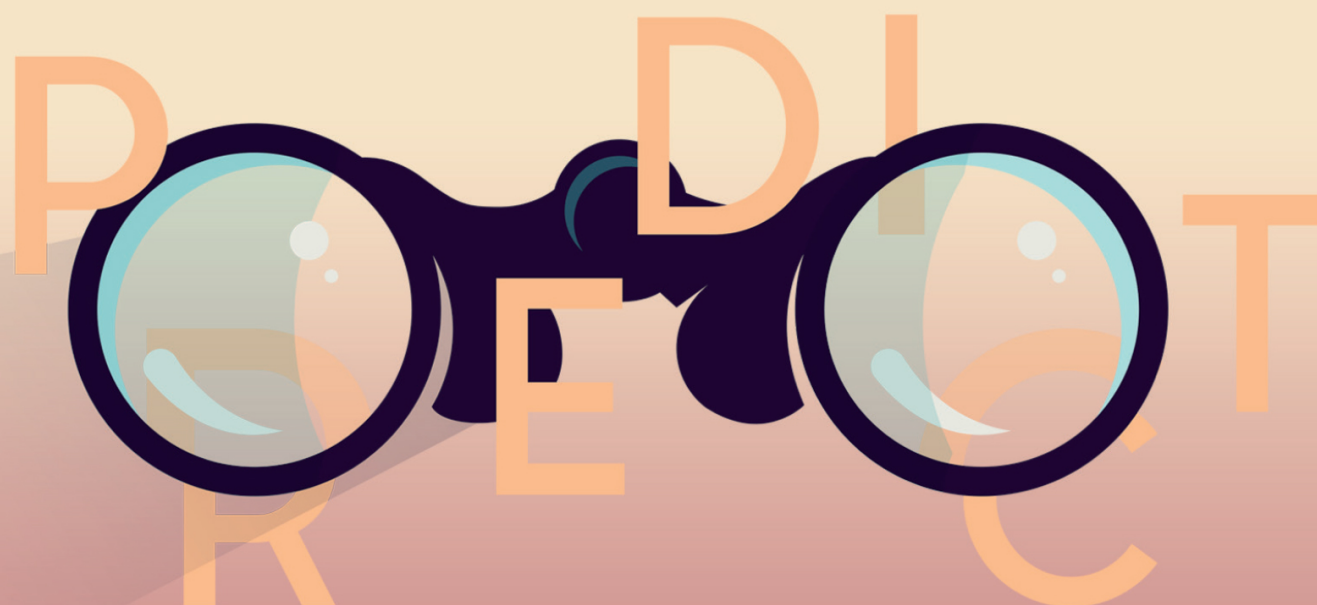




BIOLOGIE PRÉDICTIVE POUR LA SANTÉ —



*Regards croisés sur les enjeux socio-économiques et
scientifiques chez l'Homme, les animaux et les plantes*

DIRECTION

Stefano Bosi
Claire Rogel-Gaillard

SÉMINAIRE

31 mai 2017
ENS Paris-Saclay



2

BIOLOGIE PRÉDICTIVE POUR LA SANTÉ —

*Regards croisés sur les enjeux socio-économiques et
scientifiques chez l'Homme, les animaux et les plantes*

SÉMINAIRE

31 mai 2017

ENS Paris-Saclay

DIRECTION

Stefano Bosi

Claire Rogel-Gaillard



©MSH Paris-Saclay Éditions, 2018.

61 avenue du Président Wilson, 94230 Cachan.

www.msh-paris-saclay.fr

ISBN 978-2-490369-01-0

Biologie prédictive pour la santé

Regards croisés sur les enjeux socio-économiques et scientifiques chez l'Homme, les animaux et les plantes

Colloque PREDICT (ENS Paris-Saclay, Cachan, 31 mai 2017)

Sous la direction de
Claire ROGEL-GAILLARD & Stefano BOSI

Préambule : Initiative PREDICT	7
Claire ROGEL-GAILLARD & Stefano BOSI	
Introduction	9
Sandrine de MONTGOLFIER & Benjamin DERBEZ	
Médecine prédictive et séquençage haut débit en oncogénétique : enjeux professionnels et éthiques	13
Loïc RAJJOU	
Innovations végétales pour la santé et l'environnement	29
Catherine DEKEUWER	
Que faut-il lire dans la boule de cristal génétique ?	39
Pascal BOIREAU	
Changements climatiques, changements globaux et émergences des pathologies infectieuses : quel impact en biologie prédictive ?	51
Jean-Paul MARKUS	
Médecine personnalisée, ou l'implosion des notions classiques de droit de la santé	67
Carole GIRAULT	
Médecine prédictive et droit pénal.....	83
Stefano BOSI & Thai HA-HUY	
Les conséquences économiques de la biologie prédictive.....	91
Auteur.e.s	107

Initiative PREDICT

PREDICT est une initiative de recherche soutenue par le Département des Sciences de la Vie et la Maison des Sciences de l'Homme Paris-Saclay. Parmi ses objectifs : créer des opportunités de réflexion partagée sur l'éthique, le droit et l'économie entre les communautés des secteurs de l'élevage, des productions végétales et de la médecine prédictive, dans une perspective de santé globale.

Le département des Sciences de la Vie de l'UPSaclay a des forces significatives et reconnues dans les secteurs de recherche pour l'Homme, les animaux et les plantes. Ces forces créent des opportunités originales sur le thème de la biologie prédictive pour la santé, avec la possibilité de mettre en regard médecine et agriculture de précision. PREDICT, à la fois multidisciplinaire et multi-communautaire, rassemble des équipes de 26 unités en sciences animales et des plantes, recherche médicale, biologie fondamentale et infectiologie, biostatistique et modélisation, éthique et droit. PREDICT crée ainsi un espace de recherche et de réflexion pour promouvoir des actions sur le thème de la prédiction pour la santé et s'inscrit dans une démarche sociétale avec l'appui de la Maison des Sciences de l'Homme.

Outre l'animation transversale dont ce recueil est une illustration, deux actions complémentaires ont été mises en place dans le cadre de l'initiative PREDICT :

- 1) un réseau méthodologique sur l'analyse de données hétérogènes et complexes, à des fins de modélisation prédictive. Dans ce cadre, un workshop a rassemblé une centaine de participants de disciplines diverses en octobre 2017 (cf. <https://inra-ph.wixsite.com/workshop-ppc>). À l'issue de ce workshop, un groupe de travail va comparer différentes approches d'identification de biomarqueurs prédictifs (approches factorielles, PLS, Lasso, *deep learning*, intégration de réseaux).

2) le projet Tracomir, sur le développement de méthodes robustes et sensibles pour la détection à grande échelle dans les fluides biologiques de microARN circulants, biomarqueurs potentiels chez l'Homme, les animaux et les plantes. Tracomir rassemble des biologistes travaillant dans plusieurs établissements de Paris-Saclay, ce qui permet d'avoir accès simultanément et de façon mutualisée à différentes méthodes de mesure. Les comparaisons ont porté sur des échantillons très variés : plasma, lait, liquides synovial et utérin, exsudat de graines en germination, etc. Cette étude, d'ordre méthodologique, permet de constituer une communauté scientifique interdisciplinaire intéressée par la biologie prédictive pour la santé.

Coordination des actions de PREDICT :

- Animation transversale à l'interface des sciences de la vie et des sciences humaines et sociales : Claire Rogel-Gaillard (coordination de PREDICT, INRA, SAPS, Jouy-en-Josas) ; Stefano Bosi (UEVE, MSH), Gilles Chiocchia* (INSERM, UVSQ), Marc-Henri Lebrun (INRA, Labex BASC, Versailles), Sabine Riffault (INRA, SAPS, Jouy-en-Josas)
- Réseau méthodologique sur l'analyse des données pour la recherche de biomarqueurs prédictifs : Denis Laloë et Florence Jaffrezic (INRA, SAPS, Jouy-en-Josas) ; Franck Delaplace (IBISC, UEVE, Genopole)
- Tracomir : Pierre Busson (CNRS, Gustave Roussy, Villejuif) ; Corinne Cotinot (INRA, SAPS, Jouy-en-Josas) ; Marie-Noëlle Dieudonné (UVSQ)

* Ce recueil est dédié à la mémoire de Gilles Chiocchia, dont l'enthousiasme a été déterminant pour construire l'initiative PREDICT.

Introduction

Claire ROGEL-GAILLARD &
Stefano BOSI

La prédiction est définie par le *Larousse en ligne* comme une « annonce d'événements futurs par la connaissance qu'on a de leurs causes ». La biologie est ainsi par essence prédictive, ayant pour objectif d'expliquer l'organisation et le fonctionnement du vivant, d'en comprendre les variations et évolutions et, par suite, de pouvoir en prédire le devenir. Sur cette base, pourquoi se préoccuper de biologie prédictive ? Parce que son champ d'application se démultiplie et, de fait, nous interroge à la fois sur son potentiel et ses dérives possibles. Comme le rappelle Jean-Paul Markus dans son texte, le qualificatif *formidable* a pour sens premier *redoutable*.

Dans un contexte de changement climatique, de croissance démographique à l'échelle mondiale, de raréfaction des ressources naturelles, de pression sanitaire mouvante aussi bien dans la population humaine que dans les populations animales et végétales, nous pouvons retenir au moins deux enjeux partagés en santé : l'usage parcimonieux des anti-infectieux et des produits phytosanitaires pour limiter l'impact environnemental et les risques de résistances, la personnalisation des pratiques pour améliorer l'efficacité des traitements. Pascal Boireau, par son intervention, nous apporte un éclairage sur les liens entre changement climatique, flux de pathogènes et émergence des maladies infectieuses, et rappelle cette impérieuse nécessité de découvrir de nouvelles molécules anti-infectieuses. Il nous signifie ainsi que, de même qu'il existe une chaîne alimentaire, une chaîne sanitaire relie santé humaine, animale, végétale et environnementale : de la santé des uns dépend la santé des autres.

Les approches prédictives requièrent de modéliser les changements et d'anticiper les réponses, avec des modèles formels à la fois prédictifs et explicatifs, construits à partir de corpus de données multi-niveaux et multi-échelles, pensés et acquis dans un objectif de modélisation intégrée. La diminution des coûts de séquençage et la capacité de générer à l'échelle individuelle et sur de grandes cohortes une gamme variée de phénotypes physiologiques et moléculaires donnent accès à des données de grandes dimensions et de même nature chez les hommes, les animaux et les plantes (génomés, épigénomés, protéomes, microbiomes, métabolomes, imagerie, etc.). Interpréter les données et leur donner un sens reposent sur des approches et des méthodologies similaires en bioinformatique et biostatistique. En termes d'application, l'objectif est d'identifier, d'une part, des marqueurs génétiques prédictifs de la transmission d'un caractère au fil des générations et, d'autre part, des marqueurs biologiques prédictifs de pathologies ou de réponses à des perturbations au cours de la vie. Cette capacité d'acquérir des données massives utilisables pour des approches prédictives est argumentée par Loïc Rajjou lorsqu'il présente les recherches sur les innovations végétales pour la santé et l'environnement. La médecine prédictive s'appuie beaucoup sur l'exploitation de marqueurs génétiques associés à des niveaux de risques de maladies. Or, les données disponibles sont plus diverses et permettent de relier l'expression du génome à l'environnement *via* l'étude des marques épigénétiques. L'exploration des liens entre un individu et ses communautés microbiennes symbiotiques offre également un champ de connaissances et d'applications en pleine expansion. Les informations fournies par l'étude des marques épigénétiques et des microbiomes devraient contribuer à préciser les prédictions, en tant que cofacteurs d'expression des risques associés aux marqueurs génétiques. Le potentiel offert par la biologie prédictive n'en est encore probablement qu'à ses débuts. L'ajout d'informations et de connaissances sur les paramètres des modèles de prédiction pourrait ainsi réduire les écarts aux modèles.

L'exploitation par la société des informations de prédiction interroge plus ou moins fortement le citoyen selon les domaines d'application. En effet, depuis la sédentarisation de l'Homme et le développement de l'agriculture il y a environ 10 000 ans, les

sociétés ont domestiqué des espèces animales et végétales. La sélection des individus de chaque espèce qui correspondaient le plus aux caractères considérés comme importants ou utiles s'est faite au début par la simple observation. Puis les critères se sont multipliés : morphologie, docilité, adaptation au climat, rendement, robustesse face à des maladies, etc. Cette histoire partagée entre l'Homme et son environnement est à l'origine de la diversité des races animales et des variétés culturales. L'Homme a ainsi depuis longtemps orienté le choix des animaux domestiques et des animaux d'élevage comme des plantes cultivées, mettant de fait en pratique des approches prédictives fondées sur des informations biologiques. La théorie de l'hérédité, les lois de la génétique et la connaissance des génomes avec l'identification de marqueurs génétiques associés aux caractères sélectionnés rationalisent les dispositifs de sélection et d'amélioration génétique. On peut considérer que cette maîtrise du vivant chez les animaux et les plantes est généralement bien acceptée. Le questionnement vient lorsque la sélection semble dériver vers des objectifs décalés par rapport aux besoins et ceci parfois au détriment des individus sélectionnés.

Les questions adressées à la médecine prédictive en termes éthiques, juridiques et économiques rejoignent et amplifient les questions soulevées dans le domaine de l'agriculture de précision, avec des curseurs à moduler car les objectifs sont différents. Au plan éthique, Catherine Dekeuwer nous interpelle sur le droit de savoir et de ne pas savoir, car une prédiction ne doit pas s'assimiler à un destin, chacun devant rester acteur de sa vie pour lui donner un sens. Au plan juridique, Jean-Paul Markus nous explique comment les régimes juridiques sont amenés à évoluer, prenant notamment, comme exemple, le sens du terme diagnostic, bien encadré au plan juridique, ce qui n'est pas le cas d'une prédiction qui s'apparente à une probabilité. Sandrine de Montgolfier et Benjamin Derbez, par une approche d'éthique empirique, questionnent l'ampleur des données générées par les nouvelles méthodes de séquençage haut débit et de leur utilisation en clinique, dans un contexte chargé d'incertitudes qui place les professionnels face à des questionnements importants : que dire aux patients, quels résultats transmettre, sur quelle validité scientifique

donner une probabilité d'un risque ? Au plan économique, Stefano Bosi et Thai Ha-Huy évoquent le capital humain et plus globalement le capital biologique des organismes vivants et de leurs interactions, rappelant que les marqueurs prédictifs sont des informations et qu'« une information a une pertinence économique si elle affecte les prix et, par le jeu des marchés, l'allocation des biens ». Carole Girault, en lien avec les réflexions en cours dans le cadre des états généraux de la bioéthique, soulève le problème de l'ambiguïté de la réponse pénale en matière de thérapie génique germinale chez l'homme. La possibilité d'éditer spécifiquement le génome des espèces animales d'élevage ou des plantes cultivées pose la question de la modification du vivant et du statut des animaux ou plantes générées par ces techniques (organismes génétiquement modifiés ou non) mais également celle de l'être humain. Arrive ici la notion de limite à ne pas franchir, sujet majeur et éthique.

L'accroissement attendu de notre capacité à prédire les réponses et à modifier le vivant ne va que renforcer ces questionnements. La médecine soigne et l'agriculture (élevages et cultures) nourrit. Deux domaines interdépendants. Il devient essentiel d'examiner les questions éthiques, juridiques et économiques soulevées par les progrès apportés par les approches prédictives, dans le cadre général des questions sociétales suscitées par la médecine et l'agriculture de précision, toutes deux fondées sur la connaissance du vivant.

La recherche et l'exploitation de marqueurs prédictifs de santé sont en plein essor pour l'homme, comme les animaux, les plantes, et plus largement encore l'environnement et les écosystèmes. Créer des espaces interdisciplinaires de dialogue et de recherche sur l'impact de ces approches prédictives devient une nécessité. Ne serait-ce pas déjà une sorte d'urgence ?

Médecine prédictive et séquençage haut débit en oncogénétique : enjeux professionnels et éthiques

Sandrine de MONTGOLFIER
& Benjamin DERBEZ

Le contexte du développement de ces nouvelles technologies en oncogénétique

Les avancées actuelles liées aux technologies de séquençage nouvelle génération (NGS) en génétique constituent un objet d'étude évident qui bouleverse le champ de la médecine prédictive. Le domaine de recherche des problématiques éthiques, juridiques et sociales (« ELSI » *Ethical, Legal and Social Issues*), né avec le projet « Génome humain » dans les années 1990, devient un domaine de recherche à part entière sur l'innovation, nécessaire pour permettre de favoriser la réflexion sous un angle différent de celui des aspects uniquement scientifiques et techniques.

Le séquençage de l'ADN a été inventé dans la deuxième moitié des années 1970. Deux méthodes ont été développées indépendamment, l'une par l'équipe de Walter Gilbert, aux États-Unis, et l'autre par celle de Frederick Sanger (en 1977), au Royaume-Uni. Ils ont reçu le prix Nobel de chimie en 1980. Depuis, les technologies ont largement évolué. On désigne par séquençage haut débit (HTS pour *high-throughput sequencing*) aussi appelé NGS pour *next-generation sequencing*, un ensemble de méthodes apparues à partir de 2005 produisant des millions de séquences en même temps et à faible coût. Elles se caractérisent par l'utilisation d'approches massivement parallèles, permettant de séquencer des centaines de milliers de fragments d'ADN simultanément. Ces outils ont d'abord été utilisés de manière privilégiée en recherche (pour séquencer le génome d'espèces variées et d'individus différents en travaillant sur

des banques d'ADN), et leur utilisation dans le domaine clinique s'est imposée en oncologie dans les années 2012-2014 au niveau international (Jordan, 2014).

Ces technologies peuvent être utilisées pour une approche ciblée avec l'utilisation de « panels » de marqueurs génétiques (caractérisation simultanée de plusieurs localisations sur le génome d'un même individu), pour une analyse de l'exome (l'ensemble du génome exprimé) d'un individu (*simplex*) ou en comparant celui de deux parents et d'un enfant (en trio), voire bientôt par le séquençage complet du génome d'un individu (WGS pour *whole genome sequencing*).

On observe donc un changement d'échelle dans la pratique clinique. Hier encore, le nombre de gènes connus pour chaque cancer était restreint et permettait une analyse finalement assez binaire du type présence ou absence d'un gène présentant une mutation 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 en cas de mutation. Les mutations dans ces gènes se transmettent sous un mode autosomique dominant, le risque de les 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). La connaissance de ce risque augmenté permet de mettre en place une prévention 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 ans 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. Toutes ces stratégies ne permettent pas d'exclure l'arrivée de la maladie. Pour l'exemple du cancer du sein : la surveillance par dépistage fréquent est là pour permettre de prendre en charge la pathologie dès son démarrage avec des chances de guérison plus importantes alors. Les

stratégies plus invasives telle la chirurgie prophylactique ne sont pas anodines parce 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. 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 (Institut national du cancer et Agence de la biomédecine, 2007)¹.

Dans ce contexte, les recherches génétiques se réalisent dans un cadre familial, et les tests génétiques sont proposés à des cas dit « index » dans une famille où l'histoire est particulièrement évocatrice d'une origine héréditaire. Si ce cas dit index est effectivement porteur d'une anomalie, il est alors possible de proposer la recherche de cette anomalie chez les autres membres de la famille (chez les apparentés). Mais la question se pose de savoir pour quels critères une information serait transmise et surtout qui en serait le responsable.

En France, la question de l'information aux apparentés a été tranchée par la loi relative à la bioéthique. La révision de la loi en 2011 a institué l'obligation d'« information à la parentèle » fondée sur le paradigme de la prévention et de la détection précoce des autres membres de la famille du cas « index ». La loi précise que le généticien devra sensibiliser au préalable au résultat du test la personne testée sur cette question de la transmission de l'information à la parentèle. Les critères définis pour déterminer quels sont les tests concernés par cette information à la parentèle sont la gravité de la maladie concernée, l'existence de moyens de

¹ 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.

prévention et de soin et l'accès au conseil génétique². La loi précise que la transmission devra être réalisée par la personne concernée, mais si elle ne se sent pas capable de le faire, elle pourra mandater le médecin prescripteur pour contacter les membres de la famille dont elle aura donné au préalable les coordonnées.

Mais ce contexte très lié à une famille, une pathologie, un gène, une prédiction définie est en train d'être bouleversé par l'arrivée des nouvelles technologies de séquençage. Ainsi, le nombre d'associations potentielles entre génétique et cancer augmente fortement. De nombreux gènes de prédisposition (forte probabilité) ou de susceptibilité (faible probabilité) ont été identifiés. Chaque jour, de nouvelles relations génétiques (nouvelles mutations ou nouveaux gènes) sont trouvées dans des familles à cancer et publiées dans la littérature scientifique. Pour BRCA1, on serait aujourd'hui à plus de 1 000 variantes possibles avec des significations cliniques différentes ou encore peu connues³. En oncogénétique, la liste des gènes impliqués, tous types de tumeur confondus, serait de presque 80 gènes⁴. Les panels de gènes ont remplacé, dans de nombreux services, voire dans la totalité, l'approche par les techniques anciennes qui étudiaient les gènes les uns après les autres.

Ces développements et ces changements de pratiques dans les services, posent la question de la validité scientifique de ces nouveaux gènes : comment est-il possible de les généraliser, de les utiliser cliniquement et avec quelles précautions, et surtout comment interpréter les résultats obtenus, comment les discuter avec le patient ?

² Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 (art. 2), Code de la Santé publique, L. 1131-1, *Journal officiel de la République française* (JORF).

³ Communication orale de D. Stoppa-Lyonnet en juin 2015 à l'European Society of Human Genetics (ESHG), Glasgow, UK, « BRCA Testing in the New Therapeutic Era ».

⁴ Site d'information de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Les-predispositions-genetiques>

Recueil empirique de données

Afin de répondre à cette question, nous avons choisi de réaliser des analyses de terrain dans des services d'oncogénétique français. Ce travail a été mené en 2016, en collaboration entre les deux auteurs, dans le cadre d'un projet coordonné par E. Rial-Sebbag, directrice de « Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique » (UMR 1027), unité mixte INSERM-Université Paul Sabatier, Toulouse et financé par la Fondation de l'Avenir.

Nous avons choisi de réaliser une enquête de terrain par entretiens (Blanchet & Gotman, 2007). Cette méthode nous a semblé la plus à même de collecter des informations empiriques pertinentes pour répondre à notre question, en analysant les *discours* des professionnels impliqués dans le passage aux techniques de NGS. Pour ce faire, nous avons sélectionné deux sites d'enquête principaux : les services d'oncogénétique des deux Centres de lutte contre le cancer (CLCC) d'Île-de-France. Le premier, en raison de son utilisation du NGS depuis un an au moment de l'enquête, permettait d'avoir un certain recul sur les questionnements soulevés par cette technique ; le second, du fait de son engagement dans les préparatifs du passage au NGS, permettait de faire le point sur les discussions précédant la mise en place de cette technologie.

Nous nous sommes focalisés sur les questions posées par la notion d'estimation de risque dans un contexte scientifique non stabilisé, sur la manière dont les professionnels relatent les relations qu'ils ont avec les personnes consultantes pour la réalisation de ces tests, sur les discours des professionnels autour de ces tests. Enfin, nous avons évoqué la question délicate de l'information à la parentèle introduite par la loi de 2011 et son applicabilité dans un tel contexte d'amplification des données génétiques acquises.

Les entretiens ont été codés et numérotés aléatoirement, puis ils ont été transcrits et une analyse de contenu a été réalisée par lecture croisée et par regroupement thématique, conformément à une méthode inductive dans la lignée des travaux de Glaser et Strauss (1967), par les deux chercheurs et complétés par des données issues des analyses bibliographiques sur le sujet. L'analyse partielle des 14 entretiens réalisés sera illustrée de certains extraits des entretiens

afin d'illustrer nos propos (le numéro entre crochets référant à l'entretien anonymisé).

Analyse des entretiens

Un changement en cours dans les services

Plusieurs professionnels sont revenus sur l'histoire récente de ces changements, avec en 2012 le début du NGS dans les laboratoires français pour l'analyse gène à gène, et, en 2015, quelques laboratoires passés aux panels de gènes. Ils sont revenus sur la très grande hétérogénéité des pratiques selon les services et également sur les changements d'organisation et d'expertise que cela a entraîné puisque auparavant les centres avaient chacun leur spécialité en termes de gènes maîtrisés. Les biologistes responsables des laboratoires ont poussé à ces changements sans que ce soit pour les cliniciens un véritable choix assumé. Le passage au NGS semble une étape pour un grand nombre des personnes interrogées, la plupart imaginant l'arrivée du séquençage d'exome d'ici cinq ans. Ces changements sont acceptés avec l'espoir de résoudre plus d'histoires familiales de cancer, mais aussi de réduire les délais parfois longs des analyses. Rappelons que 90 % des analyses génétiques de prédispositions au cancer du sein et de l'ovaire ne donnent pas de résultats concluants en termes de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2. Ceci peut expliquer ce fort désir d'augmenter l'offre de gènes potentiellement incriminés dans ces prédispositions familiales. Mais certains ont d'autres arguments d'ordre économique et de compétitions entre laboratoire pour survivre : « Tous ces nouveaux "jouets" ont fait que ça a ravivé des conflits de territoire, des enjeux de plate-forme, le truc habituel dans nos milieux » [8]. Les entretiens ont pu mettre en exergue les questions et les difficultés auxquelles sont confrontés les professionnels lors du passage aux panels de gènes. En effet, différentes options possibles ont pu être envisagées à la fois en termes de nombre de gènes dans le panel et de type de résultats rendus ou susceptibles de l'être aux patients. Ainsi, différentes stratégies, en fonction des laboratoires, ont été évoquées, qui vont d'un panel choisi en fonction du cancer du patient à des panels larges incluant tous les gènes intéressants pour les cancers en

général. Les personnes interrogées ont pu faire émerger les désaccords que cela a pu entraîner entre les cliniciens et les biologistes des laboratoires :

La réflexion des gènes dans le panel, on n'a pas été associés. Je sais juste qu'il y a, je pense, une discordance entre le souhait initial des cliniciens et des gènes inclus dans le panel. [2]

On constate qu'il existe alors une diversité de situations sur le territoire :

Ce qu'il y a d'intéressant, c'est qu'il y a des gens qui mettent dans leur panel plein de trucs et qui rendent plein de trucs ; d'autres qui mettent plein de trucs mais qui ne rendent rien, qui rendent juste BRCA1, BRCA2 et puis pas les autres. Et puis il y a ceux qui veulent bien dire ce qu'il se passe mais seulement si on leur demande gentiment. Et après, il y a les cliniciens derrière qui se disent : je ne m'intéresse qu'à BRCA1, BRCA2, PALB2 et tout le reste, pour l'instant j'enregistre l'information mais je n'en fais rien, je ne communique pas au patient. [3]

Nous voyons émerger une disparité dans le traitement de l'information et surtout une diversité dans les positions en termes de rendu de résultats aux personnes testées. De plus, la mobilité des patients génère une exigence d'harmonisation des pratiques dans les différents services. En effet, comment imaginer pouvoir exiger des personnes une transmission de l'information à la parentèle⁵ si sur tout le territoire les mêmes analyses ne sont pas proposées ?

C'est bien beau de rendre un résultat en panel sur le variant Tartempion dans un coin, faut-il encore que l'information passe quand un membre de la famille va dans une autre région. [8]

Les entretiens ont pu mettre en exergue que les professionnels étaient parfois déçus : avec des frustrations quand leurs labos semblaient en retard, avec des déceptions face au peu d'histoires cliniques résolues en plus, ou au délai qui reste important au vu du temps passé dans l'interprétation des données générées et des consultations qui s'en trouvent complexifiées. Certains semblent lucides sur ce qu'ils sont en train de vivre :

⁵ Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 (art. 2), Code de la Santé publique, L. 1131-1, JORF.

[...] finalement je teste en grandeur presque nature, certes que sur un panel, mais ce que demain pourra être l'approche exome ou génome, ... à mon avis ça génère plus de questions qu'autre chose. J'aurais volontiers gardé ça pendant longtemps dans la recherche.

Les enjeux éthiques de ces nouvelles technologies en termes d'information et de consentement

Les professionnels ont fait émerger leurs interrogations sur les conséquences de l'augmentation du nombre de données qui vont être à disposition avec les nouvelles technologies de séquençage, et donc sur les modalités de la consultation génétique. Les professionnels sont conscients qu'un changement est nécessaire, afin de rendre compte de la constitution des panels et des éventuels résultats inattendus du séquençage, l'un d'entre eux a pu parler de son « inquiétude sur le changement de musique des consultations » [8]. Jusqu'à maintenant et conformément au cadre éthique, les personnes testées recevaient une information précise sur le gène ciblé, son implication et les conséquences de la découverte d'une mutation en termes de prévention et de risque. En augmentant le nombre de gènes testés impliqués dans la pathologie concernée, voire en proposant des technologies de plus en plus large ne ciblant pas toujours la pathologie initiale, les professionnels s'interrogent sur le contenu de l'information à délivrer : doit-elle être ciblée sur la pathologie initiale (par exemple, le « cancer du sein »), ou sur le groupe de pathologies concernées par le panel (par exemple, le « cancer »), ou encore toutes pathologies connues si exome. Les divergences apparaissent en particulier sur la question des éventuelles découvertes de données non en lien avec la pathologie concernée par le patient.

Je pense qu'il faut quand même annoncer qu'éventuellement, il peut y avoir des choses un peu inattendues qui sortent. [...] C'est là où, pour l'instant, on n'est pas du tout organisés pour [...] [6]

Faut-il préciser que le test cherche, en plus des gènes concernés par la pathologie du patient, d'autres gènes de prédisposition au cancer pour préparer un éventuel résultat non attendu ? Certains professionnels proposent de parler de stratégie opportuniste ; comme la technique le permet, faisons-le :

Il faut expliquer aux patients ce qu'on fait, et donc le truc classique, une patiente est dans un contexte, on lui dit : on vous propose d'étudier les trois gènes qui sont aujourd'hui étudiés dans un cadre de diagnostic, puis on explique les enjeux, etc. Et puis on lui dit : en plus on a des capacités formidables d'analyses et nous avons une stratégie assez opportuniste finalement une fois que l'ADN est extrait, on peut, si vous le souhaitez, lire d'autres gènes impliqués dans une prédisposition que votre histoire familiale ne nous indique pas, mais si on trouve des altérations de ces gènes, ça peut être utile, ça peut modifier la prise en charge. On parlera de gènes actionnables, en gros on retrouve le colon, et inversement, quand on est dans une famille colon, on parle du sein [...] [13]

Les consentements ont dû évoluer pour faire apparaître le consentement de la personne à réaliser ces tests dits « élargis » par rapport à la pathologie ciblée. Le cadre légal impose effectivement de préciser pour quelle pathologie le test génétique est proposé. De manière générale, les professionnels constatent que les personnes consentent assez largement au panel élargi :

Les gens sont toujours sensibles à ce qu'on leur fasse des trucs exceptionnels. [...] Ils sont toujours en attente. Honnêtement j'ai eu 2 refus [...] [8]

Mais deux professionnels soulignent le biais de l'information reçue pour signer un consentement réellement éclairé sur la question :

Le problème, c'est que les gens ne comprennent pas forcément ce qu'on leur propose. Même si les cliniciens font bien leur travail, leur expliquent correctement les choses, je pense qu'ils ne comprennent pas bien les implications des tests qu'ils vont faire. Ils acceptent, il y en a qui sont très ouverts, ils ont l'impression que ça va être bien pour eux ; il y en a qui sont très réticents parce qu'ils ont peur, mais c'est pas forcément les bonnes raisons qui motivent leur choix. [1]

Les enjeux éthiques de ces nouvelles technologies en termes de nature des résultats rendus

Un des enjeux éthiques majeurs du développement de ces technologies va reposer sur la nature des données que le laboratoire extrait, qu'il interprète, qu'il transmet au clinicien et sur les résultats que celui-ci transmet au patient.

C'est ce que disent les équipes qui font parfois des exomes ou des génomes, ils disent : le problème c'est pas la technologie. Un génome

coûtera bientôt rien du tout, on peut le faire. Et c'est ce qu'on dit : la question ne se pose pas sur ce qu'on fait en laboratoire... mais sur quel résultat on extrait ? [7]

L'embarras au moment des résultats dépend de l'information délivrée à la première consultation :

Après, s'ils trouvent quelque chose en dehors de ce qu'on leur a expliqué à la première consultation, là, les consultations de rendu seront beaucoup plus longues si on trouve quelque chose en dehors. [1]

Le choix de certains sites de réaliser des panels de gènes élargis, hors indication clinique liée à l'histoire personnelle ou familiale, entraîne la possibilité de trouver une mutation prédisposant à certains cancers sans contexte familial. Un professionnel s'interroge sur la signification de ces mutations hors contexte familial, se montrant conscient du risque de surestimation et donc de sur-traitement :

Qu'est-ce qu'on sait de la pénétrance, aussi des risques tumoraux en dehors d'un contexte familial ? Avec l'idée que derrière on sait qu'il y a des facteurs modificateurs qui peuvent augmenter ou diminuer les risques, qui peuvent être génétiques, non génétiques, qu'est-ce qu'on sait ? Je crois qu'il faut être prudent, mais aujourd'hui, je crois qu'il faut avoir ça en tête, mais même quand on est sans antécédents familiaux, on fait les recommandations types. Mais on est conscient qu'il y a un risque de sur... comment dire... de surestimation, de surestimation des risques. [13]

Les prises en charge médicales de surveillance, voire prophylactiques, ayant été formulées dans des contextes de cancers familiaux, on peut se demander si les recommandations de prise en charge s'adaptent à ces cas-là.

Parmi les résultats générés par l'analyse génétique élargie par ces nouvelles techniques, certaines variations n'ont pas une signification clinique identifiée en termes de sur-risque de cancer : on les appelle des variants de signification inconnue (VUS). En général, des travaux de recherches sont en cours sur ces variants pouvant leur faire changer de signification en fonction des résultats. Les pratiques sont variables sur leur rendu par le laboratoire au clinicien, puis du clinicien au patient. Ainsi, un responsable de laboratoire nous explique qu'il y aurait :

[...] 10 à 15 % des patients chez qui on trouve un variant de signification inconnue. On le cite, on essaye de donner des informations au clinicien pour lui dire si ça nous semble important ou pas. Est-ce que ça va *a priori* être classé vers quelque chose de neutre ? Ou est-ce qu'on a des arguments pour penser que ça puisse évoluer en mutation ? Après, on le rend mais le clinicien ne peut rien en faire, il ne peut pas proposer de suivi en fonction de ce résultat. [1]

Certains cliniciens ont exprimé leur malaise à avoir ce type de données à disposition dans le compte rendu. D'autres responsables de laboratoires ont témoigné ne pas vouloir les voir apparaître, même pour eux au moment de leur validation, souhaitant une distinction claire entre recherche et clinique.

Ce sont donc des cas de figure qui peuvent être difficiles à appréhender selon certains cliniciens :

La question se pose, et se pose au quotidien, et on ne peut pas botter en touche. Autant entre nous on peut toujours dire : oui on ne sait pas trop, on remet ça à plus tard, on verra quand on aura plus d'informations. Pour le patient, c'est inaudible, lui ce qu'il veut c'est de savoir ce qu'il y a à faire maintenant. [3]

D'autres considèrent que de dire simplement que personne ne sait interpréter à ce jour, et que des travaux de recherche sont en cours suffisent à rassurer les personnes.

Les enjeux éthiques de ces nouvelles technologies en termes de frontière entre recherche et clinique

Ces développements technologiques permettant l'exploration de nouveaux gènes potentiellement impliqués dans le cancer du sein ou de l'ovaire, mais aujourd'hui sans preuve statistique suffisante en termes de risque, ont amené quelques généticiens à faire un parallèle avec l'histoire de la découverte de BRCA1 et BRCA2. Dans les années 1990, les recherches menées sur ces gènes avaient en effet été la cible de nombreuses critiques liées à l'absence ou au caractère rudimentaire, voire brutal, des mesures de prise en charge clinique des femmes à risques génétiques de cancers du sein et de l'ovaire (Löwy, 2010 ; Gaudillière & Cassier, 2000). Alors que les années 2000 avaient vu la mise en place d'un certain « alignement » (Keating & Cambrosio, 2003) de la recherche biologique et du soin médical en oncogénétique, il semble que l'arrivée des techniques de NGS bouleverse à nouveau

cet agencement biomédical. Ces réflexions semblent témoigner d'une difficulté renouvelée à faire la part des choses entre recherche et clinique :

Pendant longtemps on essayait de bien distinguer diagnostic et recherche pour ne pas se mélanger au niveau des consentements et faire des choses bien propres, bien nettes. Et maintenant le nouveau discours c'est de dire : ah oui, mais on peut plus tout à fait faire ça parce qu'on est en recherche translationnelle. Comme s'il y avait un *no man's land* acceptable à l'heure actuelle. [8]

Discussion bilan

L'étude de terrain que nous avons menée auprès de professionnels de l'oncogénétique (cliniciens, généticiens, conseillers en génétique et biologistes) nous a permis de mettre en lumière deux éléments principaux concernant le passage, largement piloté par la technologie, au séquençage haut débit pour l'analyse des prédispositions génétiques des cancers.

Premièrement, le fait que le passage à cette technologie est *portense d'espoirs considérables* pour les professionnels mais que certains de ces espoirs peuvent être *disproportionnés* pour l'instant par rapport à la réalité de ce qu'apportent ces technologies. Ces constats ont également été faits dans des rapports d'organisation à l'internationale, comme l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG ; «une augmentation légère en clinique pour une augmentation de la complexité des résultats » ; Maxwell *et al.*, 2016).

Deuxièmement, l'utilisation du NGS soulève de *nombreuses questions éthiques nouvelles ou amplifiées par rapport aux techniques précédentes*. Une première source de questionnement, pour les acteurs, provient du décalage qui existe entre le temps long de la recherche et l'urgence de la clinique. Si la vitesse de séquençage augmente considérablement, la capacité d'avoir accès à une connaissance stabilisée sur les risques associés à la présence de gènes de prédispositions clairement connus comme pathogènes ne peut se faire qu'à l'échelle de plusieurs années, qui comprennent le temps de collecte d'une quantité suffisante de données génotypiques et

phénotypiques et celui de leur analyse. Entre le moment de l'arrivée de ces technologies de séquençage dans les services et celui de la validation des connaissances, la question se pose de savoir quelles analyses réaliser, quels résultats rendre aux probants en situation d'incertitude à la fois majeure et évolutive.

Quel maillon de la chaîne doit décider que tel ou tel variant doit ou ne doit pas être rendu, car nécessitant des travaux de recherche supplémentaires : le biologiste ou le généticien ? Et sur quels critères ? Notre enquête a pu montrer que ce point n'est aujourd'hui toujours pas réglé, souvent subi ou non réfléchi par les équipes. Nous pourrions nous demander quel pourrait être le rôle des institutions et des groupes de réflexion de professionnels pour trancher sur de telles questions qui complexifient les situations cliniques. Si l'amélioration de la prévention des cancers constitue l'horizon d'attente des recherches en oncogénétique pour le futur, la gestion des données de séquençage haut débit est d'ores et déjà d'actualité pour les professionnels et constitue une difficulté nouvelle de la relation médecin/patient dans ce contexte : comment rendre un résultat dit incertain et parler de la notion de recherche ?

Entre le présent de la clinique et le futur de la science, notre étude montre que la gestion des banques de données et leur exploitation épidémiologique constituent des maillons essentiels bien que trop souvent négligés par les acteurs publics. Par exemple pour un gène connu tel que BRCA2, le risque moyen, de 50 % à l'âge de 70 ans, varie entre 30 % et 80 % en fonction de 18 autres variations du génome. Sans une connaissance, à l'échelle de la population, de l'effet de telles modulations sur le risque associé à une maladie, le risque de se tromper dans le diagnostic de cette maladie sera important, et la prise en charge des personnes à risque, mal adaptée (Stoppa-Lyonnet, 2014). Plusieurs enquêtes ont en effet insisté sur le coût que représentent à la fois la constitution et la curation sur le long terme de grandes banques de variants génétiques et sur la difficulté de trouver des financements pérennes. Pourtant, c'est leur exploitation qui, seule, pourra permettre de diminuer l'incertitude clinique actuelle.

Pour conclure, il pourrait être intéressant de se poser un certain nombre de questions à plusieurs niveaux sur l'intérêt de ces nouvelles technologies en clinique.

Tout d'abord, à l'échelle du système de santé, comment les bénéfices en santé de telles connaissances seront évalués au regard du coût de mise en place de telles pratiques (technologiques, mais surtout d'interprétation des données, de stockage et de mises à jour en fonction des nouvelles découvertes) et serons-nous capables de les proposer de manière équitable sur tout le territoire ?

À l'échelle des professionnels de santé, quelles formations envisageons-nous pour les préparer, dans ces nouvelles pratiques, à comprendre et relativiser le sens de la prédisposition, du risque et des algorithmes utilisés, tout en maîtrisant les bénéfices en santé de certains marqueurs génétiques, et à transmettre une information claire et explicite permettant une décision en connaissance de cause des personnes, laissant le choix à la personne (outils et consentement) ?

Enfin, à l'échelle de tout citoyen, avons-nous bien réfléchi à la responsabilité que nous voulons lui faire porter sur sa santé actuelle et future et sur celle de ses apparentés vivants et à venir ?

Il nous semble primordial, dans le contexte du développement du plan Génomique 2025 et de la révision des lois dites de bioéthiques pour 2019, qu'un choix de société soit posé entre un développement de l'utilisation de ces technologies dans la pratique clinique de manière réfléchie et validée, ou un développement sans contrôle, mélangeant objectifs cliniques et des objectifs de recherche, fondé sur le désir d'une accumulation du savoir sans s'interroger sur les réels bénéfices, voire les risques, pour l'individu concerné.

Références bibliographiques

- BLANCHET A., GOTMAN A., 2005. *L'Entretien*, [Paris], A. Colin, coll. « 128 ».
- DE PAUW A., NOGUES C., STOPPA-LYONNET D., 2010. « La consultation de génétique : identifier les individus à risques pour une prise en charge adaptée », *onKo +*, 2/13, p. 1-9.

- GAUDILLIERE J.-P., CASSIER M., 2000. « Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein », *Science sociale et santé*, 18 (4), p. 29-51.
- GLASER B., STRAUSS A., 1967. *The Discovery of Grounded Theory: Strategies for Qualitative Research*, Chicago, Aldine de Gruyter.
- JORDAN B., 2014. « Les retombées cliniques du séquençage de nouvelle génération. Chroniques génomiques », *Medicine Science (Paris)*, 30 (5), p. 589-593 [DOI : <https://doi.org/10.1051/medsci/20143005025>].
- KEATING P., CAMBROSIO A., 2003. *Biomedical Platforms: Realigning the Normal and the Pathological in Late Twentieth Century Medicine*, Cambridge, Mass – London, MIT Press.
- MAXWELL K.N., HART S.N., VIJAI J. *et al.*, 2016. « Evaluation of ACMG-Guideline-Based Variant Classification of Cancer Susceptibility and Non-Cancer-Associated Genes in Families Affected by Breast Cancer », *American Journal of Human Genetics*, 98 (5), p. 801-817 [DOI :10.1016/j.ajhg.2016.02.024].
- LÖWY I., 2010. *Preventive Strickes*, Baltimore, Johns Hopkins University Press.
- STOPPA-LYONNET D., 2014. « Tests génétiques : le défi n'est plus le séquençage, mais l'interprétation », *Pour la Science*, 439, p. 12-13.

Innovations végétales pour la santé et l'environnement

Loïc RAJJOU

Les choix sélectifs de caractères phénotypiques d'intérêt, effectués à partir d'espèces végétales sauvages, a guidé les processus de domestication à l'origine des premières cultures vivrières telles que le riz, le maïs, le haricot ou le blé (Abbo *et al.*, 2014). Ainsi, depuis plus de 10 000 ans, l'Homme capitalise sur la biodiversité végétale pour augmenter les rendements, la qualité des modes de production et des récoltes et assurer sa sécurité alimentaire. Comme tous les organismes vivants, l'évolution spontanée des plantes est régie par des mutations de leur génome sous l'influence des éléments naturels tels que les rayonnements solaires ou la radioactivité naturelle. Des variations de la séquence génomique (polymorphismes) d'une seule paire de bases (SNP, *single-nucleotide polymorphism*), des insertions / délétions de fragments d'ADN (INDELs) ou des duplications accidentelles de chromosomes peuvent conférer des avantages significatifs aux plantes ciblées dans leur environnement naturel. Ces caractères sélectifs peuvent être échangés par croisement avec d'autres plantes de la même espèce ou d'espèces apparentées puis transmis à leurs descendants. Le succès de l'amélioration des plantes est fondé sur l'existence d'une large variabilité génétique (naturelle ou induite par mutagenèse) pour un grand nombre de gènes / allèles impliqué dans le contrôle d'effets physiologiques et phénotypiques fins et complexes (quantitatifs et interactifs). Ainsi, depuis l'aube de la civilisation, les biotechnologies ont été utilisées pour améliorer les plantes cultivées par le biais de la sélection végétale traditionnelle jusqu'au développement d'approches modernes, y compris le génie génétique et génomique et la sélection génomique.

Il est nécessaire d'accélérer les processus de création variétale pour répondre aux exigences d'une demande agricole importante et diversifiée. La population mondiale est passée de 2,5 milliards d'habitants en 1950 à 7,5 milliards d'habitants en 2017 avec une projection à plus de 11 milliards en 2100 selon l'ONU (FAO, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2017). Cette croissance de la population se traduit par une urbanisation massive et une réduction des surfaces cultivables. Aussi, il reste primordial de maintenir la capacité de croissance des productions végétales dans les environnements variables et fluctuants pour assurer les besoins en alimentation animale et humaine. La valorisation des produits d'origines végétales est également en croissance pour des usages non alimentaires dans des domaines tels que les bioénergies, les biomatériaux, des molécules à fortes valeurs ajoutées pour la cosmétique et la pharmaceutique.

La révolution verte

Le XX^e siècle a été marqué par la première révolution verte conduisant à une très forte augmentation des productions agricoles végétales. La première moitié de cette période coïncide avec l'émergence d'une chimie industrielle en agriculture. La compréhension des mécanismes fondamentaux en nutrition des plantes a conduit au développement d'une haute capacité de production d'engrais minéraux (azote, phosphate, potassium, oligo-éléments) pour fertiliser les sols cultivés et couvrir les besoins des plantes (Jain, 2010). Toutefois, l'application de grandes quantités d'engrais azotés favorise l'élongation des feuilles et des tiges, ce qui se traduit par une augmentation globale de la hauteur des plantes et de leur vulnérabilité à la verse, entraînant des pertes de rendement importantes. Pour répondre à cette contrainte, l'apport de la génétique a permis, dans la seconde moitié du XX^e siècle, le développement de variétés céréalières semi-naines à haut rendement, entraînant une augmentation importante de la production alimentaire. Les gènes de la révolution verte ont été identifiés comme codant pour les régulateurs négatifs de réponse à

une famille d'hormones, les gibbérellines (GAs). Ainsi, des approches de génie génétique ont été appliquées pour produire des architectures végétales appropriées, fondées sur la réduction de la teneur ou de la sensibilité aux GAs endogènes. Les phytohormones jouent un rôle majeur dans le contrôle de la plupart des caractères agronomiques tels que la germination, la croissance, la floraison, le déterminisme sexuel ou encore l'adaptation aux stress biotiques et abiotiques (Novák *et al.*, 2017).

Génétique et génomique :

l'association qui fonctionne en amélioration des plantes

Depuis, la sélection et l'amélioration des plantes ont connu un essor important avec le développement d'outils d'ingénierie génétique de plus en plus performants. Ainsi, l'on peut citer la transition d'une sélection conventionnelle « phénotypique » vers une sélection assistée par marqueurs (SAM) moléculaires beaucoup plus précise et plus efficace. Les marqueurs moléculaires sont de petits segments d'ADN permettant de prédire un phénotype d'intérêt en fonction du génotype. De nombreux travaux de cartographie génétique à partir de populations biparentales de lignées recombinantes ont permis de caractériser des *loci* (régions chromosomiques) associés à des caractères quantitatifs (QTL, *quantitative trait loci*) pour diverses espèces de cultures. Les interactions « génotype x environnement » (G x E) rendent parfois difficile la validation des QTL et leur utilisation en sélection. Le séquençage des génomes est une avancée majeure en amélioration des plantes. En l'an 2000, quelques mois avant le génome humain, c'est l'accèsion Columbia-0 (Col-0) *Arabidopsis thaliana* qui est devenue la première plante dont le génome complet a été séquencé par la méthode de Sanger (séquençage de 1^{re} génération). Il faut attendre 2005-2006 pour avoir accès aux premiers génomes complets de plantes cultivées avec le riz (*Oryza sativa* L. ssp. *japonica* cv. Nipponbare) et le peuplier (*Populus trichocarpa*). Il y a aujourd'hui une petite cinquantaine d'espèces de plantes séquencées (Murat *et al.*, 2017). De nombreux génomes végétaux sont polyploïdes, notamment chez les espèces cultivées. Le génome du blé qui est cinq fois plus grand que celui de l'Homme et

100 fois plus grand que celui d'*Arabidopsis* est toujours en cours de séquençage. Les technologies de 2^e et 3^e génération de séquençage à haut débit permettent de séquencer de manière fiable, rapide et à moindres coûts de nombreux génomes permettant de donner beaucoup plus de robustesse aux approches de génétique d'association. Le projet « 1001 Génomes » a été lancé au début de 2008 pour explorer les variations de séquence du génome complet d'au moins 1 001 accessions (génotype) d'*Arabidopsis thaliana*, ouvrant ainsi le champ aux approches de génomique d'association (GWAS, *genome-wide association studies*). De manière complémentaire aux approches QTL, les analyses GWAS offrent des opportunités de sélection génomique en considérant non pas quelques marqueurs moléculaires, mais l'ensemble du polymorphisme des génomes considérés (Bazakos *et al.*, 2017). Ces outils apportent de la puissance à la prédiction de la valeur agronomique, technologique et environnementale (VATE) des variétés en cours de sélection. Un défi pour les modèles de prédiction génomique est de réussir à intégrer des interactions complexes G x E pour des caractères et des environnements multiples. Le phénotypage multi-échelle (de la molécule au peuplement) à haut débit des plantes tout au long de leur cycle de développement permet une meilleure caractérisation des caractères d'intérêt résultant de l'interaction de l'environnement sur le génome. À l'échelle de la plante, il faut distinguer les phénotypes macroscopiques externes et les phénotypes cellulaires / moléculaires internes, les uns influençant les autres. Bien au-delà de la génomique structurale qui permet de réaliser des cartographies génétiques et physiques par séquençage des génomes, la génomique fonctionnelle porte, elle, sur la description de la fonction biologique de gènes particuliers et de la dynamique et plasticité d'expression des génomes. Les approches de transcriptomiques, de protéomiques ou de métabolomiques ont mis en évidence les dimensions et la complexité de l'information générée par les différents niveaux de contrôle de l'expression des gènes (*i.e.* épigénétique, transcriptionnelle, post-transcriptionnelle, traductionnelle, post-traductionnelle) et la finesse de la régulation des orientations métaboliques des plantes. À titre d'exemple, la traduction des acides ribonucléiques messagers (ARNm) en protéines est prise en charge

par les ribosomes qui viennent lire les séquences des transcrits et décoder le code génétique. Ces ribosomes sont des complexes multi-protéiques extrêmement conservés au cours de l'évolution. Le génome humain comprend 90 gènes (dont 19 paralogues) codant pour 80 protéines ribosomales. En comparaison, le génome d'*Arabidopsis* possède 242 gènes codant pour 81 protéines ribosomales. Il y a 2 à 7 gènes paralogues pour chaque protéine ribosomale portant à 10^{34} le nombre de possibilités pour former un ribosome chez cette plante. Aussi, la combinaison des études de génétique quantitative et de génomique structurale (*i.e.* QTL, GWAS) avec les données d'expression de gènes (*i.e.* transcriptomes, protéomes) et d'exploration métabolique (métabolomes) apporte des informations complémentaires pour découvrir des variantes géniques ayant des implications fonctionnelles dans le déterminisme des caractères d'intérêts agronomiques. La génétique quantitative ne vise alors plus simplement à lier un génotype à un phénotype, mais à associer ce génotype à de nouveaux descripteurs quantitatifs de type ARNm (eQTL ou eGWAS), protéines (pQTL ou pGWAS) ou métabolites (mQTL ou mGWAS) en interaction avec le phénotype (Ogura & Busch, 2016). Notre époque marque une véritable rupture conceptuelle de la biologie végétale où la plante n'est plus considérée comme une simple somme de constituants, mais plutôt comme un système avec un ensemble de composants en interaction pour maximiser son fonctionnement et son adaptation. Cette biologie des systèmes végétaux se définit donc par des approches pluridisciplinaires et multi-échelles s'appuyant sur l'acquisition de données aussi exhaustives que possible. Dans ce contexte, l'apport des mathématiques et de l'informatique est crucial pour intégrer des données hétérogènes et construire des réseaux orientés d'interactions expliquant la causalité des corrélations et/ou des co-régulations de manière dynamique dans le temps et dans l'espace. L'interprétation du « big data » en biologie végétale ouvre la porte à une compréhension intégrative des phénomènes physiologiques, pathologiques et adaptatifs des plantes cultivées pour mieux répondre aux enjeux socio-économiques, réglementaires et environnementaux des productions végétales.

Le *big data* en biologie végétale au service de l'agriculture numérique de précision

L'agriculture représente environ 70 % de l'eau utilisée dans le monde et contribue également à la pollution de l'eau à partir d'excès de minéraux, de pesticides et d'autres polluants. Les peuplements végétaux sont constamment exposés à des contraintes biotiques (insectes, virus, champignons, bactéries, adventices) et abiotiques (température, sécheresse, ozone, carences minérales, etc.). Les productions agricoles végétales nécessitent l'usage intensif d'intrants. Malgré les recommandations du Grenelle de l'environnement et des plans EcoPhyto I & II, la France est le troisième consommateur mondial de pesticides et le premier consommateur européen. La dispersion abusive et non raisonnée de ces produits phytopharmaceutiques et des engrais peut engendrer des pollutions environnementales et des risques pour la santé des utilisateurs et des consommateurs. L'agriculture de précision ambitionne la mise en place de bonnes pratiques d'usage des intrants en appliquant les doses reflétant le besoin réel sans excès, de manière localisée en fonction de l'hétérogénéité de la parcelle et au moment le plus propice en fonction de la phénologie des plantes et des conditions climatiques. À l'échelle d'une parcelle, l'état de santé des plantes et les besoins en intrants sont très variables, avec un impact démontré sur le rendement. C'est pourquoi il est important d'avoir des indicateurs de l'homogénéité de la parcelle. Dans ce contexte, les technologies du numérique (capteurs, senseurs, systèmes d'information, etc.) prennent une place croissante en agriculture et conduisent au développement d'outils d'aide à la décision (OAD) pour les agriculteurs. Aujourd'hui, ces technologies offrent des informations précieuses sur les facteurs pédoclimatiques et agronomiques pour faire un diagnostic objectif et adapter les itinéraires techniques. Les connaissances générées par la recherche en biologie végétale permettent de concevoir de nouveaux systèmes de capteurs beaucoup plus centrés sur l'état de santé de la plante elle-même. Il existe déjà sur le marché des capteurs optiques de terrain capables d'exciter les tissus végétaux sous UV et d'en mesurer en temps réel et de manière non destructive la fluorescence et ce, de manière géolocalisée (Diago *et al.*, 2016). Ces capteurs sont utilisés

pour mesurer l'état de maturité des fruits, chez la vigne en particulier, en fournissant des indices de chlorophylles et d'anthocyanes. Ils permettent également d'évaluer l'état de stress de la plante en mesurant des composés accumulés en présence d'agents pathogènes tels que les phytoalexines. Sur la base de la connaissance de la dynamique d'expression des gènes et de la signature métabolique de la santé des plantes, l'identification de biomarqueurs prédictifs ouvrira la porte au développement de nouveaux outils de diagnostic /pronostic en support à l'agriculture de précision. Des travaux récents montrent le potentiel des hormones végétales en tant que biocapteurs électrochimiques (Novak *et al.*, 2017). Les phytohormones agissent comme des messagers chimiques, déclenchant et contrôlant les processus physiologiques pendant la croissance et le développement des plantes ainsi qu'en réponse aux stress des plantes. Par exemple, l'accroissement de la teneur en acide abscissique (ABA) est un excellent rapporteur de la déficience hydrique, les salicylates et les jasmonates sont des indicateurs centraux de la réponse systémique des plantes lors des interactions avec des pathogènes. Il reste encore un pas technologique important de développement d'électrodes fiables et adaptées et de miniaturisation pour la détection d'hormones dans les plantes au champ. Cependant, nous sommes certainement à l'aube de nombreuses innovations de rupture s'appuyant sur la connaissance des mécanismes physiologiques et moléculaires. La connaissance des gènes de réponses à une multitude de stress environnementaux permet aujourd'hui de concevoir des plantes sentinelles utilisables comme bioindicateurs de risque. L'acceptation au champ de telles plantes sentinelles génétiquement modifiées sera un levier important d'innovation. L'ensemble de ces innovations offrira une diversification des outils de phénotypage en support à la sélection génomique et permettra le développement de nouveaux OAD pour réduire l'impact environnemental des cultures et répondre à l'exigence sociétale et réglementaire.

Les biotechnologies végétales au service de l'environnement et de la santé

Les caractères agronomiques majeurs tels que le rendement et la qualité des productions (qualité nutritionnelle, technologique et sanitaire) dépendent des propriétés physiologiques de la plante dans son cycle de vie (*e.g.* germination, croissance, photosynthèse, floraison, fertilité), de son efficacité d'utilisation de l'eau et des nutriments, et de sa plasticité d'adaptation aux conditions climatiques et de résistance aux pathogènes et ravageurs. C'est en augmentant les performances de ces propriétés physiologiques et pathophysiologiques que les approches de sélection et de biotechnologies végétales contribuent au développement durable des productions agricoles. La connaissance fine des gènes et des réseaux de gènes à la base de la causalité de ces performances agronomiques permet d'orienter les approches de biotechnologies pour choisir les bonnes combinaisons alléliques dans le processus de création variétale (Jacob *et al.*, 2018). La technique de Tilling (*Targeting Induced Local Lesions IN Genomes*) permet de cribler à haut débit des populations de variants génétiques induits par mutagenèse chimique afin de caractériser des mutations dans un gène cible (éventuellement plusieurs) responsable d'un phénotype. Cette approche totalement indépendante de la complexité du génome est donc très répandue pour l'amélioration des plantes cultivées et n'est pas soumise aux contraintes réglementaires des plantes transgéniques. La transgénèse végétale consiste à introduire dans le génome d'une plante un fragment d'ADN étranger en général pour insérer un gène d'intérêt. Au cours des deux dernières décennies, les surfaces cultivées avec des plantes transgéniques n'ont cessé de croître pour atteindre près de 190 millions d'hectares aujourd'hui, principalement sur le continent américain, en Asie du Sud-Est et en Australie. L'Europe s'est idéologiquement opposée au développement de la culture des plantes transgéniques (dites « génétiquement modifiées ») avec moins de 150 000 hectares cultivés. Elle a par la même occasion restreint la possibilité de promouvoir de manière efficace le développement de plantes génétiquement modifiées « utiles » pour la santé et l'environnement.

En effet, pour environ 80 % des surfaces cultivées, les plantes transgéniques sont résistantes aux herbicides et, pour environ 30 %, elles sont résistantes aux insectes. De manière étonnante, à l'heure de l'agriculture biologique et de l'agroécologie, peu de surfaces cultivées en plantes transgéniques ont vocation à produire des plantes résistantes aux pathogènes (*i.e.* pour réduire les fongicides), des plantes plus efficaces dans leur utilisation de l'azote et de l'eau (*i.e.* pour réduire les engrais et économiser l'eau), des plantes avec des propriétés de remédiation (pour dépolluer l'environnement) ou encore des plantes avec des produits de récoltes de meilleure qualité nutritionnelle, organoleptique (impact sur la santé et le bien-être) ou produisant des molécules d'intérêt (métabolites secondaires, métabolites primaires rares) pour la cosmétique ou la pharmaceutique. Les nouvelles approches d'ingénierie des génomes végétaux (*new plant breeding techniques* : NBT ou NPBT), avec notamment l'utilisation de méganucléases site-spécifiques (CRISPR-Cas9, Talen, Doigts de zinc, ...), permettent des modifications génétiques dirigées et ciblées allant d'une ou quelques paires de bases jusqu'à l'insertion d'un fragment d'ADN, contenant un ou plusieurs gènes, à un *locus* précis. Ces nouvelles technologies d'édition de génomes offrent un support idéal pour le développement de productions végétales intégrées et durables dans une démarche d'agroécologie au bénéfice de l'environnement et de la santé de l'Homme.

Références bibliographiques

- ABBO S., VAN-OSS R.P., GOPHER A., SARANGA Y., OFNER I., PELEG Z., 2014. « Plant Domestication Versus Crop Evolution: A Conceptual Framework for Cereals and Grain Legumes », *Trends in Plant Science*, 19 (6), p. 351-360.
- BAZAKOS C., HANEMIAN M., TRONTIN C., JIMENEZ-GOMEZ J.M., LOUDET O., 2017. « New Strategies and Tools in Quantitative Genetics: How to Go from the Phenotype to the Genotype », *Annual Review of Plant Biology*, 68.
- DIAGO M.P., REY-CARAME C., LEMOIGNE M., FADAILI E.M., TARDAGUILA J., CEROVIC Z.G., 2016. « Calibration of Non-Invasive

- Fluorescence-Based Sensors for the Manual and On-The-Go Assessment of Grapevine Vegetative Status in the Field », *Australian Journal Grape and Wine Research*, 22 (3), p. 438-449.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 2017. *The Future of Food and Agriculture. Trends and Challenges*, Roma.
- JACOB P., AVNI A., BENDAHDANE A., 2018. « Translational Research: Exploring and Creating Genetic Diversity », *Trends in Plant Science*, 23 (1), p. 42-52.
- JAIN H.K., 2010. *Green Revolution: History, Impact and Future*, Studium Press, LLC.
- MURAT F., ARMERO A., PONT C., KLOPP C., SALSE J., 2017. « Reconstructing the Genome of the Most Recent Common Ancestor of Flowering Plants », *Nature Genetics*, 49 (4), p. 490-496.
- NOVAK O., NAPIER R., LJUNG K., 2017. « Zooming In on Plant Hormone Analysis: Tissue- and Cell-Specific Approaches », *Annual Review of Plant Biology*, 68, p. 323-348.
- OGURA T., BUSCH W., 2016. « Genotypes, Networks, Phenotypes: Moving toward Plant Systems Genetics », *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 32, p. 103-126.

Que faut-il lire dans la boule de cristal génétique ?

Catherine DEKEUWER

La médecine de demain sera prédictive : grâce à une meilleure connaissance des facteurs environnementaux et génétiques qui prédisposent chaque individu à développer des pathologies, chacun restera le plus longtemps possible en bonne santé. Ce projet médical, qui prend la forme aujourd'hui du développement de la médecine dite « personnalisée » (Guchet, 2016 ; Hood & Flores, 2012) n'est pas nouveau : les médecins J. Dausset et J. Ruffié en ont développé l'idée dès la mise en évidence de la détermination génétique du système immunitaire (Dausset, 1988 ; Ruffié, 1993).

Aujourd'hui, les médecins généticiens peuvent prédire si une personne est à risque de développer des maladies associées à un gène, comme la drépanocytose ou la maladie de Huntington. On sait aussi que certaines mutations, par exemple des gènes BRCA1 et BRCA2, sont corrélées à un risque accru de développer un cancer du sein par rapport à la population générale. Des tests génétiques permettent de proposer une estimation des risques de développer des maladies complexes, qui dépendent de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux comme certains cancers ou le diabète, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer ou encore la schizophrénie. Ces tests sont basés sur des études d'association statistique entre des marqueurs génétiques et les traits étudiés. Ils ne sont pas tous utilisés en clinique, notamment parce que leur fiabilité et leur utilité sont discutées (Covolo *et al.*, 2015), mais beaucoup sont disponibles sur Internet¹. Enfin, le plan France

¹ Le Code pénal (article 226-28-1) prévoit que « le fait pour une personne de solliciter l'examen de ses caractéristiques génétiques ou de celles d'un tiers ou l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques en dehors des

génomique 2025² prévoit pour 2020 la réalisation du séquençage complet des génomes de 235 000 patients. Ce séquençage permettra, notamment, de personnaliser leur prise en charge par une meilleure connaissance de leurs susceptibilités génétiques.

Dans ce contexte, que signifie au juste prédire ? Du point de vue scientifique (Farewell, 2002, p. 642), prédire consiste à établir les valeurs individuelles d'une variable aléatoire à partir d'un modèle qui établit un rapport entre la variable à prédire et un ensemble de variables dites « explicatives » (des facteurs génétiques par exemple). Pour qu'il y ait prédiction, il faut avoir identifié un ou plusieurs facteurs de risques, il faut construire un modèle mathématique qui prenne en compte les contributions respectives des différents facteurs de risques au risque global de maladie, et enfin il faut établir les limites d'utilisation du modèle. La prédiction a aussi une valeur performative. Réfléchissant à son expérience dans le contexte de la maladie de Huntington, la psychologue M. Gargiulo écrit : « annoncer à une personne saine qu'elle est porteuse de la maladie équivaut à une condamnation à mort » (Gargiulo, 2002, p. 35). Plus généralement, le résultat d'un test génétique est souvent décrit comme un destin et l'annonce du résultat du test vécue comme la prédiction d'un destin (Dekeuwer, 2006, p. 10). C'est que le patient, tout comme le médecin, peuvent se référer à plusieurs concepts de gène et de déterminisme génétique qui ont leurs sources tout autant dans la culture scientifique que dans la culture populaire.

Ce qui est soulevé ici est une question morale. La possibilité de prédire un risque – que celle-ci s'appuie sur des facteurs génétiques ou environnementaux – engage notre responsabilité. Elle requiert de nous une action : changer de régime alimentaire, entrer dans un protocole de surveillance et de prévention, faire une demande de diagnostic préimplantatoire, etc. Alors que la possibilité de prédire de plus en plus de risques auxquels nous sommes exposés est présentée

conditions prévues par la loi est punie de 3 750 euros d'amende », ce qui s'applique aux tests génétiques réalisés sur Internet sans prescription médicale.

² Plan France génomique 2025 [En ligne : <http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>] (consulté le 2 janvier 2018).

comme souhaitable, il convient néanmoins de s'interroger : quelle est la valeur de ces prédictions pour les individus ?

Pourquoi chercher à savoir ?

Si certaines personnes font des tests génétiques simplement par curiosité en recourant à Internet (Covolo *et al.*, 2015), c'est le plus souvent l'utilité pour la santé qui est le motif de réalisation d'un test génétique. À ce motif médical s'ajoutent des arguments moraux. Dans les faits, le droit de ne pas savoir est reconnu et garanti par des textes légaux (le Code de la santé publique en France) et des recommandations de bioéthique (par exemple la *Déclaration universelle sur le génome humain et les Droits de l'Homme* de l'UNESCO de 1999 ou l'Avis n° 46 du CCNE de 1995) : personne n'est tenu légalement ou moralement de connaître ses prédispositions génétiques. Les patients ont également le droit, légal et moral, de ne pas aller chercher le résultat d'un test génétique. Pourtant, la justification morale du droit de ne pas savoir ne va pas de soi. Le philosophe G. Hottois écrit, notamment à propos des paragraphes 67 à 70 du rapport explicatif de la *Convention d'Oviedo* du Conseil de l'Europe (1997) qui garantissent le droit de ne pas savoir, qu'ils constituent des développements « réactionnaires, obscurantistes, contraires à la philosophie des droits de l'Homme et à l'éthique (particulièrement l'éthique de la responsabilité) » (Hottois, 1999, p. 160). Selon lui, le concept d'autonomie bien compris conduit à penser que connaître les risques auxquels nous sommes exposés est un devoir. La notion d'autonomie renvoie à l'autodétermination rationnelle d'un sujet, qui repose sur l'information et la connaissance. Mieux vaut en effet connaître ses prédispositions génétiques pour être maître de ses choix, pour décider en connaissance de cause et pour maîtriser son plan de vie. Ne pas vouloir savoir revient au contraire à « faire l'autruche », à adopter une attitude fataliste et à être irresponsable.

Cette perspective se heurte à plusieurs difficultés. Concernant le bénéfice médical, d'abord, il convient de souligner qu'il est parfois difficile d'interpréter les données et d'identifier les mesures médicales adaptées. Interrogé dans le cadre d'une étude qualitative sur l'impact des nouvelles technologies de séquençage à haut débit

(dites NGS) sur les pratiques médicales, un médecin généticien prend l'exemple de l'une de ses collègues qui a réalisé le séquençage complet de son génome. L'analyse révèle qu'elle est porteuse d'une prédisposition génétique qui aurait dû causer sa mort subite depuis longtemps. La question selon lui est de savoir en quoi cette information est utile. En effet, elle a réalisé plusieurs contrôles cardiaques qui ne révèlent aucune anomalie. Aucun problème clinique n'est identifié. Même si le test génétique révèle un variant génétique connu pour être associé avec des problèmes de cœur, cette information est inutile en pratique : il n'y a rien à faire.

D'un point de vue éthique, les arguments mis en avant pour justifier le droit de ne pas savoir soulignent la nécessité de protéger l'intégrité psychique de la personne (Laurie, 1999 ; Andorno, 2004). La connaissance de ses prédispositions génétiques peut en effet être dévastatrice pour certaines personnes. Elle peut générer une grande anxiété mais aussi des questionnements sur l'identité et la généalogie qui mettent en péril le sens du soi. Par exemple, un lien fraternel particulièrement important dans la définition qu'a une personne de sa propre identité peut être rompu de manière tragique par les résultats d'un test génétique. La pertinence de certains choix de vie, comme le fait d'avoir ou non des enfants, peut également être radicalement remise en question. Certaines personnes peuvent aussi sentir leur intimité et leur vie privée mises en péril, et ce d'autant plus que les données génétiques sont des données familiales. Selon Laurie, un espace d'intimité psychologique est nécessaire à la perception que nous avons de nous-mêmes et à la manière dont nous souhaitons nous engager dans le monde. Il doit donc être protégé d'informations non sollicitées.

Enfin, l'extension des possibilités de prédiction n'entraîne-t-elle pas une sur-responsabilisation des individus ? X. Guchet (Guchet, 2016, p. 230) mentionne l'exemple d'un *focus group* de citoyens interrogés sur la médecine personnalisée. Ils expriment la peur d'une responsabilisation des individus alors même qu'ils n'auraient pas les capacités sociales et économiques d'assumer ces nouvelles responsabilités. Pour que la médecine personnalisée constitue véritablement un « empowerment » des patients – ce qui est mis en avant dans la promotion de l'entreprise Arivale par exemple – il

serait donc nécessaire de leur fournir les moyens qui leur permettent d'agir sur leurs conditions de vie comme ils l'entendent.

Dans le débat sur la valeur morale de la connaissance de ses prédispositions génétiques, la notion d'autonomie est donc centrale, alors même que des définitions différentes en sont données. L'information peut en effet être considérée comme une condition nécessaire de l'autonomie entendue comme autodétermination rationnelle. D'un autre côté, si l'on considère qu'une pratique ou une action est plus ou moins justifiée d'un point de vue éthique selon qu'elle permet à la personne de se réaliser, notamment à travers la projection et la réalisation d'un plan de vie qui exprime sa conception personnelle de ce qu'elle pense être une bonne vie (ce qui définit l'autonomie), alors c'est ce critère qui permet de déterminer la valeur de la connaissance de ses prédispositions génétiques.

Le modèle de la gestion d'un capital santé

Selon J. Husted, l'une des conceptions de l'autonomie développée en bioéthique est fondée sur une théorie de la satisfaction des préférences individuelles, qui partage, avec certaines théories économiques de la décision et théories des choix dans l'incertain, l'ambition de maximiser la satisfaction individuelle. Il explique que, selon cette théorie « ce qui est bien pour les personnes est qu'elles aient leurs désirs ou préférences satisfaites de la manière la plus large possible tout au long de leur vie » (Husted, 1997, p. 59). La valeur de la connaissance des prédispositions génétiques se mesure dans ce contexte à son utilité pour la réalisation d'un plan de vie, et il est possible de donner un sens fort à l'expression « gérer son capital santé » mise en avant par la médecine personnalisée.

Dans cette perspective, en effet, la décision se comprend comme un calcul des coûts et des bénéfices qui maximise les chances de gain en situation d'incertitude. L'agent dit « économique » est un agent rationnel confronté à un problème de maximisation sous contrainte. Il cherche à maximiser ses préférences individuelles, ce qui revient à avoir ses désirs et préférences satisfaites le plus largement possible tout au long de la vie ou encore à réaliser son plan de vie. Pour cela, il lui faut connaître et organiser ses

préférences et calculer la balance des risques et des bénéfices. Il doit calculer les coûts des contingences futures, prendre en compte les pertes attendues, sélectionner les « bons » risques et éviter les « mauvais ». La meilleure décision est finalement celle qui maximise les chances de gain et la santé a clairement une valeur d'utilité. Dans ce contexte, refuser une information serait donc irrationnel et respecter l'autonomie du patient reviendrait à lui donner le maximum d'informations pour qu'il puisse choisir.

Cette manière de poser la question du rapport souhaitable à la connaissance de ce qui risque de nous arriver soulève plusieurs difficultés. Comment, en effet, identifier et classer nos préférences ? Est-ce que les décisions auxquelles nous sommes confrontés sont toutes décomposables en préférences homogènes, donc comparables ? Comment prendre en compte les changements qui peuvent advenir dans le temps ? De plus, les programmes de médecine personnalisée reposent sur le contrôle de soi : préserver sa santé sur la base de la connaissance des risques que nous courons passe par le contrôle de nos comportements (notamment alimentaires) et de nos exercices physiques. Mais cet idéal est en lui-même questionnable : la maîtrise est-elle le rapport à soi-même le plus désirable ?

Enfin, dans le contexte des tests génétiques prédictifs, des études empiriques montrent que la question principale des consultants est de savoir comment supporter l'information (Taylor, 2004 ; Dekeuwer & Bateman, 2013). Pour une même personne à différents moments de sa vie, la même information n'a pas le même sens ni la même utilité. Y être confronté n'a pas non plus le même impact psychologique. Ainsi, la question de la valeur morale de la connaissance des prédispositions génétiques doit bien être posée dans le cadre d'une biographie singulière qui en déterminera le sens.

Le sens de la prédiction

L'association Dingdingdong a pour objectif de fournir d'autres clés de lecture de la maladie de Huntington que celles qui sont proposées par le savoir et les prises en charges médicales classiques. Dans la captation vidéo du spectacle *Bons baisers de Huntingtonland* (disponible sur

<https://dingdingdong.org/divers/bons-baisers-de-huntingtonland/>, dernier accès le 2 janvier 2018), on assiste à la lecture par un médecin généticien de la lettre d'une voyante ; cette mise en scène permet de bien comprendre les enjeux de la prédiction.

La voyante compare sa pratique à celle du généticien :

[...] nos métiers se ressemblent : nos clients savent, avant de nous consulter, que quelque chose, peut-être, ne va pas. Mais ils n'en sont pas sûr, pas encore. Ils se croient alors prêts pour l'oracle ou l'analyse biologique, mais ils ne le sont pas, et ils ne le seront jamais. Parce que personne n'est prêt pour cela au moment où il le demande. À ce stade, vous allez m'objecter que votre respect de la science vous oblige à être honnête, que la vérité prime sur le désir, qu'il est de votre devoir de, etc. Mais êtes-vous sûr de ne pas confondre la vérité que vous fantasmez avec la vérité toute pure, la destinée, avec ce qui n'est que le résultat d'une procédure ? Vos pratiques comme les miennes interrogent le futur et interprètent des données à travers des marqueurs divers. Vous questionnez et interprétez des échantillons comme je le fais moi-même, vos supports sont du sang et des sécrétions, les miens sont des initiales, des images, des cartes, des photos. Mantie ou examen biologique délivrent des verdicts. Mais n'avez-vous pas oublié que seul votre patient ou mon client feront de ce verdict une destinée ? Qu'ils ne sont en rien réductibles à la mauvaise nouvelle qui les accable ? Docteur, nous sommes vous et moi propriétaires d'un diagnostic, c'est tout – et c'est déjà beaucoup – mais jamais de ce qu'ils tricoteront avec leur mauvaise nouvelle, jamais de ce que sera leur vie après l'annonce ni du sens ou du non-sens que tout ceci aura pour eux.

Ce texte éclaire les pratiques médicales de prédiction au-delà du cas spécifique de la maladie de Huntington. Il invite, d'une part, à distinguer le verdict énoncé grâce au test génétique de la destinée ou « vérité pure », cette dernière désignant ce qui arrive effectivement. Le médecin, comme la voyante, n'est pas en possession de cette destinée : il prédit l'avenir alors que la « vérité pure » est ce qui advient effectivement. Il n'y a que l'expérience au présent qui l'atteste. La personne, souligne la voyante, n'est en rien réductible au résultat, et l'oracle n'est pas propriétaire du sens ou du non-sens qui lui sera conféré. Le sens des décisions qui seront prises ou non déborde largement le cadre de la prédiction et les problématiques de santé. Ce texte souligne, d'autre part, que « mantie ou examen biologique délivrent des verdicts » : l'annonce du résultat d'un test génétique n'est pas un énoncé constatif, qui

pourrait avoir une valeur de vérité en comparant le contenu de l'énoncé au réel. C'est un acte de langage performatif, et plus précisément un acte de langage qui pose un verdict, comme celui d'un juge qui acquitte un accusé. La valeur de ce type d'acte de langage ne tient pas à sa conformité au réel mais à ses effets dans la réalité (arrêt des charges retenues contre l'accusé ou entrée dans un protocole de prévention, par exemple). Si le médecin (ou la voyante) est celui qui annonce, ce texte souligne que c'est bien le patient qui intégrera cette information à sa biographie et lui donnera sens.

Les stoïciens se sont interrogés sur la meilleure position à avoir vis-à-vis de la prédiction d'un futur incertain et sur la bonne manière d'intégrer ces prédictions à notre vie. Ces philosophes ont posé la question du rapport de ce type de connaissance avec la vertu : que faut-il chercher à savoir ? Tout l'effort éthique consiste, pour les stoïciens, dans le fait de faire sien le destin, c'est-à-dire ce qui arrive effectivement selon l'enchaînement propre au réseau de causes de la nature.

Dans cette proposition, c'est l'expression « faire sien » qui nous intéresse le plus. En effet, à partir de l'analyse d'un texte de Cicéron sur le concept d'appropriation, Becker (2003) conclut que l'intérêt de la réflexion stoïcienne est de porter notre attention sur le fait que ce qui doit être recherché est de faire une vie qui non seulement est une vie d'agent actif et rationnel, mais qui est aussi la nôtre. La notion d'intégrité qui paraissait essentielle à la défense du droit de ne pas savoir reparait ici, et la philosophie stoïcienne permet de mieux comprendre en quoi le fait que notre vie soit bien la nôtre est important d'un point de vue moral.

Dans une perspective stoïcienne, l'autonomie consiste à faire nôtres des objets, des normes, des raisonnements, en les intégrant dans le processus de création d'une vie. Il s'agit d'une interprétation possible de la notion de plan de vie, qui est centrale à la définition de l'autonomie dans les textes de bioéthique. Or, selon Becker (1998), le développement de la capacité à être un agent ainsi que le développement de la rationalité pratique conduisent à former un projet d'intégrité : nous nous attachons non seulement à l'image que nous avons de nous-mêmes en tant

qu'agent moral, mais surtout à la cohérence de cette image. Elle devient même plus qu'une image : un véritable projet d'intégrité qui vise à intégrer nos actions particulières dans un tout cohérent. Dans le contexte des prédictions fondées sur des tests génétiques, Becker (2003) explique que ce projet d'intégrité conduit à un raisonnement « tout bien considéré » dans lequel l'ensemble des connaissances psychologiques, médicales, sociales, ainsi que la personnalité du patient et son attachement au fait qu'il soit un agent moral sont pris en compte.

Quelle est donc la valeur de la connaissance de ses prédispositions génétiques pour une personne qui souhaite être autonome ? La philosophie stoïcienne permet de souligner que la santé est un « préférable » à chercher le plus souvent parce que cela est conforme à la nature. Cependant, elle est un indifférent d'un point de vue moral : elle ne concerne en rien notre faculté d'être un agent moral. Sa recherche est à subordonner en tous les cas à ce que la nécessité de préserver notre intégrité morale nous commande. Chercher à savoir à l'avance prend donc sa valeur dans le cadre du projet d'intégrité propre à chaque agent moral.

*

Dans le cadre d'un mode de pensée actuariel, ne pas vouloir connaître ses prédispositions génétiques est irrationnel. Cependant, ce mode de pensée a le désavantage de sa simplicité. Selon la formule d'A. Sen dans un texte intitulé *Les Idiots rationnels* (1987), ce type de modélisation de la décision fait en effet de l'Homme un « demeuré social » « drapé dans la gloire de son classement unique et multifonctionnel » (Sen, 1993, p. 107). La piste fournie par le souci du respect de l'autonomie des patients qui s'exprime par la préoccupation que la connaissance non souhaitée de prédispositions génétiques ne blesse l'intégrité des personnes, leur « sens du soi », semble plus prometteuse. Il s'agirait alors de ne pas considérer l'information comme un bien en soi, mais comme un indifférent prenant sens dans un contexte à chaque fois singulier pour lequel c'est bien le patient (le cas échéant aidé par son médecin) qui est seul

capable de donner sens à la prédiction en l'intégrant dans son plan de vie. Le séquençage à haut débit permet donc toujours plus de prédictions, dont certaines sont utiles pour orienter un plan de vie, mais il est utile de rappeler que les patients (et peut-être tout citoyen, y compris asymptomatique, dans quelques années) doivent pouvoir ressaisir ce plan de vie de sorte qu'il soit bien « le sien », celui d'un agent moral en lien avec les autres, et notamment ses apparentés.

Références bibliographiques

ANDORNO R., 2004. « The Right Not to Know: An Autonomy Based Approach », *Journal of Medical Ethics*, 30, p. 435-439.

ARENDT A., 1996 [1^{re} éd., 1970]. *Considérations morales*, Paris, Payot.

BECKER L.C., 1998. *A New Stoicism*, Princeton, Princeton University Press.

BECKER L.C., 2003. « Human Health and Stoic Moral Norms », *Journal of Medicine and Philosophy*, 28 (2), p. 221-238.

COVOLO L., RUBINELLI S., CERETTI E., GELATTI U., 2015. « Internet Based Direct-to-Consumer Genetic Testing: a Systematic Review », *Journal of Medical Internet Research*, 17 (12), e279
[DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4704942/>].

DAUSSET J., 1988. *La Médecine prédictive. Leçon terminale au Collège de France. Chaire de médecine expérimentale* (mardi 30 juin 1987), Paris, Éd. du Collège de France.

DEKEUWER C., 2006. « Liberté de choix et destins individuels. Examen des concepts et des problèmes éthiques impliqués par la médecine prédictive », thèse de philosophie de l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, sous la dir. d'Anne Fagot-Largeault.

DEKEUWER C., BATEMAN S., 2013. « Much More Than a Gene: Hereditary Breast and Ovarian Cancer, Reproductive Choices and Family Life », *Medicine, Health Care and Philosophy*, 16(2), p. 231-244.

FAREWELL V., 2002. « Prediction », in Elston R. et al. (eds), *Biostatistical Genetics and Genetic Epidemiology*, Chichester, UK, Wiley and sons, p. 642-643.

GARGIULO M., 2002. « Réflexions sur dix années d'expérience de la médecine prédictive à la consultation neurogénétique de la Pitié-Salpêtrière : l'exemple de la maladie d'Huntington », in *Médecine préventive, médecine prédictive : rivalités, antagonismes, conflits de doctrine et complémentarité*, MiRE, p. 34-39.

GUCHET X., 2016. *La Médecine personnalisée : un essai philosophique*, Paris, Les Belles Lettres.

HOOD L., FLORES M., 2012. « A Personal View on Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine: Predictive, Preventive, Personalized and Participatory », *New technology*, 29 (6), p. 613-624.

HOTTOIS G., 1999. *Essai de philosophie bioéthique et biopolitique*, Paris, J. Vrin.

HUSTED J., 1997. « Autonomy and the right not to know », in R. Chadwick, M. Levitt & D. Shickle (eds), *The Right to Know and the Right Not to Know*, Aldershot, Avebury, p. 55-68.

KITCHER P., 2003 [1^{re} éd., 2000]. « Battling the Undead: How (and How Not) to Resist Genetic Determinism », in *In Mendel's mirror. Philosophical reflections on biology*, Oxford, Oxford University Press, p. 283-300.

LAURIE G., 1999. « In Defence of Ignorance: Genetic Information and the Right Not to Know », *European Journal of Health Law*, 6, p. 119-132.

LEWONTIN R., 1992. *Biology as Ideology. The Doctrine of DNA*, New York, London, Richard Harper Perennial.

LONG A.A., SEDLEY D.N., 2001 [1^{re} éd., 1987]. *Les Philosophes hellénistiques*, vol. 2, *Les Stoïciens*, Paris, Flammarion.

MEMMI D., 2003. *Faire vivre et laisser mourir*, Paris, La découverte.

MORANGE M., 1999. « Caractérisation moléculaire des gènes et philosophie de la biologie », *Annales d'histoire et de philosophie du vivant*, 2, p. 73-84.

NELKIN D., LINDEE S., 1998 [1^{re} éd., 1995]. *La Mystique de l'ADN. Pourquoi sommes-nous fascinés par le gène ?* Paris, Belin.

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

SEN A., 1993 [1^{re} éd., 1987]. *Éthique et économie*, Paris, Presses universitaires de France.

TAYLOR S., 2004. « Predictive Genetic Test Decisions for Huntington's Disease: Context, Appraisal and New Moral Imperatives », *Social Science and Medicine*, 58, p. 137-149.

ZEP, 2000. « Va te faire manipuler », in *Lâchez-moi le slip*, Glénat.

Changements climatiques, changements globaux et émergences des pathologies infectieuses : quel impact en biologie prédictive ?

Pascal BOIREAU

Ce 2 août était considéré comme le *jour du dépassement de la terre en 2017*. Ce concept, développé par l'ONG Global Footprint Network, consiste à calculer la date à laquelle l'humanité consomme "à crédit", puisant dans les ressources non renouvelables de la Terre. La méthode de calcul est mise à jour régulièrement, rendant difficile la comparaison des résultats donnés chaque année, mais le calcul est réajusté. Il est même donné pays par pays et rapporté à l'échelle du globe. Selon le même calcul que 2017, le jour du dépassement en 1970 était le 23 décembre (quasi équivalence avec la consommation de Cuba actuellement). Plusieurs publications de différentes régions du monde contribuent à soutenir cette vision (Burton *et al.*, 2014 ; Evans & Soliman, 2017 ; Lacirignola *et al.*, 2014). Les changements globaux concernent les changements climatiques (température et pluviométrie calculées à des échelles géographique et temporelle), la mondialisation (échanges commerciaux, décisions économiques et politiques, etc.), les pratiques individuelles et collectives (gestion des déchets en particulier), les impacts sanitaires (maladies infectieuses et risques chimiques). Il est particulièrement complexe, parmi tous ces changements, d'extraire ce qui relève plus particulièrement des impacts des modifications climatiques elles-mêmes dépendantes profondément des conséquences de l'activité humaine. Néanmoins, des certitudes existent. Depuis 1860, la température moyenne en France augmente graduellement en prenant toutes les précautions et erreurs de mesures sur une

période aussi longue. Le GIEC¹ soutient une élévation globale de 3 °C sur deux siècles entre 1900 et 2100. L'impact local restera difficile à prévoir mais, au niveau d'un pays ou d'un continent, les effets peuvent mieux se dessiner. L'impact sur la flore est prépondérant. Les arbres ont une croissance plus rapide dans une dizaine de métropoles par rapport à leurs congénères en milieu rural (Pretzsch *et al.*, 2017). Des modélisations du couvert végétal en France sur un siècle en fonction du gradient de température attendu montrent une augmentation considérable de l'aire de répartition du chêne vert et du pin aux dépens d'autres essences des zones tempérées (source INRA Nancy). Cette extension peut bénéficier à des populations animales sauvages. Ainsi, depuis 50 ans, la population de sangliers a-t-elle été multipliée par 20 en France, les cervidés ont suivi une croissance semblable dans un autre pays (Acevedo *et al.*, 2011). L'adaptation possible pour l'Homme est soulignée (Barrett, 2015) mais la mortalité liée aux pics de chaleur plus fréquents est à prendre en compte (Huang *et al.*, 2011). Or, parmi les 335 maladies émergentes décrites chez l'Homme entre 1940 et 2008 : 60 % sont des zoonoses et 72 % sont dues à la faune sauvage (54 % sont des bactéries ou rickettsies et 23 % sont des maladies vectorielles ; Boireau, 2017). Le risque relatif d'émergences de maladies infectieuses humaines a été analysé au niveau des cinq continents. Des points chauds sont identifiés au niveau de l'Europe, de l'Inde, de l'est de la Chine, de l'est du continent nord-américain, dans certains pays africains, etc. en lien avec la faune sauvage ou domestique mais aussi d'autres déterminants de l'émergence (Keesing *et al.*, 2010).

¹ Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (<https://www.ipcc.ch/>)

Quelles sont les évidences du changement climatique sur les maladies infectieuses ?

Le réchauffement climatique permet

l'extension de l'aire géographique de différentes maladies infectieuses

Le paludisme en Afrique était inféodé dans des régions inférieures à 1 000 m ; des changements de température étendent maintenant les régions impaludées dans des zones montagneuses de l'Afrique de l'Est. Un autre exemple peut être cité avec l'extension de la maladie de Lyme et de son vecteur au Canada. En Guyane française, l'augmentation de cas d'Ulcère de Buruli dû à une mycobactérie dont le réservoir pourrait être dans des punaises aquatiques est corrélée à la pluviométrie. Il en est de même des cas de charbon ressurgissant régulièrement en été en France et provoquant une mortalité brutale de ruminants. Les cas de schistosomias en Corse résultent d'une adaptation d'un parasite d'une région subtropicale. L'exemple de la fièvre catarrhale ovine en Europe sera discuté plus en détail et est lié, pour son épisode de 2006-2009, à la remontée du vecteur des zones africaines au-delà des Pyrénées.

Le réchauffement climatique permet de faire ressurgir des anciens virus

Mollivirus sibericum est un des nombreux virus géants du permafrost sibérien dont la viabilité, après avoir été gelé pendant des millénaires, n'a pas été complètement altérée. Ce type de virus infecte des espèces du genre amiboïque *Acanthamoeba*, l'un des protozoaires les plus répandus dans le sol (Geisen *et al.*, 2014), omniprésents dans les milieux aquatiques naturels et les sédiments, ainsi que dans les systèmes d'eau (réseaux domestiques, tours de refroidissement ou stations d'épuration des eaux usées ; Thomas *et al.*, 2008). Bien que le Mimivirus (un autre genre que celui des Mollivirus) ait été isolé dans le contexte d'une éclosion de pneumonie (Raoult *et al.*, 2007), son pouvoir pathogène pour l'homme demeure incertain (Vanspauwen *et al.*, 2013).

Les maladies animales liées aux changements climatiques et changements globaux

Une liste simplifiée des maladies animales liées aux changements globaux est indiquée dans le tableau 1. La plupart sont des zoonoses et une grande majorité est liée à des changements climatiques. Les

maladies vectorielles sont dominantes et bénéficient des changements globaux. Un vecteur prédomine dans le monde animal : ce sont les tiques, et cela même si les culicoïdes et phlébotomes transmettent également des agents pathogènes majeurs. Les tiques transmettent des agents pathogènes de toute nature (virus, bactéries, parasites). Le concept de pathobiome souligne l'interaction entre l'agent pathogène et son milieu biotique qui interagit avec lui et modifie quelque peu la notion « un microbe une maladie ». Les tiques bénéficient des changements globaux. Ainsi, au cours des deux dernières décennies, *Ixodes scapularis*, le principal vecteur de la tique de la maladie de Lyme due au pathogène *Borrelia burgdorferi* en Amérique du Nord, a étendu son aire de répartition vers le nord depuis les États-Unis et a colonisé de nouvelles régions dans le sud du Canada, grâce au réchauffement climatique. Le temps d'établissement des tiques a été modélisé au Canada en tenant compte des collectes régulières de tiques effectuées depuis 1990. Les projections du modèle suggèrent que l'aire de répartition d'*Ixodes scapularis* s'élargira de 46 km par an (Clow *et al.*, 2017) si les augmentations des températures se poursuivent. Ce premier modèle de l'invasion d'*Ixodes scapularis* soutient des projections théoriques sur l'adaptation au climat et fournit une estimation unique fondée sur les données de la vitesse de l'expansion pour *Ixodes scapularis* à l'échelle d'un continent (Leighton *et al.*, 2012). Il permet de cibler les alertes localement dans les parcs et zones d'activité humaine. Les agents pathogènes transmis par les tiques sont étroitement dépendants de la richesse du biotope. L'analyse de deux environnements différents aux USA (Virginie) montre l'impact sur les tiques pour la transmission d'un agent zoonotique comme *Borrelia burgdorferi*. Ainsi, en milieu dégradé où la pollution environnementale est forte, les rongeurs comme les souris à patte blanche continuent à pulluler. Ces rongeurs sont le réservoir de *Borrelia burgdorferi*. Les tiques (*Ixodes scapularis* principalement) sont fortement infectées par *Borrelia burgdorferi* dans ces zones où les souris à patte blanche prolifèrent et donc sont plus aptes à transmettre cet agent zoonotique à l'Homme. À l'inverse, dans un milieu protégé où la biodiversité est maintenue (un marqueur existe avec la présence de l'opossum de Virginie très

sensible à la dégradation de l'environnement). L'opossum est capable de se débarrasser de ses tiques et de les tuer, à l'inverse des souris ; la présence de l'opossum en fait également une proie plus « attirante » pour les tiques mais c'est un très faible réservoir pour l'agent *Borrelia burgdorferi*. De ce fait, là où subsiste une biodiversité, la capacité à transmettre l'agent de la maladie de Lyme par les tiques apparaît fortement réduite. La biodiversité a, dans ces conditions, un effet dilution ou tampon, même si dans certains cas cet effet peut être discuté (Cardinale *et al.*, 2012).

*Le plus grand tueur de l'humanité est le moustique ;
il bénéficie lui aussi des changements de climat et des changements globaux*

La famille des moustiques (*Diptera Culicidae*) comprend environ 3 200 espèces et est divisée en trois sous-familles : *Anopheleinae*, *Culicinae*, *Toxorhynchitinae*. Parmi ces nombreuses espèces, deux espèces dominent : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (moustique tigre). Ces espèces sont envahissantes dans de nombreux territoires dont la France métropolitaine. *Aedes albopictus* a des capacités très importantes d'adaptation grâce à la résistance à la dessiccation de ses œufs et à des diapauses hivernales des adultes. Ces deux espèces d'*Aedes* sont vectrices des principales arboviroses émergentes ou réémergentes virales chez l'Homme (Zika, Chikungunya, Dengues, fièvre jaune, etc. ; Haut Conseil des Biotechnologies [HCB], 2017). Les culex (une centaine d'espèces) sont les moustiques des zones tempérées, entre autres, et transmettent quelques arbovirus zoonotiques (principalement le virus du West Nile ; HCB, 2017). Le groupe des anophèles (plusieurs dizaines d'espèces) est particulièrement important dans la transmission de l'agent du paludisme. Les moustiques et les agents pathogènes transmis sont la cause de plusieurs millions de personnes contaminées annuellement par les virus ou parasites transmis. La capacité vectorielle définit l'efficacité d'une population de vecteurs (moustiques) à transmettre un pathogène. Celle-ci peut être modélisée pour différents agents pathogènes transmis et intègre la densité du vecteur, le nombre de repas sanguin pris pour un moustique et par jour, l'espérance de vie du vecteur, la période d'incubation de l'agent pathogène dans le vecteur. La prévalence de différentes pathologies infectieuses chez

l'Homme peut ainsi être prédite en fonction de la densité du vecteur et de l'importance du réservoir (Gubler *et al.*, 2011). Les changements globaux, dont les changements climatiques, expliquent l'extension et l'amplification des agents pathogènes transmis par les moustiques. Le nombre de cas de Dengue a augmenté d'un facteur 30 en 50 ans (source DengueNet) au cours des deux dernières décennies et différentes épidémies d'arbovirus ont flambé, dont celle du Zika, entraînant des cas dramatiques de microencéphalie. Ces derniers cas au Brésil seraient en partie liés à une modification de la virulence du virus suite à l'utilisation d'un larvicide pour lutter contre les moustiques. La démonstration est fondée sur un modèle basé sur les réseaux en utilisant une approche de biologie des systèmes intégrative pour explorer le potentiel neurotoxique pour le développement ; cette approche a été appliquée pour le larvicide pyriproxyfen (Audouze *et al.*, 2018). Les méthodes de lutte antivectorielle actuelles se déclinent en méthodes physiques, méthodes chimiques, l'utilisation de prédateurs des moustiques. Très peu de nouvelles techniques sont en phase 3 ou 4. Il est urgent, face à l'extension de l'aire des moustiques, de développer de nouvelles méthodes de contrôle au risque de voir des épidémies flamber sans outils pour les enrayer. Une session spéciale du congrès international de parasitologie en août 2018 est prévue sur ce sujet (ICOPA, 2018, Daegu, Korea).

Deux exemples de maladies vectorielles émergentes en santé animale : quelles leçons pour des futures épidémies humaines ?

L'exemple de la fièvre catarrhale ovine (FCO ou BTV [blue tongue virus])

En 2006 explose dans l'épicentre de Maastricht différents cas de fièvre catarrhale ovine. La notification est faite le 17 août 2006 mais des données sur la clinique des ruminants indiquent un épisode débutant plutôt en mai 2006 à proximité du parc naturel des Hautes-Fagnes – Eifel (Saegerman *et al.*, 2010). Le virus de la FCO est un orbivirus transmis par des moucheron piqueurs (*Ceratopogonidae*, *Culicoides* spp.) qui ne contamine que les ruminants domestiques ou sauvages. Il existe de nombreux variants ou sérotypes (27). Le

sérotype 8 (BTV8), proche des variants subsahariens, fut introduit dans le nord de l'Europe probablement suite à l'importation d'un animal virémique ou de vecteurs contaminés. La persistance virale dans le sang des animaux infectés peut effectivement exister pendant plusieurs mois. Comme cette maladie était purement « tropicale », jusqu'à cette émergence dans des pays tempérés, les experts ont convenu que le passage hivernal allait stopper la propagation de la maladie et donc aucune prophylaxie médicale ou mise en place de production de vaccin n'a été faite. À la fin du printemps de l'année 2007, le virus de la fièvre catarrhale ovine a envahi progressivement l'est de la France et le reste de l'Europe, se propageant à raison de 5-6 km par semaine (Pioz *et al.*, 2011 ; Pioz *et al.*, 2012). La connaissance de cette vitesse de diffusion a été précieuse pour permettre le transport et la commercialisation des troupeaux en dehors de zones restreintes réglementairement. Le virus s'était adapté à un nouveau vecteur culicoïde indigène. Plusieurs espèces de culicoïdes furent reconnues compétentes pour permettre la réplication et la transmission du virus BTV8 comme *Culicoides obsoletus*/*Culicoides scotinus*. Le transport par le vent de ces moucheron fut analysé et a expliqué la contamination du Royaume-Uni. Plusieurs dizaines de kilomètres peuvent être effectués au-dessus de la mer. Une nouvelle épizootie avec le sérotype 1 du virus de la FCO fut décrit dans le sud de la France en 2007. Cette émergence résultait du passage du vecteur « tropical » du virus au-dessus de la chaîne des Pyrénées en bénéficiant d'une augmentation des températures locales et vents favorables. Le point intéressant fut le blocage des deux vagues d'épizooties. La vague « à sérotype 1 » bloquant la descente de celle « à sérotype 8 ». L'attaque d'un troupeau naïf vis-à-vis de ce virus fut un choc terrible pour l'élevage de ruminants en Europe avec des centaines de millions d'euros de perte pour l'élevage rien qu'en France (Durand *et al.*, 2010). La commande de vaccin a été faite avec une programmation pour une vaccination de masse avec un délai minimum de six mois et une mise à disposition progressive des vaccins. L'essentiel du troupeau avait déjà été contaminé quand l'ensemble des lots de vaccin fut disponible. Depuis cette première émergence du virus de la FCO en Europe, le troupeau a été entièrement vacciné contre les sérotypes 1

et 8. Le BTV8 a ensuite ré-émergé en France en août 2015 au centre de la France (Courtejoie *et al.*, 2018a ; Courtejoie *et al.*, 2018b). La souche virale identifiée est presque identique à celle qui a circulé pendant l'épidémie massive de 2006/2009 dans toute l'Europe. Pour aborder la question d'une circulation du BTV8 non détectée sur le territoire français, une étude sérologique a été menée sur les jeunes bovins le long d'un transect de sept départements, trois d'entre eux situés dans des zones où la présence du virus a été confirmée par RT-PCR pour l'hiver 2015/2016. Les résultats obtenus suggèrent que le virus BTV8 peut se propager à de faibles niveaux avant la réémergence, même dans les zones considérées comme indemnes (Courtejoie *et al.*, 2018b). Depuis, le virus BTV8 est considéré comme installé en France avec l'introduction récente d'un nouveau sérotype 4. L'aire géographique des virus FCO s'est donc étendue à des zones tempérées bénéficiant du transport d'animaux virémiques ou de biens.

La maladie du virus Schmallenberg

Le virus Schmallenberg (SBV) a été détecté pour la première fois en 2011 en Allemagne, puis en France. L'extension à tout le pays s'est déroulée en 2012 en quelques semaines (Zanella *et al.*, 2015). Le SBV est un Orthobunyavirus transmis par les culicoïdes également aux seuls ruminants domestiques et sauvages. Par contre, à l'inverse du virus FCO, il induit une très brève virémie mais il peut infester un pourcentage élevé de culicoïdes. Il est donc aisément détecté chez le vecteur en période épizootique. Le virus SBV induit une clinique en deux temps chez les ruminants. La virémie initiale entraîne un syndrome fébrile frustré essentiellement détecté par des baisses de production zootechnique. Si l'animal est gestant lors de la virémie, le fœtus peut être atteint avec une altération du développement cérébral conduisant à des malformations graves des nouveau-nés. C'est ce second temps de la maladie qui est le plus souvent détecté. Dans un scénario à fort impact, l'incidence estimative liée au SBV variait de 23 € à 43 € par vache par année, et de 19 € à 37 € par brebis par année, soit un coût de plusieurs centaines de millions d'euros pour l'élevage français sur une période de deux ans (Waret-Szkuta *et al.*, 2017).

De ces épisodes de maladies émergentes vectorisées en Europe, quelques considérations peuvent être rapportées :

1) Le terme maladie « tropicale » devient obsolète au regard des changements globaux. Il peut induire des erreurs stratégiques pour le gestionnaire.

2) La pénétration des agents pathogènes bénéficie de l'aire d'extension des vecteurs, mais aussi et surtout des transports de biens et d'animaux. Une étude montre bien les points chauds d'entrées en Europe des encéphalites virales équine (Durand *et al.*, 2013). Les grands ports d'Europe du Nord, les carrefours de voies terrestres du nord de l'Italie, les grands aéroports sont les points d'entrées à surveiller en priorité.

3) Des mesures de contrôle doivent être mises en œuvre, proportionnées et flexibles dès lors qu'une maladie émergente infectieuse est détectée. Chaque mois perdu dans la lutte peut être très coûteux au final. La mise en place d'un plan de vaccination mérite plusieurs mois avant de permettre une prévention de masse (six mois à un an). La disponibilité de vaccin n'est jamais immédiate.

4) Des enquêtes rétrospectives devraient être effectuées immédiatement, mais des élevages sentinelles et des banques de sérums stratifiés (temps et espace) doivent être disponibles au préalable.

5) Une campagne de sensibilisation devrait être menée au profit des agriculteurs et des vétérinaires en période de crise.

6) Le système de surveillance doit fournir suffisamment d'informations pour la mise en place de modèles prédictifs de diffusion et d'extension.

7) Chaque maladie vectorielle a une dynamique propre : la FCO a envahi progressivement l'Europe sur une période de trois années. Le virus SBV a parcouru la même distance en six mois, signifiant que le transport des biens et animaux a été le principal moteur de la propagation.

8) La modélisation économique est également importante pour rappeler le coût des maladies infectieuses émergentes.

9) La détection précoce d'une maladie infectieuse émergente exige la présence et l'intervention d'équipes scientifiques multidisciplinaires qualifiées qui doivent être soutenues. Le projet DIM1HEALTH vise à ce soutien financier particulièrement (cf. encadré).

La Région Île-de-France a lancé un appel d'offre dans le cadre de ses domaines d'intérêt majeur (DIM 2017-2021) pour supporter la recherche en utilisant le concept *One health*. Le DIM1HEALTH se fonde sur la triade santé environnementale, santé humaine et santé animale, domaines indissociables compte tenu de leurs étroites interactions. Le concept « une seule santé » a en effet émergé dans un contexte de changement climatique, de croissance démographique à l'échelle mondiale, de raréfaction des ressources naturelles, de pression sanitaire mouvante, dans la population humaine comme dans les populations animales.

Ce projet scientifique d'envergure cible les actions développant simultanément les axes dépistage/surveillance/traitement/ prévention/prédiction, tout en prenant en compte la demande sociétale. Il vise à croiser les recherches entre acteurs d'institutions différentes, et à conduire à des améliorations diagnostiques, préventives ou thérapeutiques applicables rapidement (face notamment à des émergences, ré-émergences)².

Les facteurs humains d'émergence des pathologies infectieuses

Il y a bien sûr en premier lieu la croissance démographique qui est un moteur d'émergence par l'augmentation du nombre d'individus sensibles, mais aussi par la croissance économique de différents secteurs entraînant des modifications de l'environnement en retour.

Nous avons déjà illustré avec les pathologies infectieuses émergentes tels que le SBV et la FCO combien les transports des biens, des animaux et des personnes sont à la racine de la diffusion rapide de nouvelles maladies.

Les modifications des habitudes de vie (loisirs, activités professionnelles, déplacements, alimentation) conduisent à des comportements facilitant la dispersion ou le contact avec de nombreux agents pathogènes. Les pays à économie émergente consomment plus de viande et les maladies transmises par une viande mal contrôlée augmentent en parallèle.

² <https://www.dim1health.com/>

Les évolutions économiques et politiques qui peuvent résulter d'une croissance entraînent par un excès de pollution des fragilisations des écosystèmes et des contacts plus directs avec des réservoirs d'agents infectieux. La destruction de biotopes forestiers a été à l'origine de différentes émergences virales ayant conduit à un contact direct entre le réservoir et un animal domestique, créant un nouveau contact avec l'Homme (exemple du virus Nipah : l'infection par le virus Nipah (NiV) est une zoonose nouvellement émergente qui provoque une maladie grave chez les animaux et les humains. Les hôtes naturels du virus sont les chauves-souris frugivores de la famille *Pteropodidae*, genre *Pteropus*. Le NiV a été identifié pour la première fois lors d'une épidémie qui s'est déroulée à Kampung Sungai Nipah, en Malaisie, en 1998). Nous comprendrons combien guerre et révolution, en déstabilisant économie et environnement, peuvent entraîner des conséquences redoutables en termes de maladie et d'accès aux soins. L'environnement sanitaire, bien sûr, est un des moteurs des émergences infectieuses, comme les stratégies de lutte contre les agents infectieux, les modèles de systèmes de santé développés. Le fait que très peu de molécules nouvelles anti-infectieuses aient été découvertes au cours des 40 dernières années (face aux nombreuses thérapies existantes vis-à-vis des maladies chroniques) souligne que notre arsenal de lutte est pauvre et fragilisé par les résistances des agents infectieux. Le prochain défi est donc de découvrir de nouvelles stratégies de lutte contre les agents infectieux.

Les maladies infectieuses représentent 25 % de la charge mondiale estimée des maladies humaines. Une grande majorité est d'origine vectorielle. Les changements climatiques et globaux favorisent les émergences d'agents infectieux avec des impacts sur l'épidémiologie de nombreuses maladies infectieuses (distribution et incidence variables selon la région, rôle des vecteurs). Il y a un besoin de modéliser et prédire les effets des changements climatiques simultanément avec des facteurs écologiques et sociétaux. Ces éléments soulignent combien il est important de mener une recherche dans le cadre du concept « un monde une santé » pour mieux appréhender la surveillance et les méthodes de lutte contre les agents pathogènes émergents.

Liste des maladies animales	Liées aux changements climatiques	Liées aux changements d'environnement	Zoonose
Fièvre catarrhale du mouton	+ (serotype 4)	+ (serotype 8)	0
Fièvre de la Vallée du Rift	+		+
Fièvre à virus West Nile	+		+
Peste équine	+		0
Dermatose nodulaire contagieuse	+		0
Leishmaniose	+	+	+
Maladie épizootique hémorragique	+		0
Maladies transmises par les tiques	+	+	+
Schmallenberg		+	0
Trématodoses	+		+
Pasteurellose	+		0
Influenza aviaire	+	+	+
Fièvre charbonneuse	+	+	+
Rage	+	+	+
Tuberculose		+	+
Brucellose		+	+

Tableau 1. Liste des principales maladies animales touchant les animaux domestiques ou d'élevage liées aux changements climatiques ou changements d'environnement (Peter Black & Mike Nunn, 2009). Comme observé, une majorité des maladies liées aux changements globaux est zoonotique.

Références bibliographiques

- ACEVEDO P., FARFAN M.A., MARQUEZ A.L., DELIBES-MATEOS M., REAL R., VARGAS J.M., 2011. « Past, Present and Future of Wild Ungulates in Relation to Changes in Land Use », *Landscape Ecology*, 26, p. 19-31.
- AUDOUZE K., TABOUREAU O., GRANDJEAN P., 2018. « A Systems Biology Approach to Predictive Developmental Neurotoxicity of a Larvicide Used in the Prevention of Zika Virus Transmission », *Toxicology and Applied Pharmacology* [<https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.02.014>]
- BARRETT J.R., 2015. « Increased Minimum Mortality Temperature in France: Data Suggest Humans are Adapting to Climate Change », *Environmental Health Perspectives*, 123, A184.
- BLACK P., NUNN M., 2009. « Conséquences du changement climatique et des modifications environnementales sur les maladies animales émergentes ou ré-émergentes et sur la production animale », Conference of OIE (World Organization for Animal Health), p. 1-13.
- BOIREAU P., 2017. « Zoonoses émergentes et facteurs favorisant », *La Lettre de l'infectiologie*, 32, p. 236-239.
- BURTON A.C., HUGGARD D., BAYNE E., SCHIEC, J., SOLYMOS P., MUHLY T., FARR D., BOUTIN S., 2014. « A Framework for Adaptive Monitoring of the Cumulative Effects of Human Footprint on Biodiversity », *Environmental Monitoring and Assessment*, 186, p. 3605-3617.
- CARDINALE B.J., DUFFY J.E., GONZALEZ A., HOOPER D.U., PERRINGS C., VENAIL P., NARWANI A., MACE G.M., TILMAN D., WARDLE D.A., KINZIG A.P., DAILY G.C., LOREAU M., GRACE J.B., LARIGAUDERIE A., SRIVASTAVA D.S., NAEEM S., 2012. « Biodiversity Loss and its Impact on Humanity », *Nature*, 486, p. 59-67.
- CLOW K.M., LEIGHTON P.A., OGDEN N.H., LINDSAY L.R., MICHEL P., PEARL D.L., JARDINE C.M., 2017. « Northward Range Expansion of Ixodes Scapularis Evident over a Short Timescale in Ontario, Canada », *PLoS One*, 12 [En ligne].
- COURTEJOIE N., DURAND B., BOURNEZ L., GORLIER A., BREARD E., SAILLEAU C., VITOUR D., ZIENTARA S., BAURIER F., GOURMELEN C., BENOIT F., ACHOUR H., MILARD C., POLIAK S., PAGNEUX C., VIAROUGE C., ZANELLA G., 2018a. « Circulation of Bluetongue Virus 8 in French Cattle, before and after the Re-emergence in 2015 », *Transboundary Emerging Diseases*, 65, p. 281-284.
- COURTEJOIE N., DURAND B., BREARD E., SAILLEAU C., VITOUR D., ZIENTARA S., GORLIER A., BAURIER F., GOURMELEN C., BENOIT F.,

- ACHOUR H., MILARD C., POLIAK S., PAGNEUX C., VIAROUGE C., ZANELLA G., 2018b. « Serological Status for BTV-8 in French Cattle Prior to the 2015 re-emergence », *Transboundary Emerging Diseases*, 65, e173-e182.
- DURAND B., LECOLLINET S., BECK C., MARTINEZ-LOPEZ B., BALENGHIEN T., CHEVALIER V., 2013. « Identification of Hotspots in the European Union for the Introduction of Four Zoonotic Arboviroses by Live Animal Trade », *PLoS One*, 8, e70000.
- DURAND B., ZANELLA G., BITEAU-COROLLER F., LOCATELLI C., BAURIER F., SIMON C., LE DREAN E., DELAVAL J., PRENGERE E., BEAUTE V., GUIH H., 2010. « Anatomy of Bluetongue Virus Serotype 8 Epizootic Wave », France, 2007-2008, *Transboundary and Emerging Diseases*, 16, p. 1861-1868.
- EVANS G.F., SOLIMAN E.Z., 2017. « Happier Countries, Longer Lives: an Ecological Study on the Relationship Between Subjective Sense of Well-being and Life Expectancy », *Global Health Promotion*
[En ligne : <https://doi.org/10.1177/1757975917714035>]
- GEISEN S., FIORE-DONNO A.M., WALOCHNIK J., BONKOWSKI M., 2014. « Acanthamoeba Everywhere: High diversity of Acanthamoeba in Soils », *Parasitology Research*, 113, p. 3151-3158.
- HCB Scientific Committee, 2017. *Scientific Opinion of the High Council for Biotechnology Concerning Use of Genetically Modified Mosquitoes for Vector Control in Response to the Referral of 12 October 2015* (Ref. HCB-2017.06.07), (Paris, HCB),
[En ligne <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr>]
- HUANG C., BARNETT A.G., WANG X., VANECKOVA P., FITZGERALD G., TONG S., 2011. « Projecting Future Heat-Related Mortality under Climate Change Scenarios: A Systematic Review », *Environmental Health Perspectives*, 119, p. 1681-1690.
- KEESING F., BELDEN L.K., DASZAK P., DOBSON A., HARVELL C.D., HOLT R.D., HUDSON P., JOLLES A., JONES K.E., MITCHELL C.E., MYERS S.S., BOGICH T., OSTFELD R.S., 2010. « Impacts of Biodiversity on the Emergence and Transmission of Infectious Diseases », *Nature*, 468, p. 647-652.
- LACIRIGNOLA C., CAPONE R., DEBS P., EL BILALI H., BOTTALICO F., 2014. « Natural Resources - Food Nexus: Food-Related Environmental Footprints in the Mediterranean Countries », *Frontiers in Nutrition*, 1, p. 23.
- LEIGHTON P.A., KOFFI J.K., PELCAT Y., LINDSAY L.R., OGDEN N.H., 2012. « Predicting the Speed of Tick Invasion: an Empirical Model of

- Range Expansion for the Lyme Disease Vector *Ixodes Scapularis* in Canada », *Journal of Applied Ecology*, 49, p. 457-464.
- PIOZ M., GUIZ H., CALAVAS D., DURAND B., ABRIAL D., DUCROT C., 2011. « Estimating Front-Wave Velocity of Infectious Diseases: A Simple, Efficient Method Applied to Bluetongue », *Veterinary Research*, 42, p. 1-13.
- PIOZ M., GUIZ H., CRESPIN L., GAY E., CALAVAS D., DURAND B., ABRIAL D., DUCROT C., 2012. « Why did Bluetongue Spread the Way It Did? Environmental Factors Influencing the Velocity of Bluetongue Virus Serotype 8 Epizootic Wave in France », *PLoS One*, 7 [En ligne].
- PRETZSCH H., BIBER P., UHL E., DAHLHAUSEN J., SCHUTZE G., PERKINS D., ROTZER T., CALDENTY J., KOIKE T., CON T.V., CHAVANNE A., TOIT B.D., FOSTER K., LEFER B., 2017. « Climate Change Accelerates Growth of Urban Trees in Metropolises Worldwide », *Scientific Reports*, 7 [DOI: 10.1038/s41598-017-14831-w].
- RAOULT D., LA SCOLA B., BIRTLES R., 2007. « The Discovery and Characterization of Mimivirus, the Largest Known Virus and Putative Pneumonia Agent », *Emerging Infectious Diseases*, 45, p. 95-102.
- SAEGERMAN C., MELLOR P., UYTENHOEF A., HANON J.B., KIRSCHVINK N., HAUBRUGE E., DELCROIX P., HOUTAIN J.Y., POURQUIER P., VANDENBUSSCHE F., VERHEYDEN B., DE CLERCQ K., CZAPLICKI G., 2010. « The Most Likely Time and Place of Introduction of BTV8 into Belgian Ruminants », *PLoS One*, 5 [En ligne].
- THOMAS V., LORET J.F., JOUSSET M., GREUB G., 2008. « Biodiversity of Amoebae and Amoebae-Resisting Bacteria in a Drinking Water Treatment Plant », *Environmental Microbiology*, 10, p. 2728-2745.
- VANSPAUWEN M.J., SCHNABEL R.M., BRUGGEMAN C.A., DRENT M., VAN MOOK W.N., BERGMANS D.C., LINSSEN C.F., 2013. « Mimivirus is not a Frequent Cause of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients », *Journal of Medical Virology*, 85, p. 1836-1841.
- WARET-SZKUTA A., ALARCON P., HASLER B., RUSHTON J., CORBIERE F., RABOISSON D., 2017. « Economic Assessment of an Emerging Disease: the Case of Schmallenberg Virus in France », *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 36, p. 265-277.
- ZANELLA G., RABALLAND C., DURAND B., SAILLEAU C., PELZER S., BENOIT F., DOCEUL V., ZIENTARA S., BREARD E., 2015. « Likely Introduction Date of Schmallenberg Virus into France According to Monthly Serological Surveys in Cattle », *Transboundary and Emerging Diseases*, 62 [En ligne].

Médecine personnalisée, ou l'implosion des notions classiques de droit de la santé

Jean-Paul MARKUS

Toute nouvelle technologie apporte son lot de bouleversements juridiques, dès lors qu'elle crée des situations juridiques que le droit n'appréhende pas, ou pas encore. Est ainsi connue cette jurisprudence du début du XX^e siècle, selon laquelle un branchement frauduleux sur le réseau électrique, non prévu par le Code pénal de 1810, fut assimilé par le juge à un vol, alors même que le « voleur » n'avait pris aucune chose appartenant à autrui (*Traité de droit pénal et de criminologie*, 1970, n° 89, p. 153)¹. À cette occasion, des débats animés portèrent sur une situation factuelle qui ne correspondait à aucune qualification juridique existante², mais dont personne n'imaginait qu'elle était pour autant acceptable. Depuis, le vol d'énergie a été introduit dans le Code pénal³.

Le juge parvient donc ainsi à tordre certaines qualifications juridiques afin que des comportements manifestement répréhensibles ne demeurent pas impunis, mais l'exercice trouve vite des limites. Si le fait pour une personne de s'introduire dans un système informatisé pour en soustraire des données a été considéré

¹ Cour de cassation, Chambre criminelle (Cass. Crim.), 3 août 1912, D. 1913. 1, 439, S. 1913, 1, 337, note J.-A. Roux, statuant sur le fondement de l'article 479 de l'ancien Code pénal.

² J.-A. Roux, *Le Vol d'électricité*, S. 1902. 2. 185, et 1913. 337 ; E. Garçon, *Code pénal annoté*, 2^e éd. par Rousselet, Patin et Ancel, sous art. 379, n° 264 ; Pillon, *Le Problème juridique de l'électricité*, RTD civ. 1904. 5, spéc. 19.

³ À l'occasion de l'adoption du nouveau Code pénal (L. n°92-685 du 22 juillet 1992, créant l'article 311-2 du « nouveau Code pénal ».

comme un vol⁴, il en est allé différemment des connexions illégales sur les réseaux téléphoniques ou hertziens (à travers les décodeurs), ou encore des téléchargements illégaux, pour lesquels il a donc fallu modifier la loi (Devèze, 1985 ; Detraz, 2008).

La médecine personnalisée, en tant qu'elle se fonde sur une médecine génétique dite aussi « prédictive », n'échappe d'ores et déjà pas à ces débats juridiques, tant elle remet en cause des notions de droit de la santé jusqu'alors établies. Ce ne sera pas la première fois que l'évolution de la science médicale bouscule le droit. Ainsi le juge a-t-il régulièrement été amené à revisiter certaines notions comme celle de « diagnostic » à propos de la chiropraxie⁵ ou de l'étiopathie⁶, ou celle de « traitement » à propos de la radiesthésie⁷. Il arrive aussi que certaines techniques nécessitent la création de nouvelles professions de santé réglementées : le conseiller en génétique, créé par une loi du 9 août 2004⁸, ou le manipulateur d'électroradiologie médicale⁹. La médecine prédictive, fondée sur l'interprétation de l'ADN de chaque personne, pourrait apporter des bouleversements bien plus profonds au droit de la santé. D'autant que la médecine prédictive est désormais partie intégrante de la médecine personnalisée, plus englobante, qui prend en considération, en plus de l'ADN, l'appartenance ethnique du patient, son vécu personnel et familial, son éducation, ou encore sa propre flore microbienne (Hervé & Stanton-Jean, 2014).

Il est donc primordial de traiter la médecine personnalisée en tant qu'elle questionne les qualifications juridiques actuelles (I), mais aussi, par ricochet, des régimes juridiques entiers. Certaines disciplines liées au droit de la santé ont déjà pris en compte la médecine personnalisée et ses potentialités, mais il reste encore biens des questions à résoudre (II).

⁴ Cass. Crim., 20 mai 2015, n° 14-81.336 ; *Droit pénal* 2015, commentaire 107, note M. Véron et *Droit pénal* 2015, commentaire 123, note P. Conte.

⁵ Cass. crim., 12 juin 1978, n° 77-93.769 : *Bulletin criminel*, n° 190, p. 486.

⁶ Cass. crim., 28 avril 1987, n° 86-93.308.

⁷ Cass. crim., 5 avril 1995, n° 94-80.938.

⁸ Code de la Santé publique (CSP), art. L. 1132-1 et L. 1132-2.

⁹ CSP, ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010, art. L. 4351-1 *sq.*

Des qualifications juridiques bousculées

La médecine prédictive est désormais traitée comme une médecine personnalisée, dès lors que la seule analyse du génome d'une personne ne suffit pas à déterminer son devenir sanitaire. La médecine personnalisée serait celle des « 4P » selon la littérature, reprise dans un rapport parlementaire récent¹⁰ : prédiction, prévention, personnalisée, participative, autant de caractéristiques qu'il faut, une à une, confronter au droit actuel.

Une médecine de prédiction : prédiction = diagnostic ?

La « prédiction » issue de la médecine personnalisée peut-elle être assimilée à un diagnostic ? En droit, le diagnostic est le résultat d'investigations sur l'état de santé d'un patient : type d'affection et degré de gravité. Le diagnostic peut également être « bon », c'est-à-dire exempt de toute affection. Il n'est pas une prédiction mais un constat, qui n'engage en principe l'avenir que dans le cas d'affections détectées, en germe ou évolutives et dont la trajectoire est scientifiquement connue. Le diagnostic se situe donc dans le présent, et n'engage l'avenir que sur la base des symptômes détectés dans le présent. Un diagnostic contribue à la prévention s'il permet de mettre en évidence des affections en développement, voire des prédispositions. Sur cette base, un traitement est préconisé. Le diagnostic ne « prédit » donc rien : il pose des données scientifiques. Ajoutons que le diagnostic donne lieu à un régime juridique : toute personne a le droit « d'être informée sur son état de santé » (CSP, art. L. 1111-2), et cette information doit être délivrée de façon claire, loyale, intelligible (*Code de déontologie*, art. R. 4127-35).

De son côté, la médecine personnalisée est d'abord celle de la prédiction, fondée sur un déterminisme génétique. À partir de tests, le médecin plonge dans l'intimité génétique du patient pour en tirer un « programme génétique » plus ou moins optimiste. L'analyse d'un génome peut conduire à un diagnostic lorsqu'elle permet de détecter une affection certaine nécessitant une prise en charge thérapeutique

¹⁰ Assemblée nationale et Sénat, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologies, rapport A. Claeys & J.-S. Vialatte, 13 février 2013, p. 12.

curative ou préventive. Mais est-ce encore le cas lorsque l'analyse d'un génome aboutit à des prédictions portant sur des risques plus ou moins probables, et qui ne conduisent à aucune proposition thérapeutique ? Est-on toujours dans le diagnostic ? C'est pourquoi, comme l'indique le Comité consultatif national d'éthique (CCNE)¹¹, il ne saurait y avoir de diagnostic que s'agissant de « prédictions » certaines, c'est-à-dire « l'anticipation d'événements seulement probables et reconnus comme tels ».

En outre, la médecine prédictive se complète de données aussi diverses que les phénomènes épigénétiques, la prise en compte de l'ethnie, du mode de vie et de consommation d'une personne. Le « P » de prédictive tend alors à devenir celui de « probabiliste » : à partir d'un génome, de tickets de caisse de supermarché, d'un métier exercé, et d'activités périphériques, le patient est placé sur une courbe de probabilités. C'est une avancée en termes de prévention, mais peut-on encore raisonner en termes de diagnostic ?

D'autant que tout diagnostic appelle en principe une prescription, un traitement, qui obéit également à un régime juridique : droit à l'information sur les risques et sur le coût, droit au consentement, prise en charge par l'assurance sociale, etc. Qu'en serait-il d'une séance de médecine personnalisée débouchant sur des conseils de type « faites du sport », « changez de métier », « déménagez », ou « mangez différemment » ? Cette présentation peut paraître caricaturale, mais c'est tout le problème des qualifications juridiques : la prescription et le traitement répondent à une définition précise, qui entraîne l'application notamment des textes sur la prise en charge par l'assurance maladie. Or, la médecine personnalisée peut donner lieu à l'émission de préconisations n'entrant pas dans cette définition. Il s'agit pourtant bien de médecine.

Une médecine de prévention : en droit, prévention = risque connu

En droit de la santé, le principe de prévention permet de fonder une action de santé publique sur un risque sanitaire connu. Il permet

¹¹ Comité consultatif nationale d'éthique, avis n° 124, 21 janvier 2016, Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit.

plus concrètement de mener des investigations médicales, d'administrer des traitements qui, s'ils sont risqués en eux-mêmes (effets secondaires), présentent un bénéfice supérieur par l'évitement du risque à prévenir. En droit comme en médecine, la prévention se conçoit fort bien s'agissant de vaccins, d'examens périodiques, de l'administration de médicaments préventifs, de régimes alimentaires, etc.

Or, la médecine personnalisée repose souvent sur l'anticipation de risques mal connus, dont la probabilité d'occurrence l'est encore moins (en attendant que la science progresse). Ainsi, un gène défectueux détecté sur une personne ne s'exprimera pas toujours, sans qu'on en connaisse les raisons de façon certaine. En outre, l'analyse du génome, couplée à celle du mode de vie, conduit encore à une identification très diffuse de risques. Dans ces conditions, le principe de prévention cède le pas à celui de précaution, qui s'exerce alors par la veille. En droit, le principe de prévention repose sur la connaissance d'un risque qu'il s'agit d'anticiper ; inversement, le principe de précaution s'applique lorsque, sans connaître la nature exacte des risques encourus, ceux-ci présentent une haute probabilité ; il convient alors d'agir en s'entourant de précautions. Ainsi, lorsque la médecine prédictive débouche sur un diagnostic d'affection à venir certaine, le principe de prévention peut s'appliquer, dans les limites, bien entendu, des moyens offerts par la science médicale. Mais lorsque seules des probabilités sont dégagées, c'est un principe de précaution qui s'appliquera.

Par ailleurs, la prévention, en matière de médecine prédictive prénatale, risque de tourner à l'eugénisme, que la loi qualifie de crime¹².

Une médecine adaptée à chaque personne, ou déshumanisée ?

Que la médecine personnalisée soit adaptée à chaque personne, c'est un truisme ici inévitable. Mais toute médecine est par définition personnalisée, c'est un des devoirs de base de tout médecin : « écouter, examiner, conseiller ou soigner » (*Code de déontologie*, art. R. 4127-7), et « assurer au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science »

¹² Code pénal, art. 214-1 *sq.*

(art. R. 4127-32). La médecine prédictive le serait-elle un peu plus par l'analyse du génome du patient ? À notre sens, elle est simplement plus précise¹³, plus affinée, ce qui résulte mécaniquement d'une connaissance plus intime et plus approfondie du patient. Bien des progrès médicaux ont pu apporter une connaissance plus précise du patient, et il en est résulté chaque fois une médecine plus personnalisée. Lorsque, grâce à la radiologie, on a pu observer le patient « de l'intérieur », on a pu lui préconiser des traitements plus adaptés. Il n'en va pas autrement de la médecine génétique, qui permet de mieux sonder le patient et donc d'adapter encore mieux les traitements.

La médecine prédictive est à n'en pas douter plus personnalisée encore, au sens où elle permettra des traitements encore plus adaptés à chaque caractéristique de chaque patient. Du moins cela est-il vrai dans une certaine mesure, c'est-à-dire dans les cas où la médecine génétique est apte à dégager des diagnostics précis quant à telle ou telle anomalie génétique, et de plus en plus souvent à proposer des traitements curatifs ou préventifs. Reste que la médecine génétique n'agit pas seule. Elle allie une analyse conjointe du génome et du mode de vie, pour en tirer dans bien des cas des probabilités de développer telle ou telle affection. Ces probabilités, même affinées, restent un moyen de caser un patient dans une catégorie à risque ou non (cf. *supra*). En somme, la médecine prédictive est certainement plus personnalisée que d'autres, mais elle reste, en l'état de la science, fondée sur des catégories de patients.

C'est important en droit, pour deux raisons : l'une, déjà analysée, est celle du diagnostic comparé aux probabilités. L'autre est celle du consentement (CSP, art. L. 1111-4) : face à une médecine qui se fonde toujours plus sur une « programmation génétique », qui devient purement laborantine, sans relation humaine, que deviennent le consentement et l'information qui doivent le précéder ? Bien des auteurs craignent ainsi l'émergence d'une médecine « sans sujet » (Le

¹³ Cf. Rapport Assemblée nationale et Sénat, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, par A. Claeys & J.-S. Vialatte, *Les Progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée*, 22 janvier 2014.

Breton, 2007), résultat de la « fétichisation de l'ADN » (Le Breton, 2007, p. 15), au point d'avoir dégagé une terminologie qui n'a plus grand chose d'humain : ADN qu'on « déchiffre » ou qu'on « décrypte », pour en tirer des « messages génétiques », grâce au « traitement de données génétiques ». C'est de l'ingénierie génétique. À travers cette terminologie empruntée aux sciences de l'information émergent des questions bien plus fondamentales encore quant à une réification de l'Homme (Le Breton, 2007, p. 17), ou pire encore, l'avènement d'un « forme laïcisée du destin » (Le Breton, 2007, p. 20). Non seulement cela malmène l'idée même du consentement et place le patient dans une posture de soumission à son destin génétique, mais on connaît les risques d'une classification des personnes, encore plus lorsque cette classification repose sur la génétique¹⁴ (cf. aussi Weil-Dubuc, 2014).

Une médecine participative ou décourageante ?

Enfin, la médecine personnalisée serait aussi participative, au sens où le patient deviendrait acteur de sa propre santé. Or, la loi du 4 mars 2002, dite « Kouchner », avait déjà consacré le patient comme co-décisionnaire avec le praticien : « toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et préconisation qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé » (CSP, art. L. 1111-4). Rien de nouveau donc, si ce n'est que la médecine prédictive, si elle doit à terme s'exercer sous une forme déshumanisée, risque d'avoir un effet inverse à celui de la participation : celui d'une démotivation, d'une prostration du patient face à ce qui lui apparaîtra, en l'absence de prise en charge psychologique, comme un déterminisme génétique fatal.

Dans ces conditions interviennent d'autres questions juridiques : selon le code de déontologie médicale, un professionnel de santé « tient compte de la personnalité du patient » (art. R. 4127-35) lorsqu'il l'informe de son état, ce qui peut aller jusqu'à lui taire la gravité de son

¹⁴ CCNE, avis n° 95 (1995) : Problèmes éthiques posés par des démarches de prédiction fondées sur la détection de troubles précoces du comportement chez l'enfant : « L'histoire des sciences nous révèle la vanité de tenter de réduire à tel ou tel critère la détermination de l'avenir d'une personne ».

état lorsque l'informer l'exposerait à un risque plus élevé encore. Lorsqu'une analyse d'ADN révèle un gène anormal à l'origine d'affections graves, faut-il en informer le patient lorsque ce gène ne s'est pas encore exprimé et qu'il ne s'exprimera peut-être jamais ?

En somme, le progrès de la médecine personnalisée est certes formidable, mais le sens premier de ce qualificatif est « redoutable ». Redoutable sur le plan juridique au moins, tant cette médecine remet en cause les concepts établis dans la jurisprudence et les textes depuis au moins un siècle et demi. Il faut alors en venir aux incidences sur des régimes juridiques également établis depuis parfois plus d'un siècle, et qui devront être réformés, quand ils ne l'ont pas déjà été.

Des régimes juridiques à adapter

Le législateur a déjà réformé certains textes pour tenir compte des risques liés à la médecine prédictive (A). Mais d'autres questions se posent, qui nécessiteront tôt ou tard de revoir certains textes déjà modifiés (B), ou de toutes nouvelles lois (C).

Les régimes juridiques déjà modifiés

La démocratisation de certaines pratiques de médecine personnalisée a déjà poussé le législateur à poser des limites. Il en va ainsi d'abord en droit des assurances.

• Médecine personnalisée et droit des assurances

Selon François Ewald :

[...] l'assurance n'est pas à l'origine de la révolution génétique, et (...) si aujourd'hui, elle est concernée par cette question, c'est moins parce qu'elle serait demanderesse d'informations que par les conséquences politiques et sociales que l'on suppose de développements envisagés de la génétique (Ewald, 1999, p. 539).

Cette réflexion vaut pour tous les domaines du droit affectés par la génétique. Mais, en droit des assurances plus particulièrement, la génétique permet d'affiner à l'infini le calcul actuariaire, tant il existe une « proximité épistémologique » (Ewald, 1999, p. 535) entre médecine génétique et actuariat.

Or, le contrat d'assurance est actuellement un contrat d'adhésion, c'est-à-dire un contrat type, adapté à une catégorie d'assurés, selon différents critères plus ou moins globaux. Si un des assurés vient à présenter plus de sinistres que les autres, l'assureur couvre ce manque à gagner grâce aux autres assurés qui maintiennent ainsi l'équilibre financier du système. Le système se fonde donc sur une solidarité au sein d'un groupe d'assurés.

Si l'assurabilité d'une personne devait se baser sur son génome, le secteur évoluerait vers des contrats individualisés, au cas par cas. Cette évolution est déjà nette en matière d'assurance-crédit ou d'assurance-décès, avec des contrats fondés sur des questionnaires et examens médicaux, donnant lieu à des exclusions « sur mesures », par exemple liées au développement de certaines affections déjà présentes chez l'assuré (ex. les affections hépatiques). D'où la difficulté de s'assurer pour les personnes en rémission d'un cancer.

Dès lors, deux problèmes se posent, depuis longtemps pointés (Moatti *et al.*, 1995, p. 89). Le premier est celui de l'éviction des personnes porteuses d'un génotype à risque. Ce risque a été le premier perçu et traité juridiquement. Le Conseil de l'Europe, dans une recommandation de 2016¹⁵, a posé un « principe 4 » selon lequel les « tests génétiques ne doivent pas être effectués à des fins d'assurance ». Mais si des données génétiques existent déjà (par exemple dans le cas de tests prénataux), alors le Comité des ministres est plus conciliant : « les données prédictives existantes résultant de tests génétiques ne devraient pas être traitées à des fins d'assurance, sauf si cela est spécifiquement autorisé par la loi ». Le Comité des ministres du Conseil de l'Europe appelle toutefois au respect d'un principe de proportionnalité entre la nature du risque et la réaction de l'assureur, ce qui reste assez vague.

Le second problème en droit des assurances est celui d'un effet dit de « sélection adverse »¹⁶, ou « antisélection » : les personnes

¹⁵ 26 octobre 2016, n° CM/Rec(2016)8 du Comité des ministres, sur le traitement des données à caractère personnel à des fins d'assurance, y compris résultant de tests génétiques.

¹⁶ Pour une explication accessible de ce phénomène économique et de ses incidences sur l'équilibre de l'assurance santé (Couffignal, 2000, p. 101 *sq.*).

porteuses d'un génotype sain ou reconnu comme tel auront tendance à fuir tout système d'assurance collective ou solidaire, pour ne pas avoir à supporter la mutualisation des risques avec des personnes au génotype plus défavorable (Kahn, 2000). La conséquence est bien sûr de nature économique, avec le risque pour un assureur de rassembler les seuls clients à risques, ce qui le conduirait à augmenter toujours plus ses tarifs, et donc à éloigner encore plus les porteurs de génome supposé sain. Cela aboutirait à terme à la remise en cause du modèle actuariel fondé sur une mutualisation des risques (Mauron, 1996, p. 308), et à la disparition de pans entiers de l'assurance (Chiappori, 2015, p. 78). L'enjeu est aussi juridique : si le pouvoir politique entend maintenir un système d'assurance universelle ou au moins solidaire, la loi devra forcer les personnes à faible risque à y adhérer et à y rester.

- Médecine personnalisée et droit pénal

Le droit pénal envisage déjà les deux excès pouvant découler de l'exercice de la médecine génétique, à savoir d'abord les discriminations en raison des caractéristiques génétiques d'une personne. L'article 225-1 du Code pénal pose le principe selon lequel :

[...] Constitue une discrimination toute distinction opérée entre les personnes physiques sur le fondement de leur origine, de leur sexe, de leur situation de famille, de leur grossesse, de leur apparence physique, de la particulière vulnérabilité résultant de leur situation économique, apparente ou connue de son auteur, de leur patronyme, de leur lieu de résidence, de leur état de santé, de leur perte d'autonomie, de leur handicap, de leurs caractéristiques génétiques, de leurs mœurs, de leur orientation sexuelle, de leur identité de genre, de leur âge, de leurs opinions politiques, de leurs activités syndicales, de leur capacité à s'exprimer dans une langue autre que le français, de leur appartenance ou de leur non-appartenance, vraie ou supposée, à une ethnie, une Nation, une prétendue race ou une religion déterminée.

L'autre excès possible est un dévoiement : l'eugénisme. L'article 3 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne du 7 décembre 2000 (art. 3) interdit les « pratiques eugéniques, notamment celles qui ont pour but la sélection des personnes ». L'article 16-4 du Code civil, les articles 214-1, 214-2 et 511-1 du Code pénal reprennent cette interdiction en l'assortissant

de peines de prison et de fortes amendes¹⁷. C'est toute l'ambivalence de la médecine génétique :

[Elle] est devenue à la fois la science de tous les dangers (manipulation de l'humain, eugénisme...) et celle de tous les espoirs (diminuer le fardeau des maladies et handicaps d'origine génétique)¹⁸.

Ce n'est pas nouveau. Mais avec le séquençage à haut débit rendu possible pour un coût toujours moins élevé¹⁹, le risque est de :

[...] passer d'une génétique dont l'objet central était d'expliquer la maladie, à une génétique dont l'objectif principal deviendrait la prédiction de cette maladie, avec le risque d'atteinte à la liberté que cela comporte dans un objectif de santé publique possiblement interventionniste²⁰.

Les régimes juridiques partiellement modifiés

• Médecine personnalisée et droit du travail

Les tentatives d'identification des différentes vulnérabilités des travailleurs du fait de leur exposition à certains agents ne sont pas nouvelles (Douay, 2003, p. 236). Appliquée à la médecine prédictive, cette logique tend en principe à accroître la protection des travailleurs contre tout accident ou maladie professionnelle, par des tests prédictifs ainsi que par une surveillance constante de

¹⁷ Code pénal, art. 214-1 : « Le fait de mettre en œuvre une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est puni de trente ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 € d'amende » ; Code pénal, art. 214-2 : « Le fait de procéder à une intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée est puni de trente ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 € d'amende » ; Code pénal, art. 511-1 : « Est puni de dix ans d'emprisonnement et de 150 000 € d'amende le fait de se prêter à un prélèvement de cellules ou de gamètes, dans le but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne, vivante ou décédée ».

¹⁸ CCNE, avis n° 124 du 21 janvier 2016, Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit.

¹⁹ Il s'agit du balayage d'un génome entier ou à une vaste échelle non ciblée, alors que jusqu'en 2008, pour des raisons de coût, le séquençage se limitait à quelques gènes ciblés en fonction de chaque patient et de ses antécédents.

²⁰ CCNE, avis n° 124, *op. cit.*

l'évolution génétique des intéressés, dont certains gènes porteurs de maladies peuvent être amenés à s'exprimer s'ils sont exposés à un environnement déclencheur.

Le législateur a toutefois dû intervenir à deux stades. Celui d'abord de l'embauche. La génétique va-t-elle justifier l'exclusion préventive de certaines personnes sur certains postes ? Cette question est nouvelle : avec la médecine génétique, l'incompatibilité entre une personne et un poste de travail se révèle le plus souvent quand cette personne est en poste. La conséquence est que la charge du risque au travail, c'est-à-dire la charge d'une inaptitude survenant à l'occasion des prises de fonctions, est supportée par les employeurs de façon collective, et cela depuis la fin du XIX^e siècle. Avec le développement des connaissances génétiques, cette charge pourrait bien se reporter en amont sur l'individu, déclaré inapte par anticipation (Guay, Knoppers & Panisset, 1992, p. 298 ; Douay, 2003, p. 241). Or, la législation sociale actuelle envisage l'inaptitude, quelle que soit sa cause, survenant en cours d'exécution d'un contrat de travail²¹. C'est toute la notion juridique d'aptitude au travail qui est alors bousculée.

La loi n'envisage pas actuellement l'inaptitude par anticipation à un emploi, du moins pas de façon aussi généralisée. Un handicap reconnu constitue en soi une inaptitude à certains postes non aménageables et l'anticipation tient alors de la certitude médicale, du factuel ; il s'agit d'une inaptitude autorisant des différences « objectives, nécessaires et appropriées »²² de traitement. Mais comment envisager une inaptitude probable, fondée sur un facteur de risque génétique, en somme une présomption ? La difficulté tient à la confrontation de deux objectifs contradictoires : écarter le risque de discrimination, lequel fait déjà l'objet de directives européennes (Brun, 1997, p. 8), tout en permettant à l'employeur de respecter une de ses principales obligations à l'égard de son employé, qui est celle de ne pas le mettre en danger. Or, il y aurait inévitablement danger si une personne était recrutée sur un poste incompatible avec ses caractéristiques génétiques.

²¹ Code du travail, art. L. 122-2 *sq.*, L. 4624-4 *sq.*

²² Code du travail, art. L. 1133-3.

Si les textes ont été modifiés, ils ne répondent encore que partiellement à ces problématiques. Ainsi, l'article L. 1132-1 du Code du travail interdit d'écarter d'une procédure de recrutement toute personne « en raison de ses caractéristiques génétiques »²³ ou « en raison de son état de santé ». Ce texte est venu transposer deux directives européennes²⁴. Faute de pouvoir être plus précis, le législateur avance vers des valeurs d'exposition à respecter²⁵, moyen terme entre exclusion de principe des personnes à risque et prise de risque inconsidérée. Cela relève d'une logique de précaution qui a l'avantage de ne pas déresponsabiliser l'employeur, seul détenteur des informations et des moyens propres à protéger ses employés. C'est déjà dans ce sens qu'allait la Cour de cassation, en condamnant les employeurs dans l'affaire de l'amiante, les astreignant à une obligation de sécurité de résultat²⁶.

Le second stade auquel le législateur devra intervenir est celui du traitement réservé aux agents déjà en poste : sera-t-il possible de les écarter en fonction de leurs caractéristiques génétiques ? Cela supposerait d'organiser une surveillance médicale spécifique, sachant que le dépistage est un acte médical qui suppose le consentement de l'intéressé. Les enjeux sont là encore majeurs : le risque est d'inverser la logique du droit du travail en matière sanitaire : selon les articles L. 4121-1 et L. 4121-2 du Code du travail, c'est l'employeur qui prend les « mesures nécessaires » pour adapter le lieu de travail aux exigences de prévention des maladies et accidents. Si l'on fait prévaloir les avancées médicales, c'est le profil génétique qui déterminera la répartition des fonctions dans une entreprise, avec toutes les atteintes à la vie privée que

²³ Ajouté en 2002 (L. 2002-303 du 4 mars 2002).

²⁴ Directive 2000/78/CE du Conseil du 27 novembre 2000 portant création d'un cadre général en faveur de l'égalité de traitement en matière d'emploi et de travail, et Directive 2002/73/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 septembre 2002 modifiant la directive 76/207/CEE du Conseil relative à la mise en œuvre du principe de l'égalité de traitement entre hommes et femmes en ce qui concerne l'accès à l'emploi, à la formation et à la promotion professionnelles, et les conditions de travail.

²⁵ Code du travail, art. L. 4411-1 *sq.*

²⁶ Cour de cassation, chambre sociale (Cass. soc.), 28 février 2002, Société Eternit industries c/ Marie-Louise X et Commune de Valenciennes.

cette nouvelle logique suppose, à travers l'obligation de recourir à des tests génétiques. En outre, l'accident ou la maladie professionnelle ne seraient plus imputables au travail, mais au patrimoine génétique du travailleur, considéré comme une prédisposition exonératoire (dans ce sens, Douay, 2003, p. 256). Ainsi la génétique aboutit-elle à brouiller la distinction entre maladie professionnelle (prise en charge financièrement par les employeurs) et maladie non professionnelle (reposant sur le régime général). Si le choix est fait de maintenir la logique initiale du droit du travail et de la protection sociale, le législateur devra poser des présomptions légales, assises ou non sur des indices d'exposition, avec le risque de briser l'équilibre financier de la branche « accidents du travail » de la sécurité sociale.

Les régimes juridiques à faire évoluer

Ce titre conclusif n'a pas vocation à envisager toutes les branches du droit affectées par la médecine personnalisée, tant il existe d'incidences soupçonnées et insoupçonnées. La législation qui devra certainement évoluer au plus vite est celle qui traite de la consommation. En vertu de l'article L. 111-1 du Code de la consommation, tout professionnel doit, avant de conclure une vente avec un non-professionnel, communiquer à ce dernier, « de manière lisible et compréhensible », une information sur « les caractéristiques essentielles du bien ou du service ». Faudra-t-il adapter ce devoir d'information à d'éventuelles incompatibilités génétiques ? Et comment le vendeur devrait-il lui-même en être informé au besoin ?

L'hypothèse n'est pas que théorique : l'article R. 412-12 du même code²⁷ pose déjà la règle selon laquelle :

[...] l'utilisation dans la fabrication ou la préparation d'une denrée alimentaire de tout ingrédient ou auxiliaire technologique ou dérivé d'une substance ou d'un produit énuméré à l'annexe II du règlement (UE) n°1169/2011 modifié du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires provoquant des allergies ou des intolérances, et encore présent dans le produit fini même sous une forme modifiée, est portée à la connaissance du consommateur final et des établissements de restauration.

²⁷ Créé par décret n° 2016-884 du 29 juin 2016.

Cette règle d'origine européenne pourrait être étendue à toute chose ou service en vente, susceptible d'avoir des « contre-indications génétiques ».

Dès lors, quelle peut être l'étendue de ce devoir d'information face à une infinie variété d'affections possibles, et quelle peut être la responsabilité du vendeur en cas d'expression d'un gène qui serait resté en sommeil sans son produit ? Faudra-t-il imaginer, à l'instar des notices de médicaments, une liste interminable d'effets possibles ?

La médecine personnalisée se présente ici comme un exemple parfait du droit à la poursuite de la science...

Références bibliographiques

- AWALD F., 1999. « Génétique et assurance », *Revue générale du droit des assurances*, p. 539.
- BRUN T., 1997. « Vers une sélection génétique des salariés ? », *Politis*, p. 8.
- CHIAPPORI P.-A., 2015. *Risque et assurance*, Paris, Flammarion.
- COUFFINHAL A., 2000. « De l'antisélection à la sélection en assurance santé : pour un changement de perspective », *Économie & prévision*, 142 (1), p. 101-121.
- DETRAZ S., 2008. *Le Vol du contenu informationnel de fichiers informatiques*, Paris, Éd. Dalloz.
- DEVEZE J., 1985. « Le Vol de "biens informatiques" », *La Semaine juridique – Édition générale*, 44.
- DOUAY S., 2003. « Tests génétiques en entreprise. Une irruption à contre-courant de la législation sociale », *Revue internationale de droit économique*, 2, p. 233-272.
- HERVE C. & M. STANTON-JEAN, 2014. *Les Nouveaux Paradigmes de la médecine personnalisée ou médecine de précision*, Paris, Éd. Dalloz.
- LE BRETON D., 2007. « Le gène comme patient : une médecine sans sujet », *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem*, 1, p. 15-31.
- MAURON A., 1996. « Médecine prédictive et destinées individuelles : la tension entre équité actuarielle et justice sociale », *Journal international de bioéthique*, 7 (4), p. 304-310.
- MOATTI J.-P., JULLIAN-REYNIER C. et al., 1995. « Médecine prédictive : une nécessaire prudence », *Biofutur*, 146, p. 89-91.
- Traité de droit pénal et de criminologie*, 1970, Paris, Éd. Dalloz.
- WEIL-DUBUC P.-L., 2014. « "Dépasser l'incertitude". Le pari hasardeux de la médecine prédictive », *Esprit*, 7, p. 20-29.

Médecine prédictive et droit pénal¹

Carole GIRAULT

Sans s'intéresser expressément à la médecine prédictive, le Code pénal contient plusieurs dispositions susceptibles d'interférer son développement de celle-ci. Le génome humain, sur lequel cette nouvelle médecine propose d'intervenir pour retarder ou éviter l'apparition de maladies héréditaires, fait en effet l'objet d'une protection particulière, et ce à un double niveau. L'information génétique est, en premier lieu, une donnée personnelle, qui révèle la singularité de chaque personne et fait, à ce titre, partie de son identité². Pour le juriste, il s'agit alors de garantir le droit à la vie privée de la personne, notamment en assurant la confidentialité d'une information qui la concerne tout autant que sa parentèle³, et d'interdire toute discrimination en raison de ses caractéristiques génétiques. Mais, au-delà de la protection de la personne et de ce qui fait sa différence, le droit pénal se réfère également à un patrimoine génétique commun, le génome permettant d'affirmer le rattachement de chacun à la « famille » ou à l'« espèce » humaine (Delmas-Marty, 2012, p. 495 ; Seuvic, 1999, p. 339 ; Bioy, 2006, p. 101). Issu de la loi du 29 juillet 1994, l'article 16-4 du Code civil impose ainsi un principe général de protection de l'intégrité de l'espèce humaine, principe au nom duquel doivent être prohibés les pratiques eugéniques, le clonage reproductif et la thérapie génique germinale. L'effectivité de ces interdictions laisse toutefois à désirer, tant les incriminations

¹ Le texte de cette intervention a été actualisé en mars 2018.

² En ce sens, Cour européenne des droits de l'homme (CEDH), Grande Chambre, 4 décembre 2008, S. et MARPER c/ Royaume-Uni, n° 3062/04.

³ L'information génétique est une information médicale « à caractère familial », cf. art. L. 1131-1-2 du Code de la santé publique (CSP).

contenues dans le Code pénal sont vagues ou imprécises. Les enjeux de la médecine prédictive en termes de protection de la personne ayant déjà été développés dans l'intervention du Professeur Markus, je limiterai ma contribution à cet aspect du sujet afin de mettre en exergue l'ambiguïté de la réponse pénale en matière d'eugénisme ou de thérapie génique germinale.

L'eugénisme : deux poids... deux mesures !

Constitutif d'un crime qui expose ses auteurs à trente ans de réclusion criminelle, voire à la réclusion criminelle à perpétuité lorsqu'il est commis en bande organisée, l'eugénisme n'est pas défini par la loi qui se contente d'incriminer « le fait de mettre en œuvre une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes »⁴. La notion d'organisation semble impliquer un plan prémédité de sélection des personnes, plan à dimension collective, ce qui exclut du champ de la répression les pratiques eugéniques dites individuelles (Chadelat, 1999, p. 11). Est ainsi interdite la mise en place d'une politique de santé publique qui imposerait, à grande échelle, une sélection de certaines catégories de personnes. À l'inverse, les pratiques de sélection mises en œuvre à titre individuel bénéficient d'une autorisation de la loi, le Conseil constitutionnel ayant, par ailleurs, refusé de reconnaître la valeur constitutionnelle du principe de protection du patrimoine génétique de l'humanité⁵. Le législateur encadre ainsi le diagnostic prénatal qui peut déboucher sur une interruption médicale de grossesse lorsque le fœtus est atteint d'une maladie d'une particulière gravité⁶ et autorise le diagnostic préimplantatoire lorsqu'une anomalie responsable d'une maladie gravement invalidante et mettant prématurément en jeu le pronostic vital a été détectée chez l'un des parents⁷. Le double diagnostic pré-implantatoire (DPI), autorisé depuis la loi du

⁴ Art. 214-1 du Code pénal (CP).

⁵ Conseil constitutionnel, 27 juillet 1994, décision n° 94-343/344, considérant 11.

⁶ Art. L. 2131-1 CSP.

⁷ Art. L. 2131-4 CSP.

6 août 2004⁸, illustre ce qui relève d'un eugénisme successivement négatif (élimination de l'embryon souffrant de l'anomalie génétique recherchée) puis positif (implantation de l'embryon biologiquement compatible avec un premier enfant malade). Afin d'éviter toute grossesse, la loi du 4 juillet 2001 encadre, quant à elle, la stérilisation définitive des personnes dont l'altération des facultés mentales constitue un handicap ayant justifié leur placement sous un régime de protection⁹.

Au regard de ce qui précède, et si l'on veut bien admettre que le cumul de décisions individuelles n'aboutit pas à une forme d'eugénisme collectif (Mathieu, 1999)¹⁰, l'élargissement des diagnostics préimplantatoires ou prénataux pourrait être envisagé au cours de la prochaine révision des lois de bioéthique. Par l'effet de l'autorisation de la loi, il pourrait être juridiquement possible de proposer le séquençage de l'ensemble du génome humain, soit à partir d'une prise de sang maternel, soit dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire pour rechercher des polymorphismes associés à des maladies pluri-factorielles. Plus en amont, il pourrait probablement être proposé aux futurs parents des tests de dépistage préconceptionnel pour éviter la transmission de maladies graves susceptibles de déboucher, par la suite, sur une interruption médicale de grossesse¹¹. Dans toutes ces hypothèses, la prise de décision devra cependant relever d'un choix individuel.

Mais l'essor considérable des biotechnologies au cours de cette dernière décennie renouvelle la question éthique dans la mesure où il est aujourd'hui scientifiquement envisageable d'intervenir directement

⁸ Art. L. 2131-4-1 (CSP).

⁹ Art. L. 2123-1 *sq.* (CSP).

¹⁰ Voir B. Mathieu qui se demande si « la multiplication et la banalisation de l'eugénisme individuel n'aboutissent pas forcément à un eugénisme collectif ? » (p. 181).

¹¹ Voir l'avis n° 124 du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), « Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit », 21 janvier 2016, où le CCNE indique que « la question n'est pas de savoir si le diagnostic préconceptionnel se fera en France mais de savoir quand, pour quelles maladies, quel pronostic, quel traitement, sur quelles populations ? ».

sur le génome de l'embryon pour éradiquer les maladies les plus graves, y compris pour sa descendance. Il ne s'agit plus alors de sélectionner des embryons, mais d'intervenir sur leur génome pour modifier, à terme, le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Or, que ce soit au niveau international ou interne, il n'existe pas de réponse claire à ce sujet, l'interdiction de la thérapie génique germinale devant être précisée.

La thérapie génique germinale : Non, mais...

Ratifiée par la France en 2011, la Convention du Conseil de l'Europe sur les droits de l'Homme et la biomédecine, dite « Convention d'Oviedo », indique en son article 13 :

[...] une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.

Ce texte interdit les modifications de la lignée germinale de l'Homme tout en laissant la porte ouverte à la recherche fondamentale qui se trouve, *a contrario*, autorisée. Telle semble être également la position du législateur français qui interdit, à l'article 16-4 du Code civil, d'apporter « des transformations aux caractéristiques génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne » tout en réservant le cas « des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques ». Deux remarques s'imposent, la première concernant les applications cliniques de la thérapie génique germinale, la seconde relative à la recherche susceptible d'être menée en ce domaine. L'utilisation des biotechnologies de modification ciblée du génome à visée reproductive se trouve interdite par le Code civil sans pour autant constituer une infraction pénale : aussi curieux que cela puisse paraître, aucune pénalité n'a effectivement été prévue, par quel texte que ce soit, pour ériger la thérapie génique en infraction ! Seule la qualification d'eugénisme pourrait être invoquée mais l'ambiguïté de cette incrimination constitue, semble-t-il, un obstacle à l'application effective de la loi. Les conséquences des modifications ciblées sur les générations futures permettent-elles de passer d'un eugénisme

individuel, légalement toléré, à un eugénisme collectif, interdit mais non défini ? *A priori* la modification ciblée du génome sur des cellules germinales « tend à l'organisation de la sélection des personnes », ainsi que le requiert l'article 214-1 du Code pénal. Pour autant, l'application de ce texte pourrait bien dépasser les prévisions de la loi, le législateur n'ayant pas réellement cerné les enjeux éthiques de ce nouveau débat.

Un reproche du même ordre peut être fait à propos de la recherche fondamentale, l'autorisation de principe formulée à l'article 16-4 du Code civil se heurtant alors à l'interdiction de créer des embryons transgéniques introduite par la loi du 7 juillet 2011 à l'article 2151-2 du Code de la santé publique. Le paradoxe apparent entre ces deux textes doit cependant être relativisé pour deux raisons. Là encore, l'interdit n'est assorti d'aucune pénalité, de telle sorte qu'il n'existe pas d'infraction sanctionnant expressément la création d'embryon transgénique. Cet oubli est cependant salvateur, nul ne sachant ce qu'il faut entendre par « création » d'embryon transgénique. Soit le législateur a entendu s'opposer à la conception *in vitro* ou à la constitution par clonage d'embryons humains et ce délit est déjà sanctionné d'une façon générale par les articles 511-17 et 511-18 du Code pénal d'une peine de sept ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende, peu importe que les auteurs aient agi à des fins industrielles, commerciales ou à des fins de recherche. Soit, le législateur a souhaité empêcher que des modifications génétiques soient apportées à des embryons préexistants, déjà utilisés pour la recherche, et l'article L. 2151-2, non assorti de sanction pénale, est un vœu pieux. À l'heure actuelle, seule l'Agence de biomédecine, chargée de délivrer les autorisations de recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires, s'interroge sur l'interdiction de créer des embryons transgéniques telle qu'elle est formulée par l'article L. 2151-2 du Code de la santé publique et conclut, dans un rapport publié en janvier 2018¹² :

¹² *Rapport sur l'application de la loi de bioéthique*, Agence de biomédecine, janvier 2018, p. 57. Sans s'interroger sur l'interprétation de l'article L. 2151-2 (CSP), l'Académie nationale de médecine française propose d'adapter les textes nécessaires au développement des recherches utilisant les technologies permettant la modification ciblée du génome, y compris sur les cellules

[...] qu'il conviendrait, pour des raisons tant éthiques que de sécurité juridique, de clarifier ce que recouvrent ces notions et ce que le législateur entend prohiber.

Les autres instituts, comités ou organismes également consultés dans la perspective de la révision des lois de bioéthique s'en tiennent à des développements plus généraux et se rejoignent pour prôner le maintien de l'interdit de toute modification du génome nucléaire à visée reproductive (dont nous avons vu qu'il n'est pas expressément sanctionné)¹³ tout en s'opposant à un moratoire, pourtant souhaité par l'UNESCO¹⁴, sur la recherche fondamentale. C'est ainsi « sans cultiver le paradoxe » que le Rapport parlementaire sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche déposé en avril 2017 propose « de défendre la poursuite de la

germinales et l'embryon humain, concernant en particulier l'interdiction de créer des embryons transgéniques, *Rapport sur les modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humain*, 12 avril 2016.

¹³ L'INSERM se distingue en suggérant, dès à présent, « d'adapter l'interdiction de toute application clinique comportant des modifications génétiques sur la lignée germinale, au cas par cas, pour un nombre réduit de maladies génétiques, par exemple pour la maladie de Huntington », Déclaration d'experts européens et français du Comité d'éthique de l'INSERM : « Promouvoir la recherche responsable avec les technologies de modification ciblée du génome : une perspective européenne », novembre 2016. Plus prudent, le Rapport de l'OPECST recommande « de réexaminer l'article 13 de la Convention d'Oviedo quand les technologies seront suffisamment mûres et que les recherches sur la modification des cellules germinales en laboratoire auront fait leurs preuves. Les essais thérapeutiques devront alors être examinés au cas par cas, afin de soigner une maladie héréditaire incurable », Rapport d'information n° 507 fait au nom de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques sur *Les Enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche*, présenté par LE DEAULT J.-Y. et PROCACCIA C., 14 avril 2017, T. 1, Recommandation n° 3, p. 103.

¹⁴ Le Comité international de bioéthique de l'UNESCO s'est prononcé en faveur d'un moratoire sur les techniques de modification de l'ADN des embryons humains et des cellules reproductrices humaines en octobre 2015.

recherche fondamentale pour, justement, se rendre compte des difficultés et des limites à ne pas franchir »¹⁵...

Par les nouvelles interrogations qu'elle suscite, la médecine prédictive, qui dispose désormais des biotechnologies les plus avancées, susceptibles d'avoir des répercussions irréversibles sur les générations futures, place l'espèce humaine à un tournant de son évolution. Une meilleure information de la société civile semble dès lors indispensable pour faire émerger les choix éthiques qu'une telle évolution implique. Les États généraux de la bioéthique qui se tiendront jusqu'en juillet 2018 auront probablement le mérite de faire avancer la réflexion, offrant au législateur l'occasion de préciser des réponses encore trop ambiguës...

Références bibliographiques

- BIOY X., 2006. « Les crimes contre l'espèce humaine. Ou de la réintroduction en droit d'une espèce de référent naturel », in S. HENNETTE-VAUCHEZ (dir.), *Bioéthique, biodroit, biopolitique*, LGDJ, coll. « Droit et société », 43.
- CHADELAT C., 1999. « Les enjeux d'une révision législative », in B. FEUILLET LE-MINTIER (dir.), *Les Lois « bioéthique » à l'épreuve des faits : réalités et perspectives*, Paris, Presses universitaires de France, coll. « Droit et justice ».
- DELMAS-MARTY M., 2012. « Humanité, espèce humaine et droit pénal », *Revue de science criminelle et de droit pénal comparé*, p. 495-504.
- MATHIEU B., 1999. « Tests et empreintes génétiques, Débats », in B. FEUILLET LE-MINTIER (dir.), *Les Lois « bioéthique » à l'épreuve des faits*, actes du colloque pluridisciplinaire des 12 et 13 novembre 1998, Paris, Presses universitaires de France, coll. « Droit et justice ».
- SEUVIC J.-F., 1999. « Variations sur l'humain comme valeur pénalement protégée », in P. PEDROT (dir.), *Éthique, droit et dignité de la personne, Mélanges Christian Bolze*, Economica, p. 339-386.

¹⁵ Rapp. préc., p. 86. Dans le même sens, voir le Rapport de l'Académie nationale de médecine, *op. cit.*, selon lequel « l'absence d'application clinique ne doit pas empêcher les recherches fondamentales et précliniques, y compris sur les cellules germinales et les embryons humains ».

Les conséquences économiques de la biologie prédictive*

Stefano BOSI & Thai HA-HUY

La biologie prédictive consiste à identifier les gènes ou les biomarqueurs¹ responsables de certaines maladies chez les organismes vivants. Le colloque PREDICT² ainsi que le projet 1HEALTH³ abordent la question des recherches en santé des hommes, des animaux et des plantes dans une perspective de santé globale.

Dans cette note, on considère certains effets économiques de la médecine et de la biologie prédictive avec un focus sur l'accumulation de capital humain et l'assurance.

On distingue traditionnellement les maladies monogéniques (dont un seul gène est responsable) des maladies polygéniques (dont le concours de plusieurs gènes est responsable). Le séquençage des génomes et l'analyse des données de génomique ont démultiplié notre capacité d'identifier des gènes, marqueurs génétiques et biomarqueurs liés à des dysfonctionnements physiologiques ou des pathologies. Toutefois, l'expression des gènes dépend aussi des conditions environnementales. On assiste maintenant au développement de deux champs à fort potentiel de recherche : l'épigénétique et la nutriginomique. Il s'agit respectivement de l'étude des modifications d'expression du génome sans modification du patrimoine génétique et de l'impact du microbiote intestinal sur la digestion, le système

* Les auteurs remercient Sandrine Dutemps et Claire Rogel-Gaillard pour leurs remarques constructives.

¹ Molécules biologiques présentes dans les liquides corporels et les tissus.

² Colloque autour des questions socio-économiques posées par la biologie prédictive organisé en 2017 par la Maison de Sciences de l'Homme Paris-Saclay.

³ Domaine d'Intérêt Majeur (DIM) financé par la Région Île-de-France.

immunitaire ou, encore, d'autres fonctions. La réduction des coûts de séquençage permet aujourd'hui d'identifier et quantifier exhaustivement les microbes présents dans le système digestif. On sait par exemple que le microbiote joue un rôle dans l'obésité chez l'Homme. La compréhension de ces cofacteurs permet de réviser les probabilités associées à chaque maladie selon la règle de Bayes. Ces nouvelles connaissances offrent des opportunités pour améliorer les outils de prédiction, prévention et diagnostic.

Les enjeux économiques de la biologie prédictive n'échappent à personne. Les bénéfices peuvent dépasser les coûts de l'information génétique et inciter à une prise de conscience. Les stratégies de dépistage et de prévention dépendent de l'efficacité des biomarqueurs. Des nouveaux médicaments taillés sur mesure voient le jour (médecine de précision). La révision bayésienne des probabilités de maladie et de mort suite à un supplément d'information génétique affecte la valeur du vivant. De l'information, il faut considérer les implications dynamiques (épargne et lissage de la consommation entre périodes) et stochastiques (mutualisation du risque et lissage entre états de la nature). L'information génétique impacte les choix d'investissement en capital humain (éducation et santé) ainsi que l'offre et les primes d'assurance.

Les recherches actuelles visent à associer plus finement les caractères (phénotype) au génotype sous-jacent. Aujourd'hui, il est question de phénotypage (et génotypage) haut débit. Il s'agit d'un enjeu de taille en médecine comme en agronomie. En ce qui concerne l'élevage, on souhaite comprendre les relations entre le génotype et le phénotype des animaux selon l'environnement, et identifier des leviers d'action pour promouvoir des systèmes durables, dans un contexte de transition écologique. Afin de peaufiner l'inférence génotype/phénotype, il s'agit par ailleurs d'appréhender le métabolisme des animaux dans sa globalité à travers la métabolomique. Le phénotypage permettra aussi de prédire la valeur d'un animal plus tôt au cours de sa vie à travers un choix restreint et pertinent de paramètres significatifs.

Au-delà d'un certain positivisme triomphant, il ne faut pas ignorer les effets paradoxaux de la biologie prédictive. Le partage de l'information peut conduire au sous-investissement en capital

humain, voire à la défaillance du marché de l'assurance. En théorie de la décision, le droit de ne pas savoir peut affecter les choix individuels. La décision de se marier ou avoir des enfants dépend des risques génétiques. L'espérance de vie affecte les choix d'éducation et de santé et en est affectée en retour.

Capital biologique

Combien un être vivant vaut-il ? Quel est son prix sur le marché ? Les animaux et les plantes sont assimilés à des objets et échangés sur le marché. Le prix à payer dépend du retour sur investissement en termes de productivité (c'est le cas d'une vache laitière) ou d'utilité marginale (c'est le cas d'un animal de compagnie). Dans un marché parfait sans bulles, à l'équilibre, le prix égalise la valeur escomptée des retours futurs. Si l'on pense la force travail comme facteur de production, on arrive à définir le prix d'un homme comme la valeur actuelle de ses revenus de travail. On appelle ce prix d'équilibre le capital humain. Par extension, on appellera capital biologique le prix d'équilibre d'un être vivant. Le capital humain pourrait ainsi s'interpréter comme un cas particulier de capital biologique.

Capital humain et médecine prédictive

Génome et biomarqueurs sont une forme d'information. Une information a une pertinence économique si elle affecte les prix et, par le jeu de marché, l'allocation des biens. L'information pertinente a un coût. Même si les données brutes sont gratuites, leur traitement coûte. L'arbitrage élémentaire en économie de l'information est celui entre le coût marginal de production de l'information pertinente et son prix de revente ou son prix fictif (utilité marginale). Comme définir une unité de mesure de l'information pose problème, la détermination de sa valeur au sein de la communauté des économistes fait débat.

L'information génétique coûte de moins en moins cher. La théorie standard considère un travailleur-consommateur qui maximise l'utilité de son cycle de vie sous une suite de contraintes budgétaires. Son revenu de capital dépend de l'épargne accumulée et du taux d'intérêt ; son revenu de travail, de son capital humain et des heures travaillées. Une partie du revenu est consommée, l'autre

épargnée. Une partie de son temps disponible est consacrée à l'investissement en capital humain (éducation et santé), l'autre, au travail. L'individu doit choisir aujourd'hui combien d'heures travailler, combien de temps consacrer à son éducation et à sa santé, combien consommer. Il est confronté à deux arbitrages : consommation-épargne, éducation (santé)-travail.

Qui est confronté à une faible espérance aura intérêt à consommer plus tôt. On investit plus en capital humain si l'horizon de vie est long. De plus, les dépenses de santé allongent la durée de vie ; les dépenses en éducation aussi, mais indirectement. Connaître son patrimoine génétique permet de mettre à jour les probabilités de survie et de mieux calculer son espérance de vie. Réviser les probabilités de transition change la maximisation de l'utilité espérée. Ces probabilités sont endogènes parce qu'elles dépendent de l'investissement en capital humain, et subjectives parce qu'elles dépendent de l'information disponible au sujet. Acheter de l'information génétique change les probabilités de transition, mais affecte aussi les investissements en capital humain. Une probabilité accrue de contracter une maladie incite l'individu à changer ses habitudes de consommation (aliments et drogues) et à consacrer plus de temps au sport. Des maladies comme les cardiopathies, les AVC, les cancers, le diabète, listées parmi les principales causes de mortalité selon l'OMS (2015), présentent parfois une prédisposition génétique.

Le capital humain est une pièce biface. Il s'interprète comme une accumulation d'investissements en éducation et santé, et comme valeur actuelle des revenus futurs de travail. La productivité du travail dépend du capital humain et égale le salaire à l'équilibre ; ainsi on peut démontrer que les deux définitions de capital humain sont équivalentes. Si la théorie du capital humain remonte à Smith (1776), elle a été popularisée par Becker (1964) et développée par Lucas (1988) dans le cadre des modèles de croissance économique.

Lucas (1988) considère un consommateur-travailleur à durée de vie infinie⁴ $\int_0^{\infty} e^{-\rho t} u(c(t)) dt$. L'agent tire une utilité u de sa consommation $c(t)$ à l'instant t . Il évalue cette utilité à l'instant 0 en appliquant un taux

⁴ Barro (1974) montre qu'un agent à durée de vie finie opère les mêmes choix d'une dynastie s'il est altruiste à l'égard des enfants.

d'escompte ρ . A chaque instant, il dispose d'une unité de temps et consacre une fraction z de ce temps à travailler et le reste du temps à étudier ou à soigner sa santé. La loi d'accumulation établit une proportionnalité entre le taux de croissance du capital humain et le temps consacré à cet investissement : $h'(t)/h(t) = B [1-z(t)]$. La production est proportionnelle à l'offre de travail $y(t) = Al(t)$ qui est le produit du temps passé au travail et sa productivité : $l(t) \equiv z(t)h(t)$. L'agent consomme le produit : $c(t) = y(t)$. Ces équations donnent la demande de consommation, l'offre de travail et l'accumulation optimale de capital humain au fil du temps : $(c(t), z(t), h(t))$.

Le modèle de Lucas (1988) est déterministe. Sa version stochastique consiste à maximiser un objectif $E [\int_0^\infty e^{-\rho t} u(c(t)) dt]$ qui résulte de l'introduction d'une mesure de probabilité intégrant les probabilités de survie. Un raccourci est représenté par le modèle de Blanchard (1985), où l'individu est confronté à une probabilité de mourir à chaque instant. Plus précisément, on suppose que la probabilité de rester encore en vie à l'âge t est donnée par $e^{-D(t)}$ avec $D(0) = 0$ et $\lim_{t \rightarrow \infty} [te^{-D(t)}] = 0^5$. Des tables de mortalité françaises, on sait que le risque de mortalité est très faible pendant l'enfance, puis augmente exponentiellement à partir de la trentaine (INED, 2015). En première approximation, on peut considérer $D(t)$ comme une fonction croissante et convexe. Dans le modèle de Blanchard, par simplicité, chaque personne meurt à chaque période (une unité de temps) avec une probabilité constante δ (selon un processus de Poisson). La fonction D devient ainsi linéaire : $D(t) = \delta t$. Blanchard réécrit l'objectif de la manière suivante :

$$\int_0^\infty e^{-(\delta+\rho)t} u(c(t)) dt$$

Ainsi, l'introduction d'une probabilité de mort revient à renforcer le taux d'escompte. Le taux d'escompte ρ est subjectif, il traduit l'impatience du consommateur. La probabilité de décès δ dépend de la prédisposition génétique et du comportement de l'individu. Connaître son génome permet de mettre à jour cette probabilité et de mieux optimiser la consommation tout au long de la vie.

5 $\lim_{t \rightarrow \infty} [te^{-D(t)}] = 0$ implique $\lim_{t \rightarrow \infty} D(t) = \infty$.

Plus en général, la fonction D pourrait dépendre explicitement du capital humain :

$$D = D(t, b(t))$$

avec⁶

$$D(0, b(0)) = 0 \text{ and } \lim_{t \rightarrow \infty} [te^{-D(t, b(t))}] = 0 \quad (1)$$

La fonction objectif deviendrait dans ce cas :

$$\int_0^{\infty} e^{-\rho t - D(t, b(t))} u(c(t)) dt$$

avec

$$\frac{\partial D}{\partial t} > 0, \frac{\partial D}{\partial b} < 0$$

Les tests génétiques permettent une révision bayésienne de la fonction D :

$$D(t, b) \rightarrow D'(t, b)$$

Ils sont souhaitables s'ils augmentent l'optimum. On fait l'hypothèse que le coût fixe initial du screening s réduit la dotation initiale de capital humain b_0 et on compare les deux programmes :

$$\text{Max} \int_0^{\infty} e^{-\rho t - D(t, b(t))} u(Az(t)b(t)) dt \text{ sous la contrainte } \frac{b'(t)}{b(t)} = B[1 - z(t)]$$

et les conditions alternatives

$$\begin{aligned} (1) \quad & b(0) = b_0 \\ (2) \quad & b(0) = b_0 - s \end{aligned}$$

⁶ $\lim_{t \rightarrow \infty} [te^{-D(t, b(t))}] = 0$ implique $\lim_{t \rightarrow \infty} D(t, b(t)) = \infty$.

avec pour solutions les trajectoires des variables de contrôle et d'état (1) $(\tilde{x}^*, h^*)$ et (2) $(\tilde{x}^*, h^*)'$ respectivement. Si

$$\int_0^\infty e^{-\varrho t - D'(t, h^*(t))} u(A_{\tilde{x}^*}'(t)h^*(t)) dt > \int_0^\infty e^{-\varrho t - D(t, h^*(t))} u(A_{\tilde{x}^*}(t)h^*(t)) dt$$

le test génétique est envisageable.

Dans le modèle à la Blanchard-Poisson, le test est réalisé si

$$\int_0^\infty e^{-(\varrho+\delta)t} u(A_{\tilde{x}^*}'(t)h^*(t)) dt > \int_0^\infty e^{-(\varrho+\delta)t} u(A_{\tilde{x}^*}(t)h^*(t)) dt$$

On remarque que ce modèle intègre les changements de comportement suite à une prise de conscience génétique. En effet, le risque accru de maladie implique normalement des plus grandes dépenses de santé (médicaments, sport, alimentation) : $h^* > h^*$. Plus précisément, il faudrait distinguer entre la possibilité de traiter la maladie génétique et l'impossibilité. Toutefois, le fait qu'un traitement spécifique ne soit pas disponible ne signifie pas que l'accumulation de capital humain ne soit pas perturbée par la mise à jour informationnelle : $D \rightarrow D'$.

Soit $N_0 \equiv N(0)$ la taille de la population initiale. Il n'y a pas de naissances et les individus sont identiques. On considère la trajectoire du capital humain $h = h(t)$ donnée. À la date t , le nombre de survivants est égal à $N(t) = N_0 e^{-D(t, h(t))}$. Le nombre de morts dans la période $[t, t+dt)$ est égal à $-dN$. L'espérance de vie à la naissance est donnée par la moyenne d'âge de mort :

$$\begin{aligned} E(0) &= \frac{\int_0^\infty t (-dN)}{\int_0^\infty (-dN)} = \frac{\int_0^\infty t \frac{d}{dt} [N_0 e^{-D(t, h(t))}] dt}{N_0 - \lim_{t \rightarrow \infty} [N_0 e^{-D(t, h(t))}]} \\ &= \int_0^\infty e^{-D(t, h(t))} dt - [te^{-D(t, h(t))}]_0^\infty = \int_0^\infty e^{-D(t, h(t))} dt \end{aligned}$$

sous les hypothèses (1). Dans le cas particulier de Blanchard (1985), on trouve

$$E(0) = \int_0^\infty e^{-\delta t} dt = \frac{1}{\delta}$$

Si le test coûte cher (coût fixe s élevé), on peut assister au paradoxe d'une réduction de l'espérance de vie :

$$E'(0) = \int_0^{\infty} e^{-D'(t, h^*(t))} dt < \int_0^{\infty} e^{-D(t, h^*(t))} dt = E(0)$$

due à une plus faible accumulation de capital humain. Toutefois, dans le cas de Blanchard (1985), comme le capital humain n'intervient pas dans la probabilité de mort, on a $\delta' < \delta$ et, donc, les tests génétiques rallongent toujours l'espérance de vie : $E'(0) = 1/\delta' > 1/\delta = E(0)$.

On remarquera enfin que ce modèle n'intègre ni le droit de ne pas savoir ni les externalités positives d'éducation et de santé (on apprend plus vite dans un milieu éduqué, un système immunitaire plus fort protège aussi les autres de la propagation des maladies infectieuses).

Toute externalité positive implique une sous-production du bien dans une économie de marché par rapport à l'optimum social. Il en est ainsi également pour le capital humain. On n'accumule pas assez de capital humain parce qu'on n'intègre pas dans le calcul les effets positifs de notre éducation ou de notre santé sur les autres. Il faudrait étudier plus, se vacciner plus, etc.

Les tests génétiques augmentent les investissements en capital humain, mais pas assez. Dans un système politique centralisé, il faudrait systématiser ces tests afin d'internaliser les externalités positives. La question de la liberté et de la protection de la vie privée se pose toutefois ainsi que celle d'une perte de bien-être associée.

Capital biologique et biologie prédictive

La santé animale affecte la santé humaine. On pense à l'antibiorésistance qui peut résulter d'une surconsommation d'antibiotiques en élevage. Peut-on parler de capital « humain » pour les animaux ou les plantes ? Évidemment, parler d'éducation des animaux ou des plantes n'a pas beaucoup de sens. Par contre, investir dans la santé des plantes et des animaux signifie en augmenter le capital « biologique » (animal et végétal) et, donc, leur productivité. Cela signifie aussi augmenter les externalités positives de l'animal à l'Homme (on pense entre autres à la réduction des

zoonoses). Une meilleure santé animale se traduit enfin par un plus grand bien-être animal. La question de la mesure du bien-être animal est posée, mais elle n'est pas résolue (Hestermann, Le Yaouanq & Treich, 2018).

La question de l'intégrabilité des fonctions de demande avait été correctement posée par Antonelli (1886). La reconstruction de la fonction d'utilité d'un agent (humain) à partir de ses préférences (révélées) a été résolue par Debreu (1954)⁷. La rationalité instrumentale qui fonde la théorie utilitariste ne s'applique pas aux animaux. Il est donc difficile de parler d'une fonction d'utilité animale et étendre le modèle de Lucas (1988) au capital « biologique ».

Comment calculer alors l'accumulation optimale de capital « biologique » sans faire référence à une fonction de bien-être animal ? On pourrait maximiser le profit de l'éleveur ou celui de l'agriculteur, ou encore l'utilité du consommateur final.

L'avantage de pratiquer les tests génétiques sur les plantes et les animaux est que, d'une part, la question du droit de ne pas savoir ne se pose pas et, d'autre part, une politique d'internalisation des externalités positives de l'animal à l'homme pourrait être mise en place.

Assurance

Le capital humain dépend de l'horizon de vie et de la productivité du travail. Le prix des êtres vivants, la valeur du vivant dépendent aussi de leur durée et utilité/productivité. Les hommes et les animaux se distinguent par la rationalité. Les hommes optimisent un objectif sous contrainte, les animaux obéissent à des automatismes déterminés par la sélection naturelle. L'hypothèse de rationalité instrumentale au sens de Weber fonde la théorie utilitariste du choix. Les animaux ne sont pas rationnels au sens de l'utilitarisme. Les hommes décident pour eux-mêmes et, souvent, pour les animaux et les plantes en investissant dans leur capital biologique.

On stipule une assurance pour mutualiser les risques futurs. Les hommes s'assurent et assurent parfois les êtres vivants, qui ne

⁷ Une relation complète, réflexive et transitive constitue un pré-ordre complet. On peut associer à cette relation de préférence une fonction d'utilité.

peuvent pas signer des contrats. La rationalité humaine se substitue ainsi à la rationalité (très) limitée des autres êtres vivants. Cependant, les intérêts humains coïncident rarement avec ceux des animaux.

La médecine prédictive concerne en priorité les assurances-vie et santé des humains. Il s'agit d'assurances contre la perte de valeur du capital humain (maladie et mort). La biologie prédictive pourrait affecter par le futur le marché des assurances des êtres vivants. La connaissance de leur qualité génétique affecte les primes d'assurance sur le cheptel et les cultures. Les primes d'assurance de nouvelles variétés et d'OGM avec une plus grande résistance aux maladies et aux intempéries pourraient être moindres.

Assurance humaine

La connaissance de l'information génétique d'un individu concerne plusieurs acteurs (médecins, famille, gouvernement, assureurs).

En général, une connaissance peut être commune ou pas. Si le partage des informations est inégal, les individus les plus informés extraient une rente. L'asymétrie d'information est une imperfection de marché qui génère des rentes informationnelles.

Dans le cas de l'assurance, l'asymétrie conduit à l'antisélection, à un biais dans les prix qui se traduit dans une allocation inefficente des biens. L'assureur cherche à s'informer en proposant, dans un cadre légal, des contrats qui incitent à révéler l'information. Parfois, le dévoilement de l'information implique une perte de bien-être (paradoxe d'Hirschleifer, 1971).

Il ne faut pas confondre aléa moral et antisélection. L'aléa moral intervient dans une transaction quand celui qui prend un risque connaît mieux ses intentions que celui qui en supporte les conséquences. Si l'assuré ne paie pas en cas de problème, il augmente sa prise de risque. L'antisélection intervient quand la participation au marché est affectée par une information asymétrique. Dans certains cas, la non-participation d'une catégorie d'agents conduit au collapse du marché. Si l'assureur ne module pas les prix, l'assurance-vie va attirer davantage les fumeurs que les non-fumeurs. Cette situation incite l'assureur à augmenter la prime. Les non-fumeurs se retirent du marché. Le contrat proposé n'est plus

rentable pour l'assureur et il est retiré du marché, qui implose enfin. La médecine prédictive est davantage concernée par l'antisélection.

Les maladies génétiques sont causées par des mutations génétiques et, parfois, des cofacteurs environnementaux. On révisé selon la règle de Bayes la probabilité d'occurrence d'une maladie quand une prédisposition génétique est détectée. Cette révision change les primes des assurances santé et vie.

Afin de comprendre comment les tests génétiques affectent le marché de l'assurance, Hoy, Orsi, Eisinger et Moatti (2003) appliquent les modèles classiques d'antisélection de Rothschild et Stiglitz (1976) et de Wilson (1977, 1980) à la médecine prédictive. L'aversion au risque des agents détermine l'offre de contrats d'assurance : un seul contrat fondé sur le risque moyen de la population est proposé ou des contrats sur mesure qui discriminent selon les niveaux de risque. L'offre d'un ou plusieurs contrats dépend de la proportion d'individus à haut risque. Dans le cas du cancer du sein en France, ces chercheurs montrent qu'un contrat unique est proposé si des tests génétiques sont disponibles par l'incidence limitée de la prédisposition génétique sur la maladie. Dans ce cas, les auteurs critiquent l'opposition aux tests génétiques fondée sur un argument d'antisélection du marché de l'assurance santé.

Si le travail d'Hoy, Orsi, Eisinger et Moatti (2003) insiste sur l'aversion au risque, d'autres chercheurs considèrent les hypothèses alternatives de partage de l'information génétique. Les résultats changent selon que l'information s'adresse au patient, au médecin, à la famille, à l'assureur.

Paradoxalement, la médecine prédictive peut avoir des implications négatives. L'intuition que la disponibilité de l'information puisse réduire le bien-être ne date pas d'hier et remonte au travail pionnier de Drèze (1960). Hirschleifer (1971) formalisera en suite le paradoxe homonyme.

Plus récemment, Chiappori (2006) a cherché à mesurer la perte de bien-être qui résulte du dévoilement de l'information sur le risque individuel (effet Hirschleifer). Il montre que, dans le cas de haut risque, la perte domine les avantages de la médecine prédictive. Sa conclusion va à l'encontre du travail d'Hoy, Orsi, Eisinger et Moatti (2003).

Chiappori distingue le risque de maladie du risque de classification. Ce dernier intervient à cause d'une plus grande capacité des assureurs à prédire la maladie. Les agents qui manifestent une aversion au risque souhaitent se protéger de ce type de risque en achetant une assurance. En l'absence de tests génétiques, un contrat unique (même prime pour tous) couvre à la fois le risque de maladie et celui de classification. La disponibilité de tests réduit la possibilité de couverture contre le risque de classification et donc le rôle positif de l'assurance (effet Hirschleifer) : la meilleure information pénalise les agents averses au risque et réduit la possibilité de partage du risque à travers des contrats d'assurance. Cependant, il ne s'agit pas seulement d'assurer mais aussi de prévenir les maladies. Il convient donc de distinguer les maladies sans solutions de celles pour lesquelles des traitements préventifs existent. Dans le premier cas, la critique demeure, tandis que, dans le second, l'allongement de l'espérance de vie pourrait compenser l'effet Hirschleifer.

Chaque maladie mérite une solution appropriée. Il faut peser le pour et le contre des tests génétiques. La manière de partager l'information joue aussi un rôle : la loi fixe les règles du jeu et, donc, les asymétries d'information. La théorie des contrats et des mécanismes d'incitation permet de comprendre les effets des règles.

Selon Chiappori (2006), on est confrontés à quatre règles de partage : (1) l'assureur peut demander un test à l'assuré avant la signature du contrat ; (2) l'assureur peut poser des questions établies au préalable et l'assuré est tenu de répondre ; (3) l'assuré est libre de communiquer les tests ; (4) l'assureur n'a pas le droit d'utiliser l'information, y compris celle que l'assuré communique de plein gré.

D'un point de vue économique, les points (1), (2) et (3) sont rendus équivalents par un puissant argument : le principe de révélation. Ce principe est à la base de la théorie des mécanismes d'incitation (*mechanism design*). Les mécanismes sont des jeux en asymétrie d'information où un acteur, le principal, dépend de l'action ou de la nature d'un autre acteur, l'agent, sur lequel il est imparfaitement informé. Dans un mécanisme de révélation directe, on demande à chaque agent de communiquer ses préférences. Dans un mécanisme indirect, on demande aux agents de communiquer

autre chose. Le principe de révélation est un principe d'équivalence : si une fonction de choix social peut se réaliser par un mécanisme indirect, elle peut aussi se réaliser par un mécanisme direct où les agents parlent vrai. Cette équivalence permet de restreindre l'analyse des solutions aux seuls mécanismes directs.

Cependant, le principe de révélation n'intègre pas les effets externes. Le bénéfice privé peut en effet se traduire dans une perte sociale à cause des externalités d'antisélection. Un patient qui se considère à faible risque est incité à révéler l'information à l'assureur. Si des tests anonymes bon marché sont possibles, les points (1), (2) et (3) s'équivalent, impliquant une révélation pleine de l'information et une discrimination contractuelle à l'équilibre. Ainsi, on propose à l'agent à faible risque une prime inférieure à celle des agents de type risqué ou inconnu. Le comportement stratégique de l'assureur incite les agents à faire le test et à le communiquer. À l'équilibre, tous les agents s'informent de manière privée et ceux qui présentent un faible risque informent l'assureur. L'assureur peut discriminer les agents en proposant trois contrats différents : pour les agents testés positifs, testés négatifs et non testés.

Si la proportion d'agents à haut risque est faible (comme dans Hoy et *al.*, 2003), la différence de risque entre les assurés à faible risque et la moyenne de la population demeure insuffisante pour justifier un nouveau contrat. L'incitation à entreprendre privément le test et à communiquer les résultats disparaîtrait ainsi. C'est le cas des maladies rares.

Dans le cas (4), l'assureur ne peut pas utiliser l'information. Cette interdiction produit une antisélection. Des contrats exclusifs avec engagement des parties génèrent sans surprise des relations plus efficaces. Des contrats non exclusifs, au contraire, conduisent au effondrement du marché.

Assurance du vivant

Assureur et assuré sont des personnes juridiques, à la différence des animaux ou des plantes. L'objet de l'assurance peut toutefois concerner un être vivant. On paiera une prime moindre dans le cas d'un animal en bonne santé, si des contrats ciblés sont disponibles. Toutes les questions que l'on vient d'évoquer pour les humains

(antisélection et aléa moral) se posent aussi pour ce marché. Du point de vue théorique, on considère l'animal comme un bien que l'on assure tel qu'une voiture ou une maison. L'assureur cherche à mettre en place des incitations pour que le maître ou l'éleveur prenne soin de l'animal (aléa moral). La connaissance des maladies génétiques peut affecter la valeur d'un animal ainsi que la prime demandée. Ces questions se posent dans le cas d'élevage d'espèces animales et de culture de variétés végétales qui présentent différents capitaux biologiques (antisélection).

La question des externalités doit aussi être prise en compte par le législateur qui fixe les règles du jeu du marché de l'assurance. Elle peut toutefois dépasser ce cadre légal. La résistance aux maladies infectieuses ne dépend pas seulement du capital génétique, mais aussi des pratiques d'élevage (on pense notamment à l'antibiorésistance) et des systèmes agricoles. La question du contrôle des externalités (zoonoses) liées aux pratiques de sélection/modification génétique et d'élevage/agriculture se pose. Les compagnies assurent les animaux en proposant des contrats qui sont, du point de vue théorique, comparables à ceux des humains. Elles ont du mal à mutualiser les risques dans le cas de catastrophes systémiques (on se réfère entre autre à certaines pandémies).

Il ne faut donc pas confondre les contrats d'assurance qui concernent les productions animales et agricoles pour lesquelles des tests génétiques pourraient être envisageables, des contrats contre les risques systémiques.

*

Les animaux peuvent être aussi soignés par le biais d'une médecine personnalisée, mais ils ne sont pas rationnels au sens de la théorie utilitariste et ils ne décident pas. La prise de décision revient au producteur et aux décideurs publics. Les questions économiques abordées sont donc différentes. L'animal peut être considéré comme une ressource économique ou un sujet de droit. Le producteur qui maximise le profit ne tient pas compte des externalités positives de la médecine prédictive ni des externalités négatives de l'usage de certains médicaments (antibiorésistance). On assiste ainsi à une

pratique insuffisante des tests (si l'on néglige l'effet Hirschleifer) et une consommation excessive de médicaments.

La médecine prédictive appliquée aux animaux peut réduire les externalités négatives et, sur les fronts des droits, réduire la souffrance animale. Elle pourrait promouvoir une sélection génétique par élimination progressive des animaux porteurs d'anomalies mono- et polygéniques. Mal gérée, cette sélection pourrait s'accompagner d'externalités négatives avec une perte de biodiversité et une réduction des services écosystémiques.

La prédiction pour la santé se décline avec des objectifs distincts aux échelles des populations humaines, des animaux et des plantes, mais ces objectifs se croisent dans une perspective de santé globale. Les approches prédictives sont au cœur des débats en médecine humaine personnalisée. Prendre en compte la dimension éthique de ces approches, y compris pour les animaux, les plantes, l'environnement, est un enjeu de société à partager.

Références bibliographiques

- ANTONELLI G.B., 1886. *Sulla teoria matematica dell'economia politica*, Pisa, Folchetto.
- BARRO R.J., 1974. « Are Government Bonds Net Wealth? », *Journal of Political Economy*, 82, p. 1095-1117.
- BLANCHARD O.J., 1985. « Debt, Deficits and Finite Horizons », *Journal of Political Economy*, 93, p. 223-247.
- BECKER G.S., 1964. *Human Capital: A Theoretical and Empirical Analysis, with Special Reference to Education*, Columbia University Press.
- CHIAPPORI P.A., 2006. « The Welfare Effects of Predictive Medicine », in P.A. Chiappori & C. Gollier (eds), *Competitive Failures in Insurance Markets: Theory and Policy Implications*, Cambridge, MIT Press, p. 55-79.
- DEBREU G., 1954. « Representation of a Preference Ordering by a Numerical Function », in M. Thrall, R.C. Davis & C.H. Coombs (eds), *Decision Processes*, John Wiley & Sons, New York, p. 159-165.
- DREZE J., 1960. « Le paradoxe de l'information », *Économie appliquée*, 13, p. 71-80.

- HESTERMANN N., LE YAOUANQ Y., TREICH N., 2018. « An Economic Model of the Meat Paradox », Manuscrit.
- HIRSCHLEIFER J., 1971. « The Private and Social Value of Information and the Reward of Inventive Activity », *American Economic Review*, 61, p. 561-574.
- HOY M., ORSI F., EISINGER F., MOATTI J.-P., 2003. « The Impact of Genetic Testing on Healthcare Insurance », *Geneva Papers on Risk and Insurance: Issues and Practice*, 28, p. 203-221.
- INED (2015). <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/taux-mortalite-sexe-age>
- LUCAS R., 1988. « On the Mechanics of Economic Development », *Journal of Monetary Economics*, 22, p. 3-42.
- OMS (2015). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr>
- ROTHSCHILD M., STIGLITZ J., 1976. « Equilibrium in Competitive Insurance Markets: an Essay on the Economics of Imperfect Information », *The Quarterly Journal of Economics*, 90, p. 629-649.
- SMITH A., 1776. *An Inquiry into the Nature and Causes of the Wealth of Nations*, London, W. Strahan and T. Cadell.
- WILSON C., 1977. « A Model of Insurance Markets with Incomplete Information », *Journal of Economic Theory*, 16, p. 167-207.
- WILSON C., 1980. « The Nature of Equilibrium in Markets with Adverse Selection », *Bell Journal of Economics*, 11, p. 108-130.

Auteur.e.s

Claire ROGEL-GAILLARD

Directrice de recherche à l'INRA

Directrice de l'Unité mixte INRA-AgroParisTech Génétique animale et Biologie intégrative, Jouy-en-Josas (78)

Directrice de l'Institut Sciences animales Paris-Saclay

(<http://saps.paris>)

Responsable adjointe du département Sciences de la Vie de l'Université Paris-Saclay

Coordinatrice de l'initiative PREDICT

Domaines de recherche : génétique et génomique animale, caractérisation et prédiction de la compétence immunitaire des animaux d'élevage

Courriel : claire.rogel-gaillard@inra.fr

Stefano BOSI

Professeur d'économie à l'Université d'Évry-Val d'Essonne

Vice-chancelier des universités de Paris

Ancien directeur de la Maison des Sciences de l'Homme Paris-Saclay.

Ancien président du Conseil académique de l'Université d'Évry-Val d'Essonne

Ancien directeur adjoint scientifique des sections 34 (sciences du langage) et 37 (économie et sciences de gestion) du CNRS

Ancien directeur du centre de recherche EPEE de l'Université d'Évry-Val d'Essonne

Domaine de recherche : théorie de l'équilibre général appliquée essentiellement à la finance et à l'environnement

Courriel : stefano.bosi@univ-evry.fr

Pascal BOIREAU

Inspecteur général de classe exceptionnelle en santé publique vétérinaire

Directeur du Laboratoire de santé animale, ANSES

Professeur invité de l'Université de Jilin, Chine

Vice-président du Comité scientifique du Haut conseil des biotechnologies (<http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr>).
Président du Comité scientifique du GIS IBISA (centres de ressources biologiques)
Vice-président de la Fédération mondiale de parasitologie (<http://www.wfpnet.org/>)
Coordinateur du Domaine d'intérêt majeur 1HEALTH (Région Île-de-France)
Domaines de recherche : santé publique vétérinaire, infectiologie et parasitologie
Courriel : pascal.boireau@anses.fr

Catherine DEKEUWER

Université Jean Moulin Lyon 3
Maître de conférences en éthique contemporaine à la Faculté de philosophie, agrégée et docteur en philosophie, elle développe des méthodes de recherche en collaboration avec des professionnels de la santé
Domaines de recherche : implications éthiques des recherches et des pratiques médicales qui s'appuient sur la génétique (par exemple la PMA dans un contexte de transmission de maladie héréditaire). Elle s'intéresse plus largement à la question de savoir comment promouvoir et soutenir des relations de soin dans le contexte actuel, caractérisé par la possibilité du séquençage haut débit et la génération de ce qu'on appelle les *big data*.
Courriel : catherine.dekeuwer-carrier@univ-lyon3.fr

Jean-Paul MARKUS

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
Professeur agrégé de droit public
Directeur du département SHS de l'Université Paris-Saclay
Domaines de recherche : droit de la santé (déontologie, responsabilité médicale), droit public des affaires, droit du tourisme
Courriel : jean-paul.markus@uvsq.fr

Carole GIRAULT

Maître de conférences, HDR en droit privé, Centre de recherche
Léon Duguit (EA 4107), Université d'Évry-Val d'Essonne
Co-responsable de la mention « Droit de la santé » et directrice du
M2 « Droit de la santé et des biotechnologies » depuis 2016
Domaines de recherche : droit pénal de la bioéthique, recours à la
génétique dans les procédures judiciaires
Courriel : carole.girault@univ-evry.fr

Loïc RAJJOU

Enseignant-chercheur à AgroParisTech – Institut Jean-Pierre
Bourgin (INRA, AgroParisTech, CNRS, Université Paris-Saclay)
Directeur de l'UFR de Physiologie végétale et membre du comité de
pilotage de la valorisation à AgroParisTech
Responsable « Innovations & Partenariats » du LabEx « Saclay Plant
Sciences » et Coordinateur de Saclay Plant Innovation (SPInn)
Membre titulaire élu de la CNECA 5 : Production végétale
Domaines de recherche : biologie des plantes, description et
prédiction de la qualité des semences face aux contraintes de
l'environnement par des approches intégrées multi-omiques
Courriel : loic.rajjou@agroparistech.fr

Sandrine DE MONTGOLFIER

Maître de conférences en épistémologie et éthique des sciences du
vivant (CNU72)
Chercheuse au laboratoire IRIS (Institut de recherche
interdisciplinaire sur les enjeux sociaux, UMR 8156 CNRS – 997
INSERM – EHESS – Université Paris 13 UFR SMBH)
Enseignante à l'Université Paris-Est Créteil
Domaines de recherche et d'enseignement : biotechnologie, éthique
médicale, éthique des sciences dans différents Masters et écoles
d'ingénieurs, repérage de l'éthique en acte par les professionnels
dans le domaine de la génétique en confrontant cadre normatif et
développement technologique dans le milieu de la santé,
enseignement de l'éthique des sciences du vivant dans le secondaire
Courriel : sandrine.demontgolfier@u-pec.fr

Secrétariat de rédaction : Cécile Thiébault
Graphisme : Hugo Marchais

BIOLOGIE PRÉDICTIVE POUR LA SANTÉ —

2

Regards croisés sur les enjeux socio-économiques et scientifiques chez l'Homme, les animaux et les plantes

La médecine prédictive renouvelle les pratiques thérapeutiques. Elle se déploie, notamment, grâce à l'acquisition massive de données biologiques, comportementales, sociologiques, permettant d'établir des prédictions sur la base d'informations génétiques et environnementales. Ces approches prédictives pour la santé sont également au cœur des recherches conduites actuellement chez les animaux et les plantes, avec comme objectif commun de favoriser la résistance aux pathogènes et aux stress environnementaux tout en réduisant l'usage des antibiotiques, des produits phytopharmaceutiques, des fertilisants et de l'eau, afin de promouvoir la transition écologique en agriculture. Dans un contexte scientifique et socio-économique où les recherches en santé sont encore largement conduites en silos, des souhaits de décloisonnement thématiques émergent. L'initiative One Health (Un Monde, Une Santé), qui vise à associer les recherches en santé humaine et santé animale, en lien avec l'environnement, est emblématique de cette démarche.

Échanger entre biologistes, juristes, éthiciens et économistes sur les approches et nouvelles connaissances qui concourent à l'élaboration de stratégies de prédiction, diagnostic, prévention et décision : tels ont été les objectifs du séminaire dont les interventions sont présentées dans ce recueil. L'ambition du colloque a été d'intégrer à la discussion les enjeux et recherches en santé des animaux et des plantes, dans une perspective partagée de santé globale. Le séminaire a été organisé dans le cadre de l'initiative de recherche stratégique PREDICT, soutenue par le Département des Sciences de la Vie et la Maison des Sciences de l'Homme Paris-Saclay. PREDICT s'inscrit dans une vision prospective de long terme sur les approches prédictives pour la santé et offre un espace original de réflexion sur l'éthique, le droit et l'économie entre les communautés des secteurs de l'élevage, des productions végétales et de la médecine.

Stefano Bosi - Claire Rogel-Gaillard

BIOLOGIE PRÉDICTIVE POUR LA SANTÉ

université
PARIS-SACLAY

DÉPARTEMENT
Sciences de la Vie

SAPS
Sciences Animales
PARIS SACLAY

LabEx
BASC
Biodiversité, Agroécosystèmes,
Société, Climat

1health
un monde, une seule santé
île de France



9 782490 369010

ISBN 978-2-490369-01-0
EAN 9782490369010

Maison des
Sciences de
l'Homme
PARIS-SACLAY