



► Les avancées de la recherche biomédicale conduisent actuellement au développement rapide de nouvelles techniques d'analyse visant à détecter un nombre croissant de « biomarqueurs ». L'utilisation croissante de ces analyses à des fins non médicales soulève des questions éthiques spécifiques (*voir plus loin*). Dans le domaine médical, ces avancées sont source de grands espoirs en matière de prévention des maladies et handicaps graves et de prise en charge des personnes atteintes. Mais chacune de ces techniques d'analyse nécessite une évaluation rigoureuse, notamment en ce qui concerne sa validité analytique, sa fiabilité, sa spécificité et sa sensibilité, son utilité clinique, ainsi qu'une réflexion sur les problèmes éthiques que peuvent poser son utilisation [1, 2].

Il peut sembler paradoxal qu'à une période où se développe une approche médicale intégrant de plus en plus les données de la « médecine fondée sur des preuves », l'utilisation en médecine de soin de techniques d'analyse biologique fournissant des résultats concernant des maladies et handicaps graves puisse (notamment lorsque ces analyses ne sont pas remboursées par l'assurance maladie) ne pas faire l'objet dans notre pays d'une procédure systématique d'autorisation de mise sur le marché (AMM) fondée sur l'évaluation, par une autorité indépendante, de recherches cliniques préalables rigoureuses et statistiquement interprétables. Aux États-Unis, l'utilisation en médecine de soin de dispositifs d'analyse biologique concernant les maladies graves, exige une AMM de la FDA (*Food and Drug Administration*) [3]. De nombreuses recommandations au niveau international sont en faveur d'une telle démarche d'évaluation [4-6]. La raison en est que, dans des maladies graves, les résultats d'analyses biologiques ont une influence sur la prise en charge médicale. Des renseignements ininterprétables peuvent avoir les mêmes conséquences qu'un mauvais choix de traitement (ou qu'un renseignement erroné concernant les effets ou les indications d'un traitement) [1-6].

Le Comité d'éthique de l'Inserm et le Comité consultatif national d'éthique viennent de rendre publiques leurs réflexions sur cette question [7, 8]. Ils recommandent que les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* concernant les maladies graves fassent l'objet, avant leur utilisation en médecine de soin, d'une évaluation et d'une AMM par une instance indépendante, comme l'Afssaps (Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé) ou la HAS (Haute autorité de santé) [7, 8]. À défaut, ces

instances devraient assurer la diffusion auprès des professionnels de santé, des associations de malades, et des patients, d'informations fiables, indépendantes et accessibles concernant le degré de validation des dispositifs mis à disposition dans le cadre de la médecine de soin [7, 8]. C'est là la condition même de la mise en œuvre du principe de « consentement libre et informé ».

Mais si la validation d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* par des recherches cliniques rigoureuses devrait être considérée comme un préalable indispensable, elle ne suffirait pas pour autant à elle seule à résoudre tous les problèmes que peut poser son utilisation dans la pratique médicale [1-8]. En effet, quelles que soient les qualités et la rigueur des résultats des recherches sur lesquelles s'appuie la « médecine fondée sur des preuves », la valeur de ces « preuves » est liée à leur significativité statistique, qui se traduit en termes de probabilité. L'adaptation de ces résultats statistiques à une personne donnée (toujours singulière) est l'une des grandes difficultés, et des noblesses, de la pratique médicale. De plus, ces « preuves » ne peuvent jamais être considérées comme définitives. D'où la nécessité de pratiquer, à intervalles réguliers, des recherches visant à évaluer ce qui est devenu de l'ordre des « soins courants ». Ainsi, bien que la détection du PSA (*prostate-specific antigen*) soit utilisée en médecine courante, sa signification en termes de dépistage et d'aide à la thérapeutique pour le cancer de la prostate est actuellement l'objet de discussions et d'évaluations re-posant la question de son utilité clinique [9, 10].

La sensibilité de plus en plus grande des techniques d'analyse conduit à détecter des variations biologiques minimes, dont les conséquences peuvent se traduire simplement en termes de facteurs de risque [11] : les probabilités peuvent être très faibles. À titre d'exemple, si 10% des personnes ayant un résultat positif développeront un jour la maladie, cela signifie que 90% des personnes ayant un résultat positif ne la développeront pas. Le résultat pourra éventuellement être utile en termes de meilleure compréhension de la maladie, ou de prévention, au niveau d'une sous-population, mais sera dépourvu de signification à un niveau individuel. En revanche, le risque est grand d'enfermer la personne dans l'illusion d'un avenir déjà advenu. C'est toute la question scientifique, médicale et éthique de la médecine dite « prédictive » qui se trouve alors posée (pour une discussion, *voir* [12]).

Dans un avis récent [13], le Comité consultatif national d'éthique notait que le développement des méthodes d'analyse globale des données génétiques et phénotypiques va considérablement augmenter la détection de singularités individuelles, sans signification directe pour la santé ou non interprétables d'un point de vue médical. Dans de telles conditions, la notion de consentement libre et informé à la pratique d'une analyse biologique aura-t-elle encore un sens, s'il s'agit d'un consentement à n'importe quelle information, même ininterprétable en termes de santé ? Faudrait-il ne pas communiquer ces résultats, ou « masquer » au préalable une grande partie des résultats possibles pour ne lire que les données interprétables d'un point de vue médical ? La démarche éthique de consentement libre et informé requiert qu'il n'y ait ni interdiction d'accès à une information utile disponible, ni obligation d'accès à des informations non pertinentes et non demandées : elle implique à la fois le respect du droit de savoir et le respect du droit de ne pas savoir [13].

La multiplication des offres d'analyse génétique par l'intermédiaire de sites Internet va probablement s'amplifier : une entreprise de biotechnologie anglaise propose actuellement, à partir d'une goutte de sang prélevée chez la mère, de réaliser une détermination précoce du sexe du fœtus ou, avant la naissance, un test de paternité [14]. Une réflexion devrait être ouverte, à un niveau européen, en vue d'harmoniser les conditions de validation et d'accès à de tels tests biologiques ou, à tout le moins, de fournir une information sur leur degré de validation, leurs avantages éventuels et leurs risques [12].

Il y a d'autres questions qui se posent en amont du développement des nouvelles techniques d'analyse biologique concernant les maladies et handicaps graves. Ainsi, la notion de « valorisation » des avancées de la recherche recouvre deux aspects souvent complémentaires mais parfois antagonistes : la « valorisation » économique et la « valorisation » en matière de santé. Il est essentiel, en particulier pour des institutions publiques de recherche, de pouvoir faire en sorte que la valorisation économique soit au service de la valorisation en matière de santé, et non l'inverse [3, 4]. Une autre question est celle du caractère éventuellement trop restrictif des brevets quant aux possibilités d'utilisation de l'invention. Un exemple en a été la revendication, il y a quelques années, par une entreprise de biotechnologie d'une exclusivité sur la réalisation de tests de détection de certains allèles des gènes *BRCA1* et 2 traduisant un risque important de développement de certains cancers graves [15]. Une troisième question concerne les modalités de communication dans la presse, avant publication des résultats dans des revues scientifiques. L'an dernier, le Comité d'éthique de l'Inserm a insisté sur l'importance d'un accès de la société à une information indépendante et, dans le cadre des partenariats public-privé, de l'élaboration par les institutions publiques de recherche de « Chartes éthiques de communication » leur permettant d'exercer un rôle de garant du respect des patients et de leurs familles en matière de communication sur

les avancées de la recherche et de ses applications concernant les maladies et handicaps graves [12].

Le développement croissant de techniques de détection de biomarqueurs à visée prédictive comporte également le risque d'une focalisation quasi-exclusive sur les paramètres biologiques aux dépens d'une prise en compte globale de la personne, de son histoire et de son environnement. Pourtant, un ouvrier qualifié de 35 ans a, dans notre pays, une espérance de vie moyenne de sept ans inférieure à celle d'un cadre du même âge [16]. Des études menées dans des administrations en Grande-Bretagne ont montré que la durée moyenne de vie de leur personnel diminue de plusieurs années du haut en bas de la hiérarchie, indépendamment des facteurs de risque biologiques et médicaux connus de mortalité [17]. Une autre étude a révélé que l'âge moyen de survenue chez les personnes âgées de maladies et de perte des fonctions cognitives variait de 15 ans en fonction de facteurs socio-économiques [17], des facteurs prédictifs statistiquement plus puissants que ceux qu'apportent les tests biologiques actuels. Ces notions sont trop souvent méconnues ou négligées. Et les mécanismes en cause – le lien qui peut exister entre ces facteurs culturels et sociaux et le fonctionnement du corps – ne font pas l'objet de suffisamment de recherches. Nous avons tendance à refuser de voir que la façon dont nous construisons notre manière de vivre ensemble a des conséquences majeures en termes de santé, de maladies et de mort [16-18]. Il y a dix ans, Jonathan Mann, qui fut le pionnier dans le domaine du sida des initiatives visant à associer le développement de la recherche, de la prévention et des soins au respect des droits de l'homme, écrivait : « une exploration de la signification de la dignité humaine, et des différentes formes de violation de cette dignité – et de leurs conséquences sur le bien-être physique, mental, et social – devrait permettre de découvrir un nouvel univers de souffrances humaines vis-à-vis duquel le langage biomédical pourrait se révéler inapte à toute description, voire inepte » [19]. Les implications en termes de santé du dépistage ou du diagnostic d'une maladie ou d'un handicap graves, ou de la mise en évidence d'un facteur de risque, ne dépendent pas seulement de la validité des résultats des explorations réalisées et de leur interprétation, mais aussi de la conduite que l'on adoptera en cas de résultat positif. L'isolement et l'exclusion sont en soi source de maladies. Pourtant, nous considérons trop souvent que le meilleur moyen de prendre en charge les personnes les plus vulnérables est d'abord de les mettre à l'écart [18]. Nous isolons trop souvent les personnes atteintes de handicaps mentaux dans des institutions au lieu de les intégrer au cœur de leurs villes et leurs villages, comme on le fait en Suède. Nous enfermons des personnes souffrant de maladies psychiatriques graves en prison. Nous envoyons les personnes âgées malades dans des hôpitaux gériatriques éloignés de leur lieu de résidence, où leurs proches auront les plus grandes difficultés à les entourer. Il faut souhaiter que le « Plan Alzheimer » annoncé par le Président de la République, et notamment la priorité accordée à l'accompagnement des personnes atteintes, constitue, sur un plan plus large, un levier pour changer en profondeur cet état de fait.



L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la santé comme un « état de bien-être physique, psychique et social ». Les applications des développements technologiques que produit la recherche biomédicale devraient être envisagées dans le cadre d'une réflexion éthique permettant une approche ouverte, globale et respectueuse de la personne. Et avec le souci d'une conception de la préservation de la santé qui ne se focalise pas uniquement sur les habitants les moins défavorisés des pays les plus riches, mais qui puisse s'étendre à tous, partout dans le monde [17-20]. Enfin, la tendance croissante à utiliser la détection de « biomarqueurs » à des fins non médicales soulève des questions éthiques d'une autre nature. Le Comité consultatif national d'éthique a récemment rendu un avis concernant les problèmes liés à l'utilisation de plus en plus large de biomarqueurs à visée d'identification, voire de surveillance [21]. La proposition très récente, dans le cadre d'un projet de loi, de conditionner le regroupement familial de personnes immigrées aux résultats de tests génétiques de filiation aurait pour première conséquence de réduire, en ce qui concerne les personnes immigrées, la notion de filiation à sa seule dimension biologique [22], à l'opposé de la conception de la famille promue jusqu'alors par notre pays [23]. Ainsi, un enfant de parents immigrés, s'il est né d'un autre père, s'il a été adopté, ou intégré dans une famille recomposée, serait, du simple fait de la révélation de la nature de ses « biomarqueurs », soudainement exclu de son appartenance à sa famille [22].

Dans son dernier livre *Identité et Violence* [24], le prix Nobel d'économie, Amartya Sen, insiste sur le fait que nous sommes tous constitués d'identités multiples – familiales, culturelles, biologiques, sociales, professionnelles... –, dont la conjugaison fonde à la fois notre singularité et notre universalité. Il développe l'idée que le fait d'enfermer une personne ou un groupe de personnes dans une seule des multiples dimensions de leur identité, et de la considérer comme leur unique identité, est la source majeure de discrimination et de violence dans le monde [24].

Toute approche qui risque d'enfermer la personne dans sa seule identité biologique pose, en termes de respect de la dignité humaine, un problème éthique majeur.

Ethical questions raised by the development of biomarker analyses



J.C. Ameisen
Président du Comité d'éthique de l'Inserm, membre du Comité consultatif national d'éthique.
ameisen.jc@gmail.com

TIRÉS À PART
J.C. Ameisen

RÉFÉRENCES

1. Dab W. Éléments de dépistologie. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 640-3.
2. Eisinger F, Moatti JP. La diffusion des tests génétiques : le cas de la cancérologie. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 327-32.
3. Gutman S, Kessler L. The US Food and Drug Administration perspective on cancer biomarker development. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 565-71.
4. Gluud C, Gluud L. Evidence based diagnostics. *Br Med J* 2005 ; 330 : 724-6.
5. Dalton W, Friend S. Cancer biomarkers: an Invitation to the table. *Science* 2006 ; 312 : 1165-8.
6. Kroese M, Zimmern RL, Farndon P, et al. How can genetic tests be evaluated for clinical use? Experience of the UK Genetic Testing Network. *Eur J Hum Genet* 2007 ; 15 : 917-21.
7. Questions éthiques posées par les modalités de validation, avant mise sur le marché et utilisation en médecine de soin, des « dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* » concernant des maladies graves. *Comité d'éthique de l'Inserm*, août 2007. http://www.inserm.fr/fr/inserm/organisation/comites/ermes/att00002074/avis_ermes_2808.pdf
8. À propos d'un test (ISET-Oncologie) visant à détecter dans le sang des cellules tumorales circulantes. *Avis n°99 du Comité Consultatif National d'Éthique*, septembre 2007. <http://www.ccne-ethique.fr/>
9. Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA* 2003 ; 289 : 1414-20.
10. Gignon M, Braillon A, Chaine FX, Dubois G. *Can J Public Health* 2007 ; 98 : 212-6.
11. Chneiweiss H. Une dimension de plus en plus individualisée du rapport bénéfice/risque. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 675-8.
12. Avis concernant l'annonce de la commercialisation prochaine d'un test génétique de diagnostic précoce de l'autisme. *Comité d'éthique de l'Inserm*, mai 2006. <http://www.inserm-actualites.com/index.php?id=506>
13. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). *Avis n°97 du Comité Consultatif National d'Éthique*, janvier 2007. <http://www.ccne-ethique.fr/>
14. <http://www.dna-worldwide.com/DNA-Testing-Direct/Early-Gender-Test> et <http://www.dna-worldwide.com/DNA-Testing-Direct/DNA-Paternity-Testing>
15. Chneiweiss H. Dans les grandes plaines de la génomique. Épisode 1 : le marché de la double hélice. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 501-4.
16. Avis sur la préservation de la santé, l'accès aux soins et les droits de l'homme. *Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme*, 2006. <http://www.cncdh.fr/>
17. Marmot M. Health in an unequal world. *Lancet* 2006 ; 368 : 2081-94.
18. Ameisen JC. La lutte contre la pandémie grippale : un levier contre l'exclusion. *Esprit* 2007 ; juillet : 78-95.
19. Mann J. Medicine and public health, ethics and human rights. *Hastings Center Reports* 1997 ; 27 (mai-juin) : 6-13.
20. Outlook: Neglected diseases. *Nature* 2007 ; 449 : 157-82.
21. Biométrie, données identifiantes et droits de l'homme. *Avis n°98 du Comité Consultatif National d'Éthique*, juin 2007. <http://www.ccne-ethique.fr/>
22. Kahn A, Sicard D. Filiation et regroupement familial. *Le Monde* 2007 (18 septembre) : 20.
23. Accès aux origines, anonymat et secret de la filiation. *Avis n°90 du Comité Consultatif National d'Éthique*, novembre 2005. <http://www.ccne-ethique.fr/>
24. Sen A. Identity and violence. The illusion of destiny. New York : W.W. Norton, 2006.



