle, conjugale, et sur ses choix procréatifs ? Quelle sera la pression exercée sur les individus dits à risque de se soigner et de faire tel ou tel choix de vie ? La médecine prédictive se fonde en grande partie sur la responsabilisation de l'individu face à son risque et sur les changements de comportements qu'il doit réaliser pour le maintien de sa santé. Mais la limite entre rester acteur de sa propre santé et le développement d'un monde coercitif en particulier dans les pays riches où se pratiqueront majoritairement ces tests est ténue (Parizeau, 2010) [21] ? On peut douter néanmoins de l'efficacité de la responsabilisation des individus à risque quand on observe les difficultés en jeu sur d'autres campagnes de prévention telles que celle de la lutte contre l'alcoolisme par exemple. D'un autre point de vue, certains pourraient être totalement démotivés par des facteurs d'ordre génétique : un certain fatalisme pourrait alors empêcher une prise en charge personnelle adaptée (O'Neil, 2010) [22]. Prédire l'avenir a depuis toujours été un fantasme de l'homme, une curiosité ; mais qu'en est-il si ce fantasme devient réalité. D'autant plus que ces pratiques s'inscrivent dans une évolution culturelle, politique et idéologique de nos sociétés contemporaines qui place la santé au panthéon des valeurs et s'accompagne d'une nouvelle vision du monde fondée sur la promesse d'une longévité physique et intellectuelle pour qui saurait se conduire selon des principes hygiénistes (Ducournau *et al.*, 2011)

[13]. Quelles seront alors les conséquences psychologiques de ce savoir porteur d'une pathologie future ? Quelle représentation la personne a-t-elle alors d'elle-même : deviendrait-elle « un individu à risque » ou une personne malade potentielle ? (Ricroch & Dekeuwer, 2007) [23]. La notion de risque est difficile à appréhender, la personne pourrait se croire face à un destin tout tracé (Jordan, 2011) [24] et accumuler du stress dont l'impact pourrait être négatif sur son psychisme et finalement, sur sa santé. Si la maladie était évitable, le voilà porteur d'une responsabilité face à sa propre santé : peuvent se poser alors des questions sur les moyens nécessaires à dépenser pour assurer sa prévention, sur la place du système d'assurance maladie, sur la prise en charge de ces préventions, voire sur les contraintes que l'état ou les système assurantiel tenteront de mettre en place sur les individus afin de changer leurs comportements (Centre d'Analyse Stratégique, 2012) [25].

De plus, il ne faut pas perdre de vue qu'à côté de la proposition des tests génétiques pour les personnes déjà nées dont nous avons parlé, les mêmes technologiques sont ou pourront être utilisées en diagnostic prénatal (DPN) et post-natal. Réalisé en post-natal, on peut s'interroger sur le poids du résultat d'un test génétique pour de jeunes parents venant d'accueillir un nouveau-né ? Et en prénatal, on peut s'interroger sur la question des critères qui donneront lieu à une interruption de grossesse ? Comment va-t-on accompagner les individus devant cette boîte de pandore d'informations sur un enfant à naître et accompagner cet « eugénisme individuel » (Habermas, 2002) [26] qui existe déjà. La France est pour l'instant dotée d'un cadre légal assez clair et restrictif pour éviter trop de débordements en limitant le diagnostic pré-natal pour des pathologies dites « graves », terme qui reste si difficile à interpréter, mais quel va être l'encadrement choisi selon les pays ? Enfin, en préconceptionnel, le diagnostic pré-implantatoire (DPI) permettra potentiellement de prendre en compte des données génétiques de plus en plus larges pour les couples y ayant recours. Le rapport de l'Inca et de l'ABM sur le sujet rappelle les débats éthiques en jeu sur cette question : peut-on considérer que les prédispositions aux cancers du sein ou du colon qui n'apparaissent pas chez l'enfant et pour lesquels il existe des traitements préventifs lourds mais efficaces peut faire l'objet d'indications au DPI et DPN ? Cela mène à s'interroger sur la représentation de ce qu'est une vie « bonne » ? (INCA et ABM, 2007) [9] La confusion peut aussi s'inscrire dans l'esprit des individus et du monde médical sur la signification des moyens de prévention en jeu dans la médecine prédictive avec le risque d'y associer ces techniques de sélection qui n'ont pourtant rien à voir avec de la prévention (Aymé, 2001) [15]. Au niveau international, de nombreuses cliniques privées y voient un marché juteux et favoriseront la mise en acte de ce désir d'enfant le plus parfait possible génétiquement (Testard, 1999) [27].

5. Des limites de la médecine prédictive à la nécessité d'une éducation des populations et des professionnels ?

La médecine prédictive « risque » également d'arriver sur une impasse si elle restait basée sur une conception de la génétique réductionniste et déterministe qui aurait comme prétention de vouloir prévoir la santé future des individus (Simard, Harvey & Samson, 2015) [28]. Pendant de nombreuses années, l'idée que la génétique allait révolutionner la médecine a mis dans l'esprit des uns et des autres qu'effectivement la médecine allait réaliser un pas de géant permettant de comprendre le temps présent et de prévoir l'avenir médical de la personne (CCNE, 1995) [2]. Nous voici en train de monter la marche, mais elle semble plus complexe que prévu. La quantité d'informations générée, la difficulté d'interprétations de celles-ci, les batailles commerciales en jeu, leur validité scientifique mise à mal, apportent quelques désillusions. D'autant plus le développement des connaissances dans le champ de la génétique interactionniste, intégrant à la fois les interactions entre différentes zones du génome et entre le génome et l'environnement nuance fortement les résultats de la médecine prédictive. En effet, la part du mode de vie et de l'environnement dans le risque de cancer et encore trop peu mise en confrontation avec l'information génétique brute que les tests génétiques permettent d'appréhender. Le prochain défi pour la médecine prédictive en oncologie va consister à poursuivre sa

compréhension des informations brutes de génétiques tout en les nuancant par les autres données disciplinaires issues des recherches sur l'épigénétique entre autre.

Pour que les principes éthiques définis ci-dessus ne volent en éclat et que les citoyens restent acteurs de tous ces changements qui se vivent actuellement dans le champ de la médecine prédictive, la formation des citoyens sur ce sujet est donc primordiale et passe par la mise en application de la loi de bioéthique de 2011 qui prévoit que l'Agence de Biomédecine ait pour mission « de mettre à disposition du public une information sur l'utilisation des tests génétiques en accès libre et d'élaborer un référentiel permettant d'en évaluer la qualité ». Il serait bon qu'au-delà de la question des tests en libre accès, la population soit mieux formée sur les limites des tests génétiques et soit sensibilisée à la notion des risques génétiques et à la réalité des mesures de prévention pour les éviter. Pour répondre à ces enjeux, il serait bon que l'école s'engage sur une formation plus pointue sur ces questions en remettant la génétique humaine aux programmes des lycées dans toutes les sections tout en favorisant des réflexions pluridisciplinaires sur les questions éthiques posées par ces développements, comme le recommandait déjà en 2004 la commission européenne⁷. L'intégration du questionnement éthique posé par les sciences au niveau des terminales dans le nouveau programme d'éducation morale et civique, pourrait être de bon augure⁸. A la condition que les professeurs de sciences s'emparent de ces questions et aient la possibilité dans les programmes de sciences d'aborder ces questions pour leur partie scientifiques et que les enseignants des autres disciplines comme la philosophie, l'histoire, l'économie, les mathématiques se sentent également concernés pour réaliser des enseignements multidisciplinaires et innovants permettant d'aborder ces questions dans toutes ses dimensions éthiques. Des expérimentations sont en cours actuellement dans les établissements français. Participant dans l'un d'entre eux à cette réflexion, j'espère pouvoir partager avec la communauté scientifique le fruit de ces expérimentations et de les confronter à la littérature sur le sujet (Sadler *et al.*, 2006) [29] (Johansen & Harris, 2000) [30]. En parallèle à la question des réflexions bioéthiques associées à l'évolution de la médecine prédictive, se pose également la question de l'épistémologie de ce champ disciplinaire et les difficultés que l'on perçoit aujourd'hui (confrontation entre courant déterministe et courant interactionniste). On pourrait s'interroger sur la nécessité d'une formation des futurs citoyens et des professionnels de santé aux questions d'épistémologie de la biologie permettant de prendre de la distance vis-à-vis de la construction de la connaissance et de ses difficultés.

Conclusion

La génétique dans le champ de la médecine continue de progresser de jour en jour avec des répercussions très importantes dans la prise en charge de la santé des individus, et tout particulièrement en cancérologie en augmentant de manière importante la durée de vie des individus et leur qualité de vie. Les avancées en génétique et tout spécialement celles en cours avec les nouvelles technologies de séquençage laissent entrevoir de nouvelles perspectives dans la prise en charge de la santé des individus avec le développement d'une médecine dite médecine personnalisée caractérisée par une place centrale de l'individu dans la prise en charge de sa santé présente et future. Ces nouvelles perspectives porteuses d'espoir sont néanmoins mises à mal par une utilisation beaucoup trop rapide par certains services de génétique et une commercialisation abusive de certains tests dont les informations ne sont pas toujours bien validées au plan scientifique. Les repères éthiques que la génétique s'était vue attribuée sont aujourd'hui en train de s'adapter aux nouveaux enjeux de cette discipline, néanmoins on ressent des flottements dans la réflexion et dans les limites qu'il faudrait mettre en place pour éviter des dérives néfastes pour l'individu et la société. Favoriser la prise de conscience de ces sujets dans la société du simple citoyen au politique, passe également par une

⁷ Commission européenne. 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques – 2004 : recommandation 4 Information et éducation du grand public.

⁸ Programme d'enseignement moral et civique pour les classes de seconde générale et technologique, de première et terminale des séries générales. Publié le 25/06/2015 au *B.O.*, France.

intégration de ces nouveaux enjeux dès l'école. Le débat actuel entre la génétique dite déterministe et la génétique interactionniste, laisse penser que les scientifiques auraient eux mêmes besoin de réfléchir et de prendre du recul vis à vis d'une science et d'une pratique subissant de rapides changements : des formations sur les fondements épistémologiques de leur discipline et sur les repères éthiques en jeu dans sa mise en pratique devraient également être envisagées (Stoppa-Lyonnet, 2014) [10].

Références

1. M. Delpech, Médecine prédictive, dans de Bourdillon F, Brücker G et Tabuteau D., *Traité de santé publique*, 2ème édition (Flammarion médecine-sciences, Paris, 2007).
2. CCNE, *Avis N° 46 sur Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention* (Paris, 1995).
3. J.-P. Gaudillière et M. Cassier, Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein, *Sci. Soc. Santé*, **18**, 4, 29-51 (2000).
4. H. T. Lynch, S. J. Lemon, C. Durham, S. T. Tinley, C. Connolly, J. F. Lynch, J. Surdam, E. Orinion, S. Slominski-Caster, P. Watson, C. Lerman, P. Tonin, G. Lenoir, O. Serova, et S. Narod, A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results, *Cancer*, **79**, 11, 2219-2228 (juin 1997).
5. A. De Pauw, C. Noguès, et D. Stoppa-Lyonnet, La consultation de génétique : identifier les individus à risques pour une prise en charge adaptée, *onKo +*, **2**, 13, 1-9 (mai 2010).
6. M. Cassier et D. Stoppa-Lyonnet, L'opposition contre les brevets de Myriad Genetics et leur revocation totale ou partielle en Europe, *Médecine Sci. MS*, **21**, 6-7, 658-662 (juill. 2005).
7. M. Cassier et D. Stoppa-Lyonnet, Un juge fédéral et le gouvernement des États-Unis interviennent contre la brevetabilité des gènes, *médecine/sciences*, **27**, 6-7, 662-666 (juin 2011).
8. M. Cassier et D. Stoppa-Lyonnet, La Cour suprême libère les gènes : Justifications économiques et juridiques – Impacts sur l'innovation et l'offre de santé, *médecine/sciences*, **31**, 2, 209-213 (févr. 2015).
9. INCA, Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers, France, Rédigé par un groupe de travail coordonné par D. Stoppa-Lyonnet à la demande de l'Inca et l'ABM, décembre 2007.
10. D. Stoppa-Lyonnet, Tests génétiques : le défi n'est plus le séquençage, mais l'interprétation, *Pour la Science*, **439**, 12-13 (mai-2014).
11. C. G. van El, M. C. Cornel, P. Borry, R. J. Hastings, F. Fellmann, S. V. Hodgson, H. C. Howard, A. Cambon-Thomsen, B. M. Knoppers, H. Meijers-Heijboer, H. Scheffer, L. Tranebjaerg, W. Dondorp, G. M. W. R. de Wert, et ESHG Public and Professional Policy Committee, Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics, *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, **21** Suppl. 1, S1-5, (juin 2013).
12. C. M. Annunziata et S. E. Bates, PARP inhibitors in BRCA1/BRCA2 germline mutation carriers with ovarian and breast cancer, *Biol. Rep.*, **2** (févr. 2010).
13. P. Ducournau, A. Cambon-Thomsen, et E. Rial-Sebbag, Tests génétiques : quels sont les enjeux du libre accès ?, *Pour la Science*, **379**, 24-27 (mai 2009).
14. B. M. Knoppers et R. Chadwick, The Human Genome Project: under an international ethical microscope, *Science*, **265**, 5181, 2035-2036 (sept. 1994).
15. S. Aymé, Médecine prédictive : mythe ou réalité, *Adsp* **34**, 17-68 (mars 2001).
16. T. L. Beauchamp et J. F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, 6^e éd. (Oxford University Press, New York, 2008).
17. S. M. Liao, Is there a duty to share genetic information?, *J. Med. Ethics*, **35**, 5, 306-309 (mai 2009).
18. L. Black et K. A. McClellan, Familial communication of research results: a need to know?, *J. Law Med. Ethics J. Am. Soc. Law Med. Ethics*, **39**, 4, 605-613 (2011).

19. C. Farnos et E. Rial-Sebbag, L'information génétique à caractère familial en 2012, vers une responsabilisation du patient au profit de sa parentèle, présenté à *Séminaire d'actualité de droit médical*, Bordeaux (2013).
20. A. Cambon-Thomsen, Chapitre 8. Acteurs et outils de la prédiction génétique : l'éthique au cœur de la gouvernance, *J. Int. Bioéthique*, **25**, 2, 159-168 (sept. 2014).
21. M.-H. Parizeau, *Biotechnologie, nanotechnologie, écologie : Entre science et idéologie* (Éditions Quae, Versailles, 2010).
22. S. C. O'Neill, C. M. McBride, S. H. Alford, et K. A. Kaphingst, « Preferences for genetic and behavioral health information: the impact of risk factors and disease attributions », *Ann. Behav. Med. Publ. Soc. Behav. Med.*, **40**, 2, 127-137 (oct. 2010).
23. A. Ricroch et C. Dekeuwer, Enjeux éthiques de la médecine prédictive, *Droit Déontologie Soins*, **7**, 2, 169-194 (juillet 2007).
24. B. Jordan, Les tests génétiques grand public en « caméra cachée » : Chroniques génomiques, *médecine/sciences*, **27**, 1, 103-106 (janv. 2011).
25. Centre d'analyse stratégique, Médecine prédictive : les balbutiements d'un concept aux enjeux considérables, France, *Note d'analyse 289* (oct. 2012).
26. J. Habermas, *L'avenir de la nature humaine : vers un eugénisme libéral?*, (Gallimard, Paris, 2002).
27. J. Testart, *Le vivant manipulé*, (Éd. Sand, Paris, 2003).
28. Voir C. Simard, L. Harvey, et G. Samson, *Épistémologie de la biologie et conceptualisation du vivant chez des futurs enseignants et biologistes*, dans cet ouvrage.
29. T. D. Sadler, A. Amirshokohi, M. Kazempour, and K. M. Allspaw, Socioscience and ethics in science classrooms: Teacher perspectives and strategies, *J. Res. Sci. Teach.*, **43**, 4, 353-376 (2006).
30. C. K. Johansen and D. E. Harris, Teaching the Ethics of Biology, *Am. Biol. Teach.*, **62**, 5, 352-58 (2000).