

## LES TESTS GÉNÉTIQUES, UNE INDUSTRIE INCONTRÔLABLE ?

Les progrès de la génétique sont source de promesses extraordinaires pour la médecine, et l'oncologie commence déjà à utiliser les possibilités offertes par la connaissance du génome. Mais les médecins n'ont plus l'apanage de la génétique, et plusieurs entreprises privées commencent à s'intéresser aux profits qui pourraient être tirés de cette nouvelle source de données, véritable pain béni dans notre ère du big data. Cette appropriation de la génétique par des acteurs industriels apporte son lot de polémiques et de dangers. L'analyse de la situation et de la réponse réglementaire française qui suit, rédigée par Thomas Delafosse et Simon Liu, ingénieurs des mines, est issue d'un mémoire plus détaillé des mêmes auteurs.

« Mes docteurs ont estimé que j'avais un risque de 87 % de développer un cancer du sein et de 50 % de développer un cancer des ovaires, [...]. Dès que j'ai su que c'était ma réalité, j'ai décidé d'être proactive et de minimiser les risques autant que possible. »<sup>1</sup>

Tels furent les mots d'Angelina Jolie en mai 2013 après qu'elle eut subi de manière préventive une double mastectomie<sup>2</sup>, effectuée suite à un test génétique mettant en évidence une mutation du gène BRCA1 qui la prédisposait à différents cancers.

La situation de l'actrice est dans l'air du temps. En effet, les tests génétiques, dont le coût excédait de loin les capacités financières des particuliers il y a encore quelques années, profitent des avancées technologiques pour se démocratiser. Et les médecins ne sont pas les seuls à s'intéresser à ces tests qui pourraient se révéler très lucratifs ! Ce qui n'a d'ailleurs pas échappé à quelques entreprises privées.

Le meilleur exemple de ce phénomène est sans conteste 23andMe, une firme qui s'est spécialisée dans la vente de tests génétiques directement aux consommateurs. Si cette société a déjà fait couler beaucoup d'encre, ce n'est pas tant en raison de ses liens étroits avec la galaxie Google<sup>3</sup> qu'à la nature même de son activité. En effet, en plus de vendre des tests "généalogiques" (censés nous renseigner sur nos "origines"), 23andMe est un pionnier des tests dits "prédictifs", visant à détecter les prédispositions du client à certaines maladies.



L'absence d'encadrement médical pour ces produits vendus directement aux consommateurs a fini par susciter l'attention de l'agence du médicament américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), qui a finalement interdit en 2013 la commercialisation des tests prédictifs de 23andMe. Cela n'a pas empêché la société de continuer à exploiter ces tests dans d'autres pays, à commencer par le Royaume-Uni. À l'heure où nous écrivons ces lignes, après de longues négociations, 23andMe a obtenu de la FDA l'autorisation de commercialiser à nouveau une partie de ses tests aux États-Unis sans que lui soit imposé pour autant un encadrement médical plus strict. En outre, le *business model* de 23andMe s'est précisé au cours de l'année 2015 : il n'est plus question seulement de fournir un service de tests génétiques, mais également, et surtout, d'exploiter les données génétiques des clients qui se font séquencer. Aussi, non seulement 23andMe a annoncé se lancer dans la recherche pharmaceutique, mais, en outre, la compagnie rentabilise son importante base de données (près de 1 million de clients, déjà) en monnayant l'accès à cette dernière auprès de grandes entreprises pharmaceutiques. Et ce, pour plusieurs dizaines de millions de dollars<sup>4</sup>...

### Éthique et tests génétiques,

Le développement de ce type d'industrie n'est cependant pas anodin. L'interdiction de la commercialisation de certains produits par la FDA permet de donner une première idée des nombreux enjeux sociétaux et éthiques liés à ces tests génétiques.

Très tôt avec leur apparition dans les années 1980, les tests génétiques ont apporté leur lot de questionnements.

Les tests de filiation, qui sont souvent les premiers auxquels on pense, introduisent déjà une des grandes questions éthiques posées par les tests génétiques : comment s'assurer du consentement de la personne testée ? Est-il légitime pour un père de prélever un échantillon sur son enfant mineur afin de vérifier une paternité mise en doute ? Aujourd'hui encore, en France, ce type de test n'est pas autorisé en dehors d'une enquête judiciaire, mais nombreux sont les pères qui enfreignent la loi. Ce questionnement sur le consentement est encore plus important lorsqu'il s'agit d'un test prédictif, qui peut avoir de forts impacts psychologiques. C'est la raison pour laquelle la loi française en matière de bioéthique s'est attachée, dès sa première version en 1994, à souligner l'importance du consentement dans l'article L.145-15 du code de la santé publique<sup>5</sup> :

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

*Lorsque cet examen ou cette identification est effectué à des fins médicales, le consentement est recueilli par écrit. [...]*

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

Fondement de cette première loi de bioéthique en matière de tests génétiques, cet article introduit une deuxième idée force : un test ne doit être effectué qu'à des fins médicales ou de recherche, cela afin d'éviter qu'un individu ne soit confronté sans accompagnement aux résultats du test.

L'intérêt de cette disposition réglementaire est clairement mis en évidence par la multiplication des acteurs sur le marché des tests génétiques. Pour faire un choix entre des entreprises scientifiquement sérieuses, comme Myriads Genetics et ses tests prédictifs pour le cancer du sein familial<sup>6</sup>, et des vendeurs de "poudre de perlimpinpin" qui prétendent prévoir les traits de caractère d'une personne, le citoyen peut se trouver fort désemparé devant la technicité du langage scientifique employé. L'encadré ci-dessous donne une idée de la complexité de l'interprétation des résultats d'un test génétique.

#### **Différentes façons d'interpréter un risque génétique :**

Afin d'illustrer quelques valeurs statistiques<sup>7</sup> souvent utilisées dans les résultats de tests génétiques, étudions le cas de la maladie de Crohn, qui est une maladie inflammatoire chronique intestinale rare et multifactorielle.

Prenons l'exemple des États-Unis en 2009 où la prévalence de la maladie était d'environ 240<sup>8</sup> chez l'adulte, c'est-à-dire qu'il y avait 240 personnes adultes atteintes de la maladie de Crohn pour 100 000 adultes américains en 2009.

Une étude<sup>9</sup> tend à montrer qu'environ 35 % des personnes atteintes de la maladie ont au moins une mutation sur les gènes NOD2/CARD15 contre 15 % dans la population générale saine.

Ce qui nous donne le tableau suivant pour 100 000 américains adultes :

	Personnes malades	Personnes saines
Ont une mutation NOD2/CARD15	84	14 964
Ne présentent pas de mutation	156	84 796
Total	240	99 760

Basés sur ces nombres, plusieurs indicateurs existent :

- Valeur prédictive positive : correspond au ratio du nombre de personnes malades ayant une mutation par le nombre total de personnes présentant une mutation des gènes concernés. Ici cet indicateur vaut : 0,56%.
- Sensibilité statistique : correspond au pourcentage de personnes ayant la mutation parmi la population malade. Ici : 35%.
- Spécificité statistique : correspond, chez les personnes saines, au pourcentage de personnes ayant une mutation. Ici : 15%.
- Risque relatif : est égal au ratio du risque d'avoir la maladie en ayant la mutation (c'est-à-dire la valeur prédictive positive) par le risque d'être malade en n'ayant pas la mutation. Ici : 3,05.
- Différence de risque : est la différence entre le risque d'avoir la maladie en ayant la mutation et le risque d'être malade en n'ayant pas la mutation. Ici : 0,38%.

**“ Les tests de filiation, qui sont possiblement les premiers auxquels on pense, sont des points-clés de la réflexion éthique liée aux tests génétiques. ”**

Nous voyons ici que le risque relatif peut être affolant pour une maladie qui, finalement, touche assez peu de personnes. Et ce type de résultat est d'autant plus complexe à analyser qu'il est sensible à deux éléments : la classe de population visée et la prévalence. En effet, calculer la probabilité de développer un cancer à la naissance ou après l'âge de 50 ans ne conduit pas aux mêmes résultats.

Enfin, la prévalence dépend de la durée de la maladie et donc de notre capacité à traiter la maladie. Si une maladie est rapidement mortelle, on peut donc se retrouver avec des prévalences très faibles dans la population alors que l'incidence (i.e. le nombre de nouveaux cas chaque année pour 100 000 personnes) peut être assez élevée.

L'enjeu est d'autant plus grand que l'impact psychologique de l'annonce d'un résultat de test, par exemple la possible survenue d'une maladie grave, est loin d'être négligeable. Comment aider un client à interpréter un résultat correctement, en ne l'alertant pas inutilement, mais aussi en ne le rassurant pas sans raison ? Pour répondre à cet enjeu éthique, la France a fait, dès 1994, le choix d'imposer un encadrement médical dans ce contexte caractérisé par l'asymétrie d'information et la complexité d'interprétation des résultats.

Les tests génétiques n'intéressent plus seulement les personnes en quête de réponses personnelles. Dès aujourd'hui, de nombreux acteurs imaginent de nouvelles manières d'utiliser

ces tests à leur avantage dans le cadre de leurs activités. Il peut s'agir pour des employeurs de sélectionner des travailleurs « sains », ou pour des assureurs de réduire les risques qu'ils couvrent. En dehors même du problème du consentement déjà abordé, c'est le spectre de la discrimination qui pointe son nez. Plus encore, c'est tout un modèle social qui est mis en question. Si l'on considère qu'il est légitime pour un assureur de réduire ses risques lors de la prise d'un contrat, sommes-nous prêts à abandonner le modèle de société solidaire où les mieux lotis cotisent pour les moins chanceux à la loterie génétique ?

Voilà encore une question à laquelle la loi française apporte une réponse claire. Interdits car non effectués dans un but médical ou de recherche, les tests demandés par des employeurs ou des assureurs sont également prohibés parce qu'ils participent à une certaine forme de discrimination, que bannit l'article 16-13 du code civil introduit par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé :

*«Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques.»*

Consentement, asymétrie d'information, discrimination, ... À ces risques s'en est ajouté un nouveau, issu des dernières applications informatisées de ces tests génétiques. Avec l'arrivée des grandes bases de données, des big data, l'intimité de l'information génétique est plus que jamais remise en cause. Le client de 23andMe a bien peu de maîtrise sur le devenir de son information génétique numérisée et sur sa commercialisation éventuelle... Les activités commerciales liées aux tests génétiques n'étant pas autorisées du fait de leur caractère non médical, la France n'a pas encore apporté une réponse réglementaire spécifique à ce risque.

### Des acteurs forts pour réglementer le secteur en France

En France, l'éthique et la politique en matière de tests génétiques sont portées par quelques acteurs clefs. Principalement menée par le Comité consultatif national d'éthique, la réflexion éthique s'est concrétisée en réglementation grâce aux travaux de l'Office parlementaire d'évaluation des choix techniques et scientifiques.

Quant à l'application de cette réglementation, elle est assurée par l'Agence de la biomédecine, créée en 2004. Chargée de permettre un accès aux activités de diagnostic génétique qui respecte les règles éthiques, cette agence est en charge de l'information du public ainsi que de l'agrément des praticiens du diagnostic génétique.

Grâce à l'intervention de ces trois entités, la France a pu se positionner assez rapidement sur les différentes questions éthiques et sociétales soulevées par les tests génétiques.

### Une réglementation hétérogène à l'international

La réponse réglementaire dans notre pays semble à première vue complète et cohérente avec la pensée bioéthique française. Mais les frontières s'effacent aujourd'hui devant la montée d'Internet et du e-commerce. Ce qui est interdit en France trouve un terrain fertile à son développement sur le web, où tout un ensemble d'acteurs étrangers part à la chasse aux clients français. Il y a là un point sensible de la problématique liée aux tests génétiques : le problème se mondialise, et sa réglementation à l'étranger a des répercussions jusque sur notre territoire.

Au niveau international, l'histoire n'était pas si mal partie. Dès 1997, le Conseil de l'Europe a marqué son inquiétude sur de possibles utilisations déviantes de l'information génétique en proposant aux États de signer la Convention d'Oviedo. Ce texte, considéré aujourd'hui comme structurant dans le monde des tests génétiques, aborde des problématiques variées : le consentement libre et éclairé (et les cas particuliers de personnes qui ne sont pas en mesure de fournir ce consentement), le respect de la vie privée concernant les informations de santé, le droit de connaître toute information recueillie sur sa santé, le droit de ne pas être informé.

Cependant, ce texte n'est contraignant que pour les pays qui acceptent de le ratifier ; or, ce n'est pas le cas pour le Royaume-Uni, la Belgique ou encore l'Italie. Et aucune instance supranationale n'a le pouvoir d'imposer un texte contraignant à une communauté de pays : l'UNESCO ne peut publier que des Déclarations, l'Union européenne ne compte pas la bioéthique parmi ses prérogatives...

Cela a conduit à une grande inhomogénéité des réglementations : quand en France le cadre réglementaire impose une utilisation strictement médicale des tests génétiques, le Royaume-Uni a permis à 23andMe de vendre directement au consommateur des kits de tests prédictifs, et la Suisse autorise l'existence de tout un écosystème de petites entreprises vendant des tests génétiques parfois proches de la charlatanerie.

### Adapter la réglementation à l'évolution de la demande ?

Une question se fait de plus en plus prégnante : la législation française nous protège-t-elle bien de telles dérives pseudo-scientifiques ?



Comme nous l'avons précisé plus haut, le développement de la vente directe au consommateur via Internet rend la réglementation nationale obsolète. Peu connue des citoyens français et difficilement applicable à un ensemble diffus de petits consommateurs, elle perd de son efficacité face à une offre de plus en plus diversifiée et peu chère, mais pas pour autant plus fiable. Les journaux rapportent de plus en plus fréquemment les soi-disant exploits de groupes de chercheurs ou de start-up prétendant pouvoir déterminer votre personnalité ou l'âge de votre mort...

Tout cela s'accompagne d'un intérêt croissant pour les tests génétiques. Entre 2009 et 2013, le nombre d'analyses réalisées dans le cadre médical est passé de 271 000 à quelques 429 000. En mars 2015, la MGEN publiait une étude tendant à montrer que les Français étaient intéressés par les possibilités offertes par les tests génétiques prédictifs.

L'interdiction française des tests génétiques hors cadre médical pourrait donc finalement s'avérer inefficace face à l'engouement naissant pour les tests génétiques disponibles sur Internet. Par ailleurs, la réglementation ne prenant pas en compte l'existence d'un tel commerce, réputé interdit, la qualité de ce qui est proposé au consommateur ne peut être contrôlée...

Aussi, dans l'optique d'une meilleure protection du citoyen français, il semble opportun d'apporter quelques changements au système actuel.

Le premier constat étant que l'inhomogénéité des réglementations à l'échelle supranationale facilite le développement d'entreprises peu scrupuleuses, une première voie d'action serait d'apporter un minimum de protection à une échelle européenne en affirmant quelques grands principes qui ne nuiraient pas au développement d'une activité saine pour les pays désirant l'autoriser. Garantir la qualité des tests en habilitant les établissements compétents, améliorer l'information du public en imposant une référence sur les produits vendus via un portail d'information européen, mettre en avant le droit de tout individu à ne pas connaître ses caractéristiques génétiques, interdire certaines activités impliquant un prélèvement sur un tiers sans son consentement<sup>10</sup>, gérer l'intimité des données génétiques comme cela est déjà fait pour d'autres informations personnelles sur Internet, sont autant de façons de protéger le citoyen européen.

Le deuxième constat est que la réglementation française, par sa rigueur, se lie elle-même les mains et s'accorde bien peu de liberté pour s'adapter à une situation naissante et en contrôler les tenants et aboutissants. Face à un problème de cette complexité et surtout face aux possibilités offertes par le numérique, une interdiction pure et simple risque de se révéler au mieux inefficace, en ne permettant pas à l'utilisateur de distinguer les services sérieux de ceux offerts par de simples escrocs et en le laissant démuné face aux résultats de ces tests. On peut donc penser qu'il serait plus intéressant d'encadrer les activités de tests génétiques disponibles en vente directe aux consommateurs plutôt que de les interdire. Un encadrement intelligent accompagnant les utilisateurs et les éduquant au lieu de les sanctionner semble préférable. Pour autant, il ne faut pas tout autoriser, et toute la difficulté est de trouver le bon équilibre entre libéralisation et sévérité envers les tests les plus néfastes. Est-ce que cela doit passer par une autorisation de mise sur le marché en imitant la pratique actuelle pour les médicaments ? par une limitation des tests pouvant être proposés (interdiction des tests portant sur une maladie incurable, par exemple), ou encore par une intervention systématique du corps médical (lots de la commande ou de la réception des résultats des tests) ?

Le troisième et dernier constat est le manque de connaissances sur la question, aussi bien chez les consommateurs que chez certains médecins. Une formation continue des médecins de ville aux problématiques de la génétique pourrait permettre un

meilleur accompagnement des patients intéressés par ces nouvelles technologies. Enfin, là où les programmes scolaires actuels ont, par leur approche simplifiée, installé l'idée d'une génétique capable de tout expliquer, une introduction aux problématiques de l'épigénétisme, c'est-à-dire des facteurs environnementaux qui influencent l'expression de nos gènes et qui rendent finalement l'être humain bien plus riche que la simple somme de ses gènes, pourrait être profitable à la protection du citoyen français.

## Quel avenir pour les tests génétiques en France ?

Un certain nombre de Français témoignent d'un grand intérêt pour ces tests devenus plus accessibles et ils sont prêts à enfreindre la loi pour, le plus souvent, assouvir une sorte de curiosité. Le constat actuel reste qu'en dehors de l'usage médical, le phénomène reste marginal. Cependant, certains indices conduisent à penser qu'un développement du secteur d'activité est à prévoir ; aidé par l'essor du numérique, il pourrait être exponentiel. Dès lors, la législation française risque de se retrouver rapidement dépassée.

Les questions abordées dans cet article sont complexes et ce dernier n'a pas la prétention d'y répondre complètement, mais il nous semble urgent d'aborder ce problème dès maintenant et de réfléchir à l'organisation d'une nécessaire libéralisation. Faute de quoi, le développement de ces tests risque de nous prendre de court et de nous mettre dans une situation pour le moins délicate.

*Thomas Delafosse et Simon Liu, ingénieurs des mines*

### NOTE

<sup>1</sup> [http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=0)

<sup>2</sup> Ablation du sein

<sup>3</sup> L'entreprise a reçu très tôt plusieurs millions de dollars d'investissement venant de Google et une co-fondatrice de 23andMe n'est autre que l'ancienne épouse d'un des fondateurs de Google.

<sup>4</sup> 23andMe a ainsi conclu un marché de 60 millions de dollars avec la compagnie de biotechnologie Genentech en janvier 2015.

<sup>5</sup> Cela correspond aujourd'hui à l'article L1131-1 du même code.

<sup>6</sup> Même si la politique commerciale agressive de cette firme américaine laisse dubitatif.

<sup>7</sup> Pour simplifier, les intervalles de confiance des données statistiques ne sont pas pris en compte.

<sup>8</sup> Source : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576554/>

<sup>9</sup> Voir <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142196>

<sup>10</sup> En interdisant, par exemple, les sites qui proposent de faire un séquençage à partir de prélèvements qui se font le plus souvent sans le consentement de la personne tels un cheveu, un mouchoir usagé ou encore un mégot de cigarette.

### La Gazette de la société et des techniques

La Gazette de la société et des techniques a pour ambition de faire connaître des travaux qui peuvent éclairer l'opinion, sans prendre parti dans les débats politiques et sans être l'expression d'un point de vue officiel. Elle est diffusée par abonnements gratuits. Vous pouvez en demander des exemplaires ou suggérer des noms de personnes que vous estimez bon d'abonner.

Vous pouvez consulter tous les numéros sur le web à l'adresse :  
<http://www.annales.org/gazette.html>

### RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Dépôt légal janvier 2016

*La Gazette de la Société et des techniques*

est éditée par les *Annales des mines*,

120, rue de Bercy - télédéc 797 - 75012 Paris

<http://www.annales.org/gazette.html>

Tél. : 01 42 79 40 84

Fax : 01 43 21 56 84 - mél : michel.berry@ensmp.fr

N° ISSN 1621-2231.

**Directeur de la publication :** Pierre Couveinhes

**Rédacteur en chef :** Michel Berry

**Illustrations :** Véronique Deiss

**Réalisation :** PAO - SG - SEP 2 C

**Impression :** France repro



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE  
ET DE L'INDUSTRIE ET DU NUMÉRIQUE