



HAL
open science

Au-delà de la technologie : travailler à la fiabilité de la prédiction génétique

Catherine Bourgain, Claire Beaudevin

► **To cite this version:**

Catherine Bourgain, Claire Beaudevin. Au-delà de la technologie : travailler à la fiabilité de la prédiction génétique. Médecine et philosophie, 2020. halshs-02447150

HAL Id: halshs-02447150

<https://shs.hal.science/halshs-02447150v1>

Submitted on 3 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Au-delà de la technologie : travailler à la fiabilité de la prédiction génétique

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Catherine Bourgain*, Claire Beaudevin**

*INSERM, CERMES3 (CNRS, EHESS, INSERM, UNIVERSITE DE PARIS), VILLEJUIF

** CNRS, CERMES3 (CNRS, EHESS, INSERM, UNIVERSITE DE PARIS)

RÉSUMÉ

La prédiction est une dimension importante des usages cliniques de la génétique. Ses capacités en la matière sont fréquemment surestimées, dans certains discours relevant d'un régime de promesses technoscientifiques. En considérant successivement la génétique des maladies rares et l'oncogénétique, dans lesquelles la prédiction génétique est pratiquée de longue date, nous soutenons que l'image des technologies génomiques comme productrices de prédictions fiables n'est pas uniquement la conséquence de ces promesses technoscientifiques et commerciales. Elle résulte également d'un travail important de la part des professionnels, constant mais peu visible, pour réguler les usages de la prédiction génétique. Ledit travail a pour conséquence de minimiser l'incertitude perceptible par les cercles extérieurs. Dans un contexte de forte pression (notamment commerciale) à l'extension des usages des tests, une telle situation pose d'importantes questions politiques.

MOTS-CLÉS : tests génétiques ; incertitude ; prédiction ; fiabilité technique ; utilité clinique.

Introduction

Dans ses usages sociaux les plus visibles, la génétique est un domaine scientifique très largement associé à la prédiction : il s'agit, sur la base d'une analyse de l'ADN d'un fœtus ou d'une personne, d'annoncer des caractéristiques somatiques ou la survenue d'événements à venir, notamment de santé. Elle est par exemple considérée comme capable de fournir des informations précises au sujet d'un enfant à naître : s'il aura les yeux bleus, sera grand, petit, intelligent, atteint d'un souffle au cœur ou capable de courir le « 100 mètres » en moins de 11 secondes. Et bien sûr, s'il développera une maladie rare — la mucoviscidose, une myopathie — ou plus fréquente — un diabète ou la maladie d'Alzheimer. Elle serait également en mesure de préciser l'évolution de ces maladies et d'orienter efficacement le choix des traitements.

À ces prédictions s'ajoutent la mise au jour du présent, sa caractérisation lorsqu'il est mal connu. C'est notamment le cas des contextes d'usage judiciaires et policiers, où l'analyse génétique est aujourd'hui convoquée pour produire un portrait-robot physique, voire psychologique, de suspects à partir de leur ADN. Enfin, la génétique est de

plus en plus souvent mobilisée pour parcourir le passé, dire qui étaient nos ancêtres et retracer des routes migratoires.

Une telle description des potentialités de prédiction de la génétique relève d'un régime de promesses technoscientifiques (Joly, 2015 ; Hedgecoe, 2004), dans lequel les potentialités à court et moyen termes des technologies sont surestimées et leurs valeurs sur le temps long largement inconnues (Brown, 2003). Si les promesses visent à mobiliser les ressources importantes requises au développement du domaine scientifique, elles sont également portées par des visées directement marchandes. Les progrès des technologies de génomique ont en effet accompagné l'expansion d'une série de marchés des tests génétiques : marchés liés à la reproduction (diagnostic prénatal, préimplantatoire, préconceptionnel), marchés des analyses judiciaires et policières, marchés des tests génétiques en accès libre sur Internet. Ces développements ont contribué à promouvoir, dans les représentations profanes, une image des prédictions génétiques comme « scientifiquement fondées » et, en conséquence, solides. Pourtant, qu'il s'agisse de santé, d'ancestralité ou

de police scientifique, les incertitudes qui accompagnent ces démarches de prédiction sont nombreuses (Bourret et Rabeharisoa, 2008 ; Bourgain et Darlu, 2013 ; Bourgain, 2019), comme en atteste la place prépondérante prise par les statistiques dans les résultats d'analyse génétique.

En considérant successivement deux contextes de soin dans lesquels la prédiction génétique est pratiquée de longue date, nous soutenons dans cette contribution, que cette image des technologies génomiques comme productrices de prédictions fiables n'est pas uniquement la conséquence de ces promesses technoscientifiques et commerciales. Elle résulte également d'un travail important de la part des professionnels, constant mais peu visible, pour réguler les usages de la prédiction génétique. Ce travail a pour conséquence de minimiser l'incertitude perceptible par les cercles extérieurs.

Ce travail des professionnels consiste notamment à nouer des liens étroits entre information moléculaire, information familiale, information clinique et information épidémiologique ; à adapter les usages des prédictions en fonction des conséquences pour les patients ; à discuter collectivement les décisions cliniques ; à mettre en place et animer des réseaux experts permettant l'édition de recommandations de bonnes pratiques pour guider les collègues moins experts. Ce travail leur permet de produire des prédictions génétiques pour lesquelles les incertitudes sont suffisamment contrôlées pour ne pas entraver la possibilité de prendre des décisions médicales. Il s'apparente en cela à une stratégie de gestion de l'incertitude, qui n'est pas homogène et standardisée, mais dépendante des contraintes institutionnelles, scientifiques et médicales spécifiques aux maladies et aux patients concernés.

Ainsi organisée, la prédiction génétique apparaît comme une opération délicate, reposant sur des données complexes et partiellement inconnues, et requérant en conséquence, un important travail autour desdites données. Elle est à rebours d'une approche mathématique, qui serait strictement technologique et automatisable. Mais, parce que ce travail pour contenir l'incertitude est peu visible et difficilement quantifiable, c'est aux technologies génomiques sorties de leur contexte que tend à revenir le mérite de la qualité des prédictions. Par ce processus d'invisibilisation du travail des acteurs et du rôle d'autres formes de savoirs, notamment clinique, la fiabilité des prédictions devient ainsi une qualité technologique des seuls tests génétiques. Dès lors, ces derniers peuvent être promus et vendus sur des marchés, parés de qualités qui ne leur sont pourtant pas intrinsèques, puisque co-produites par les collectifs médicaux et scientifiques dans l'utilisation même des tests.

Dans ce qui suit, nous proposons une mise en lumière des modalités de cet important travail de professionnels de la prédiction génétique en France, en considérant successivement le cas de la génétique clinique des maladies rares et celui de l'oncogénétique. Avec ce second domaine, nous interrogeons également les déplacements actuels de ce travail de prédiction, liés aux évolutions scientifiques, technologiques et réglementaires, à l'aune de la situation aux États-Unis.

Maladies rares et récurrences familiales : la génétique médicale

La génétique comme spécialité médicale a pris son essor après la seconde guerre mondiale, lorsqu'ont été définies cliniquement une série de maladies rares — voire très rares —, inhabituellement fréquentes dans certaines familles. En mobilisant des résultats de biochimie, de génétique mendélienne obtenus sur des modèles expérimentaux de laboratoire (Kohler, 1994) ou en stations expérimentales (Thomas et Bonneuil, 2009), et des modélisations statistiques (Penrose, 1946), les généticiens interprètent alors ces fortes prévalences familiales comme le reflet de l'existence de mutations génétiques hérissables, causant les maladies. S'ils identifient parfois les dysfonctionnements biochimiques à l'origine de la maladie, ils ne disposent pas encore des outils biomoléculaires permettant d'identifier ces mutations (Paul Brosco, 2013). Dans la pratique clinique, la génétique se développe ainsi bien avant le recours aux tests génétiques. Le travail du généticien clinicien consiste alors à caractériser suffisamment précisément les signes cliniques des patients venant consulter — souvent des enfants, les premiers généticiens étant pour la plupart pédiatres — pour pouvoir le cas échéant diagnostiquer une maladie connue comme étant hérissable. Cette information clinique est complétée par un arbre généalogique pour identifier d'éventuels membres atteints dans la famille.

L'articulation de ces informations cliniques, généalogiques et génétiques vise notamment à répondre à la question de savoir si de futurs enfants à naître seront aussi atteints. En l'absence — ou la quasi absence — de traitement curatif pour la majorité de ces maladies, ces prédictions peuvent constituer une façon de ne pas rester sans rien proposer face à des situations humainement difficiles pour les familles. Dans ce contexte, la prédiction consiste à formuler une probabilité qu'un autre enfant à naître soit lui aussi atteint de la maladie. C'est un calcul de probabilité qui intègre, premièrement, des informations cliniques (permettant de s'assurer que l'enfant déjà né est précisément atteint de la maladie X), deuxièmement d'éventuelles informations de cooccurrence familiale de la maladie concernée et troisièmement des savoirs génétiques associant les informations cliniques et familiales à la présence d'une anomalie génétique transmissible. Ces probabilités ne permettent pas de répondre sans ambiguïté et de façon certaine à la question de l'état de santé d'un futur enfant non encore conçu. Ces probabilités permettent tout de même de réduire l'incertitude, et d'affirmer dans certains cas que la naissance d'un enfant non atteint est possible. Avec le développement de nouveaux outils pour extraire et analyser l'ADN à partir des années 1970, un grand nombre de mutations responsables des maladies définies comme génétiques sont identifiées. Dans la pratique, les médecins généticiens continuent donc à étudier précisément tous les symptômes de leurs patients et à retracer l'histoire de la maladie dans la famille mais ajoutent à ce travail la recherche de mutations génétiques. Dans le quotidien de la prise en charge des patients, l'introduction de ces analyses génétiques a modifié les catégories diagnostiques, parfois en les complexifiant sur une base moléculaire (Gaudillière, 2000 ; Navon, 2011). Mais pour la majorité des pathologies, elle n'a que peu

changé la thérapeutique et les formes de prises en charge des malades. C'est le développement des techniques de diagnostic prénatal (imagerie, amniocentèse), et l'analyse directe de l'ADN des fœtus qui ont véritablement changé la donne (Löwy, 2017). Il est en effet devenu possible de savoir si un enfant à naître est, ou non, porteur de la mutation responsable de la maladie présente dans sa famille. Dans certains contextes réglementaires nationaux, cette possibilité technique a permis de justifier des décisions d'interruptions de grossesse pour motif médical¹.

Il est important de souligner que les prédictions génétiques dont il est question ici reposent sur l'articulation d'informations de nature différente : des informations moléculaires sont interprétées à l'aune de données cliniques et familiales. La maladie présente, par exemple, des signes typiques chez une ou plusieurs personnes portant une même mutation génétique ; pour le fœtus ce sont des signes cliniques et une mutation génétique, connue pour être considérée comme la cause d'une maladie pouvant être associée aux signes cliniques. Les professionnels doivent donc fournir un travail pour produire ces différentes informations (cliniques, moléculaires et familiales), mais également pour faire sens des trois à la fois. Cette dernière étape est loin d'aller toujours de soi. Il est apparu très tôt dans l'histoire de la génétique humaine que les liens entre maladies familiales et mutations génétiques pouvaient être complexes (Feingold et Martinez, 1998). Plusieurs mutations dans un même gène (comme c'est le cas pour la mucoviscidose), ou dans des gènes différents peuvent causer la même maladie (comme c'est le cas pour la rétinite pigmentaire). Une même mutation peut causer une forme plus ou moins grave de maladie selon les personnes, voire être silencieuse (c'est-à-dire que les personnes portant ces mutations ne sont pas toutes atteintes pour autant). Les professionnels sont donc amenés à comparer et trianguler les informations cliniques, familiales et génétiques pour identifier leurs éventuelles convergences et divergences (Star, 1986). Lorsque les données ne sont pas totalement congruentes, ils doivent faire des choix et établir des hiérarchies. Ils réalisent ainsi un travail que l'historien Peter Keating et le sociologue Alberto Cambrosio ont qualifié de travail d'alignement entre la clinique et la biologie, dans leur analyse sociohistorique de l'intégration des données immuno-histochimiques au diagnostic des leucémies (2012).

Ce travail d'alignement est au cœur de la construction de la robustesse des prédictions génétiques. Si un fœtus, qui ne présente pas de signes cliniques observables à l'échographie, est porteur d'une mutation génétique dont la pénétrance est incomplète (tous les porteurs ne sont pas malades), la prédiction est incertaine et rend difficile la décision de proposer une interruption médicale de grossesse. Si d'autres individus vivants de la famille présentent cette mutation et sont malades, alors la prédiction selon laquelle l'enfant à naître sera lui aussi cliniquement atteint devient plus fiable, plus solide. C'est

bien la conjugaison de données cliniques, familiales et génétiques qui produit une image plausible de la santé future de l'enfant à naître et facilite la prise de décision, et non le seul test moléculaire.

Le cas de l'oncogénétique

Considérons maintenant le secteur particulier de la génétique clinique portant sur les déterminants génétiques héréditaires des cancers : l'oncogénétique. Nous nous intéressons plus précisément ici aux cancers du sein et de l'ovaire. Dans 5 à 10 % des cas, ces cancers sont considérés comme familiaux (Eisinger et al., 1998). Une certaine récurrence intrafamiliale de la maladie est observée, sans que cette dernière ne présente de caractéristiques cliniques spécifiques. Au milieu des années 1990, deux gènes — *BRCA1* et *BRCA2* — ont été identifiés. Dans une partie de ces familles à forte concentration de la maladie, la plupart des personnes atteintes présentaient une mutation dans un de ces gènes. Le suivi de ces familles dans le temps long a permis par la suite de montrer que les apparentés non malades présentant la mutation identifiée chez leurs apparentés malades avaient une probabilité de développer un cancer du sein ou de l'ovaire au cours de leur vie, qui pouvait atteindre 70 % à l'âge de 70 ans pour le sein et 45 % pour l'ovaire, soit près de dix fois les risques connus en population générale (Stoppa-Lyonnet et Jeanpierre, 2004). Jusqu'aux premières autorisations de mise sur le marché de traitements conditionnés à l'identification de mutations BRCA dans les tumeurs (la première a été délivrée en Europe en décembre 2014 à l'olaparib), l'identification de ces mutations n'avait pas de conséquence sur la prise en charge de la maladie elle-même. Elle en avait en revanche sur le suivi préventif des femmes porteuses de mutation – risque de récurrence ou de premier cancer. Peu de temps après l'identification des premières mutations BRCA, les médecins impliqués dans cette oncogénétique naissante, ont adopté des recommandations de bonnes pratiques des tests : « *l'incertitude est la marque distinctive de la génétique du cancer* » (Eisinger et al, 1998). Le texte signale ainsi que l'incertitude se retrouve au niveau familial (« *votre mère a 70 % de risque d'être porteuse d'une mutation délétère* »), individuel (« *vous avez 50 % de chance de l'avoir héritée* »), sur la pénétrance des mutations (« *avec cette mutation, vous avez 60 % de chance de développer un cancer du sein* »), la possibilité de guérir le cancer (« *le cancer du sein se guérit dans 60 % des cas* ») et sur l'efficacité des soins préventifs (« *les mammographies régulières réduisent la mortalité de 30 %* »). Ce cadre de recommandation précise les conditions dans lesquelles la possibilité d'un test génétique doit être discutée, celles dans lesquelles il peut être proposé et celles qui doivent entourer le suivi. Il insiste ainsi sur l'importance des consultations de génétique pour informer les patientes avant les tests et sur l'importance d'équipes multidisciplinaires pour suivre les femmes après la réalisation du test. La prescription des tests est, elle, très encadrée. Seules les femmes ayant une histoire familiale de maladie jugée suffisamment importante sont éligibles aux tests. Cette condition fait même l'objet d'un chiffrage probabiliste. Il faut que la probabilité a priori de détecter une mutation soit évaluée à au moins 5 %. Les professionnels visent explicitement à limiter le nombre de tests dont le résultat sera négatif. Ils considèrent en effet que « *les effets sociaux*

¹ En France, l'interruption médicale de grossesse (IMG) est notamment réglementée par l'article L2231-1 du Code de santé publique, lequel la réserve aux pathologies fœtales d'une « particulière gravité » et « incurable[s] ». Les décisions de proposer une IMG sont prises lors de réunions dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), où siègent des médecins et professionnels de santé agréés.

et psychologiques de ces tests ne sont pas clairement établis », que « l'efficacité de ces tests dans la prise en charge des personnes à risque plus élevé de cancer n'est pas établie », et que la faible prévalence des mutations en population non ciblée produira « une valeur prédictive des tests très faible et constituera un gâchis de ressources ».

Pour les femmes asymptomatiques et porteuses de mutation, les stratégies de prévention insistent sur différents éléments et notamment la réalisation de mammographies annuelles pour identifier d'éventuelles tumeurs du sein précoces. La possibilité de mastectomie préventive – que de nombreux professionnels qualifient de mutilation – est envisagée mais très largement déconseillée en dehors d'un contexte médical bien identifié. De même, l'ovariectomie n'est pas recommandée pour les femmes âgées de moins de 35 ans ou 40 ans (femmes sans enfants) (Eisinger 1998).

Ainsi, la perception des incertitudes a conduit les professionnels, en France, à produire un cadre de régulation dans lequel (1) les prescriptions de tests génétiques sont limitées et fortement conditionnées aux informations cliniques et à l'histoire familiale et (2) les interventions préventives sont principalement observationnelles pour le cancer du sein, et encadrées strictement pour ce qui est de la chirurgie prophylactique.

Comme l'a bien décrit la sociologue Pascale Bourret (2005), la construction de ce cadre de pratiques a été rendu possible par un investissement important des oncogénéticiens dès le début des années 1990. Ce travail pour organiser la régulation professionnelle des tests génétiques et la déployer sur tout le territoire français s'est en effet imposé comme la condition de possibilité de l'inscription de cette nouvelle forme d'activité clinique, dans le paysage clinique. Il a été mené au sein de collectifs regroupant des cliniciens et des biologistes, organisés localement ou nationalement. Au niveau local, le travail s'est déployé au sein d'équipes multidisciplinaires permettant de mobiliser les ressources scientifiques et cliniques requises pour faire face à la complexité des situations cliniques individuelles. Au niveau national, la constitution du Groupe Génétique et Cancer (GGC), réseau collaboratif regroupant la très grande majorité des cliniciens et biologistes impliqués dans la génétique du cancer du sein, a permis de structurer des projets de recherches à l'échelle du pays et d'inscrire les professionnels dans des consortiums internationaux. Le GGC a ainsi œuvré à la production des données (épidémiologiques, statistiques) et des modèles (d'évaluation des risques génétiques), précisant les mesures de risque requis pour décider de la prescription des tests et pour interpréter les résultats. Enfin, le GGC a joué un rôle central dans la production des normes de pratiques permettant le recours aux tests génétiques dans le contexte clinique.

L'encadrement et les modalités de recours aux tests génétiques *BRCA* n'ont pas suivi cette même trajectoire de régulation avant tout professionnelle, dans tous les pays où l'usage de ces tests s'est diffusé. Le sociologue Maurice Cassier et l'historien Jean-Paul Gaudillière (2001) ont ainsi montré qu'aux États-Unis, c'est un modèle de régulation dominé par le marché qui s'est imposé, à la faveur des brevets octroyés sur les gènes *BRCA1* et

BRCA2 par l'office des brevets américains (Cassier et Stoppa-Lyonnet 2005, 2015). La firme Myriad Genetics, propriétaire des brevets ou de licences exclusives a ainsi construit les conditions pour rendre effectif le monopole de réalisation des tests, garanti par les brevets. En déployant des moyens juridiques inédits, l'entreprise a contraint les hôpitaux et autres laboratoires du pays à arrêter de réaliser les tests. Myriad Genetics est alors devenu le seul opérateur des tests sur tout le territoire national. La réalisation des tests génétiques s'est ainsi largement autonomisée du contrôle par les professionnels cliniciens. Alors que dans le cadre français, la fiabilité technique (les tests identifient-ils correctement les mutations présentes ? un résultat négatif garantit-il l'absence effective de mutations ?) et l'utilité clinique (ces tests permettent-ils d'améliorer la prise en charge des patients ou la prévention ?) se sont imposées comme des critères centraux dans les choix faits par les professionnels pour réguler leurs usages des tests, la régulation américaine s'est, elle, structurée avec d'autres priorités. Dans un contexte de marché, la possibilité de garantir l'accès aux tests à tous et de respecter l'autonomie des patients, ont constitué les valeurs pivot. En conséquence, les liens entre la réalisation des tests et la prise en charge clinique des patients, se sont retrouvés largement distendus.

Ce contexte et les évolutions concomitantes des technologies de séquençage du génome ont produit une diffusion beaucoup plus large des tests aux États-Unis. En 2019, la Food and Drug Administration (FDA), a même délivré à la société californienne *23andMe* l'autorisation d'inclure la recherche de trois mutations dans les gènes *BRCA*, dans les services qu'elle propose directement aux consommateurs. Cette décision entérine la possibilité de réaliser les tests sans l'entremise de cliniciens prescripteurs et de critères cliniques, épidémiologiques et familiaux. Le test génétique devient un examen autonome, dont la qualité et la fiabilité peuvent désormais reposer sur la seule recherche d'altérations moléculaires. Il permet un cadre d'usage des tests très différent de celui développé en France par les professionnels.

L'accumulation d'études scientifiques et cliniques au cours des 20 dernières années a accompagné ces évolutions. En 2012, la généticienne Marie-Claire King, pionnière de l'oncogénétique, dont les travaux ont été décisifs pour l'identification du gène *BRCA1*, a ainsi publié dans les *Proceedings of the National Academy of Science* (PNAS) une étude menée avec des collègues israéliens qui a fait grand bruit (Gabai-Kapara, et al 2012). Dans cet article, les auteurs s'intéressent aux trois mutations dont la recherche est aujourd'hui autorisée par la FDA, connues pour être plus fréquentes dans les populations juives ashkénazes. Ils y proposent une mesure du risque de cancer du sein et de l'ovaire chez des femmes porteuses de ces mutations et choisies de façon largement aléatoire dans la population générale. Ils avancent que le risque de ces femmes serait similaire à celui des femmes présentant une mutation et une histoire familiale de maladie. Les auteurs en appellent en conséquence à généraliser le dépistage de ces mutations à toutes les femmes, sans critère d'histoire familiale. Ne pas le faire constituerait même une perte de chance pour les femmes sans histoire familiale de maladie (parce qu'ayant par exemple peu d'apparentées vivantes ou connues). Dans la population de cette étude, la

fréquence cumulée des trois mutations recherchées s'élève à 2,17 %. Autrement dit, la probabilité a priori de détecter une mutation est assez proche des 5 % choisis par les généticiens cliniciens français pour prescrire un test et limiter le nombre de tests aux résultats négatifs (Eisinger et al, 1998). La fréquence de ces mutations est en revanche beaucoup plus faible dans la population générale américaine ou européenne.

Mais un autre mouvement est venu contrebalancer ces fréquences trop faibles et a permis de dégager un nouveau fondement à la généralisation des tests: l'élargissement du panel de mutations recherchées dans les gènes *BRCA* et dans d'autres gènes. Cet élargissement a en effet été rendu financièrement moins coûteux et pratiquement plus aisé, à la faveur de plusieurs événements : les évolutions technologiques du séquençage, la levée du monopole de Myriad Genetics par la décision de la Cour Suprême américaine d'annuler ses brevets en 2013, et la réorganisation du paysage de l'industrie du test qui s'en est suivie. Cet élargissement a eu un effet mécanique. En recherchant un nombre bien plus élevé de mutations différentes, on en a trouvé chez plus de femmes. Mais, il a également produit de nouvelles formes d'incertitudes.

En mars 2016, le *New York Times* relate ainsi l'histoire de Angie Watts, qui après la détection d'une tumeur au sein se voit prescrire un test *BRCA* (Kolata, 2016). Alors que l'oncologue qui la prend en charge l'encourage, sur la base des résultats du test, à choisir une mastectomie bilatérale plutôt qu'une radiothérapie, la patiente reçoit un avis contraire d'un généticien clinicien. Pour ce dernier, rien ne permet de dire que le variant génétique identifié prédit un risque de récurrence important. Une réunion de concertation entre médecins ne permet pas de dégager un consensus, et le choix final est laissé à la patiente. La journaliste note ainsi que « *ce qui semble n'être qu'un simple test peut produire des informations inquiétantes pour les patients sans qu'un choix de traitement ne s'impose* ». Le variant en question fait partie de la catégorie des VOUS, *variants of unknown significance* (variant de signification inconnue), pour lesquels les données moléculaires, cliniques et épidémiologiques disponibles ne permettent ni de démontrer une augmentation du risque de la maladie, ni d'éliminer fermement la possibilité d'un effet. Cette catégorie est loin d'être négligeable, et représente aujourd'hui près de 50 % des mutations décrites dans le gène *BRCA1*. Une enquête publiée en 2017 sur un échantillon de 2500 femmes américaines atteintes de cancer du sein rapporte que 30 % d'entre elles ont fait un test génétique. Dans 9 % des cas, le test a identifié un VOUS (versus 7 % de mutations connues comme pathogènes). La moitié de ces patientes avec VOUS ont subi une double mastectomie (Kurian et al, 2017). La situation d'Angie Watts n'a donc rien d'exceptionnel.

Cette montée en puissance des VOUS apparaît ainsi comme un nouveau symptôme de la fragilité de tests génétiques, réduits à leur dimension moléculaire et détachés d'autres formes de savoirs (cliniques, épidémiologiques et familiaux). Leur apparition sur des scènes médiatiques témoigne en outre d'une visibilité nouvelle de cette fragilité. Faute d'être contrôlée par le travail de professionnels, la fiabilité des tests dévoile publiquement son inconstance pour fonder des décisions aussi lourdes

qu'une mastectomie bilatérale.

Cette situation a conduit les professionnels, soutenus par des institutions de recherche et des acteurs privés du secteur, à investir massivement dans la structuration de grandes bases de données internationales (voir les projets *The Global Alliance For Genomics and Health* ou le *BRCA Challenge*). L'ambition de ces initiatives transnationales est de réduire ces incertitudes par le partage de données génétiques individuelles, associées à d'autres données, notamment cliniques. Ces initiatives peuvent ainsi être interprétées comme des tentatives pour ré-encadrer les données moléculaires dans un réseau d'informations complémentaires, de façon à préciser leur portée et encadrer le travail clinique. Ce faisant, elles inaugurent une nouvelle forme de travail autour des données moléculaires pour pouvoir les partager, les protéger, les rendre comparables et les interpréter. Ce travail passe notamment par la standardisation de données cliniques, collectées en contexte de soin et non plus de recherche, une tâche particulièrement complexe tant l'hétérogénéité des pratiques cliniques nationales est forte (Delvecchio Good, 1995). Il ne repose plus sur les efforts d'une communauté de taille limitée, partageant des normes professionnelles communes, comme nous l'avons décrit dans l'historique du cas français. Il convoque au contraire des acteurs plus nombreux et plus divers (cliniciens, biologistes, bioinformaticiens, curateurs des bases, juristes...), et mêle des logiques professionnelles, institutionnelles et marchandes. L'investissement social pour domestiquer les données génétiques prend ainsi des proportions totalement inédites. Il ne manque pas de déplacer lourdement la balance entre l'utilité clinique et les coûts globalisés de ces tests, ni d'éloigner encore un peu la réalité de l'image de technologies intrinsèquement fiables.

Enfin, si le contexte réglementaire américain a rendu possible ces évolutions des formes du travail autour des tests génétiques, leurs effets se font aujourd'hui sentir bien au-delà des frontières de ce seul pays. Les dimensions transnationales des recherches menées et des initiatives de partage des données, les enjeux économiques du déploiement mondial des marchés de tests génétiques, et les politiques nationales volontaristes en matière de déploiement de la génomique (Bourgain, 2018) contribuent à leur diffusion, notamment en France.

Conclusion

La production de prédictions fiables à partir de tests génétiques en contexte clinique requiert un travail important. Qu'il s'agisse de génétique clinique des maladies rares ou d'oncogénétique, ce travail ne se réduit pas à la seule production d'informations moléculaires robustes. En France, le contexte législatif et réglementaire a historiquement favorisé et protégé la production de ce travail au sein de communautés de professionnels spécialisés, mêlant des compétences complémentaires (cliniques, biologiques, statistiques), et organisées pour couvrir les besoins sur le territoire. Très prenantes en temps humain – consultations de génétique, collectifs nationaux pour produire les savoirs et édicter des recommandations de bonnes pratiques, collectifs locaux pour prendre des décisions cliniques –, les pratiques de ces communautés professionnelles sont aujourd'hui fragilisées par les multiples pressions à la diffusion massive des tests. Aux yeux des cercles non experts, ce

travail intense est peu perceptible. Les tests étant alors appréhendés comme de simples examens biologiques, autonomes, leurs coûts réels sont minorés. Tout juste la dimension d'accompagnement des patients de ce travail est-elle prise en compte.

Comme nous l'avons discuté avec l'exemple de l'oncogénétique, ce coût humain ne disparaît pas totalement. Il se transforme. De nouvelles formes de travail sont aujourd'hui requises autour des données. Elles impliquent des acteurs plus divers, se déploient à une échelle plus vaste, en partie internationale, et dépassent les communautés professionnelles historiques. Elles sont aussi plus éloignées des consultations médicales, et font une place bien plus large aux acteurs privés marchands. Si l'objectif de prise en charge médicale reste central, la transversalité du travail autour des données génétiques mêle d'autres enjeux, qui ont trait notamment à la reproduction, à la recherche des origines ou encore à des usages parfois qualifiés de « récréatifs ».

Ces déplacements posent des questions importantes. En France, la production de tests fiables par le contrôle des professionnels cliniciens et biologistes s'est organisée autour de l'évaluation de l'utilité clinique. Il s'agissait de maximiser les retombées en matière de santé et de prévention, et pour cela de réfléchir à la fois en termes de balance bénéfiques/risques individuels mais aussi en termes de ratio coûts / bénéfiques globalisés à l'échelle sociale. Comment aujourd'hui assurer le contrôle de ces équilibres, cruciaux dans un pays où la santé relève d'un régime de solidarité nationale ? Qui peut incarner ce souci ? Comment et à l'aune de quoi évaluer les efforts requis pour construire cette fiabilité de l'information génétique et ses pertinences ? Comment tenir compte de la montée en puissance des logiques marchandes ? Ces questions sont éminemment politiques.

RÉFÉRENCES

Bourgain C. et Darlu P. (2013) ADN superstar ou superflic ? Les citoyens face à une molécule envahissante. Le Seuil

Bourgain (2019). Nouveaux usages de l'ADN en matière pénale : promesses, savoirs et pratiques. Cahiers Droit, Sciences et Technologies. 9 : 83-93

Bourgain (2018). De la génétique clinique à la médecine génomique. Enjeux d'une « démocratisation » de l'accès aux technologies génomiques en contexte de soin.8 :15-29 Cahiers Droit, Sciences et Technologies.

Bourret P. (2005). "BRCA Patients and clinical collectives: new configurations of action in cancer genetics practices". *Social Studies of Science*. 35:41-68

Bourret, P. and Rabeharisoa, V. (2008) "Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique", *Sciences Sociales et Santé*, 26, 33-66.

Brown, N. 2003. "Hope against Hype – Accountability in Biopasts, Presents and Futures". *Science Studies* 16:3-21

Cassier M., Gaudillière J.P. (2001) "Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein". *Sciences sociales et santé*. 18 :29-51

Cassier M. et Stoppa-Lyonnet D. (2005) "L'opposition contre les brevets de Myriad Genetics et leur révocation totale ou partielle en Europe : Premiers enseignements". *Médecine Sciences* 21: 658-62

Cassier M. et Stoppa-Lyonnet D. (2015) "La Cour suprême libère les gènes. Justifications économiques et juridiques – Impacts sur l'innovation et l'offre de santé". *Médecine Sciences*. 31 : 209-213

Delvecchio Good, M.J. (1995). "Cultural Studies of Biomedicine: An Agenda for Research." *Social Science Medicine* 41:461-73

Eisinger F. et al. (1998) 'Recommendations for Medical Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: The French National Ad Hoc Committee', *Annals of Oncology* 9: 939-50

Feingold et Martinez (1998). "Hérédité monogénique". In *Principes de génétique humaine* Ed. Feingold, Fellous et Solignac. Hermann.

Gabai-Kapara, et al. (2012). "Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due BRCA1 and BRCA2". *PNAS*. 39: 14205-14210

Hedgcock, A. (2004). *The Politics of Personalised Medicine. Pharmacogenetics in the Clinic*. Cambridge University Press

Joly PB (2015) "Le régime des promesses technoscientifiques". Dans *Sciences et technologies émergentes : pourquoi tant de promesses ?* Ed. Hermann, Editeurs des Sciences et des Arts.

Kohler, 1994. *Lords of the fly. Drosophila genetics and the experimental life*. Univ. Chicago Press.

Kolata G. (2016). "When Gene Tests for Breast Cancer Reveal Grim Data but No Guidance". *New York Times*. March 11.

Kurian et al. 2017. "Gaps in Incorporating Germline Genetic Testing Into Treatment Decision-Making for Early-Stage Breast Cancer". *Journal of Clinical Oncology*. 35: 2232

Löwy I (2017). *Imperfect pregnancies, a history of birth defects and prenatal diagnosis*. Johns Hopkins University Press

Navon (2011). "Genomic designation: How genetics can delineate new, phenotypically diffuse medical categories". *Social Studies of Science*. 41:203-226

Paul D. et Brosco J. P. (2013) *The PKU paradox*. Johns Hopkins University Press

Star S. L. (1986). "Triangulating clinical and basic research: British Localizationists, 1870-1906". *History of Science*. 24:29-48

Stoppa-Lyonnet D. et Jeanpierre M. (2004). "BRCA1 : de l'identification du gène à l'estimation des risques tumoraux". *Médecine/Sciences* 20 :262-263

Thomas F. et Bonneuil C. (2009). *Gènes, pouvoirs et profits*. Editions Quae