



HAL
open science

**De la génétique clinique à la médecine génomique.
Enjeux d’une “ démocratisation ” de l’accès aux
technologies génomiques en contexte de soin**

Catherine Bourgain

► **To cite this version:**

Catherine Bourgain. De la génétique clinique à la médecine génomique. Enjeux d’une “ démocratisation ” de l’accès aux technologies génomiques en contexte de soin. Cahiers Droit, Sciences & Technologies, 2019, 8, pp.15-29. 10.4000/cdst.664 . halshs-02481645

HAL Id: halshs-02481645

<https://shs.hal.science/halshs-02481645>

Submitted on 18 Jan 2022

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.

De la génétique clinique à la médecine génomique

Enjeux d'une

«
de l'accès aux technologies génomiques en contexte de soin
démocratisation »

Catherine Bourgain



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/cdst/664>

DOI : 10.4000/cdst.664

ISSN : 2431-8663

Éditeur

Presses universitaires d'Aix-Marseille - PUAM

Édition imprimée

Date de publication : 13 mars 2019

Pagination : 15-29

ISBN : 978-2-7314-1124-9

ISSN : 1967-0311

Ce document vous est offert par Centre national de la recherche scientifique (CNRS)



Référence électronique

Catherine Bourgain, « De la génétique clinique à la médecine génomique », *Cahiers Droit, Sciences & Technologies* [En ligne], 8 | 2019, mis en ligne le 05 septembre 2019, consulté le 18 janvier 2022. URL : <http://journals.openedition.org/cdst/664> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/cdst.664>



Cahiers Droit, Sciences & Technologies sont mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International.

De la génétique clinique à la médecine génomique

Enjeux d'une « démocratisation » de l'accès aux technologies génomiques en contexte de soin

Catherine BOURGAIN*

Résumé : En soutenant la médecine génomique, les politiques publiques ambitionnent de généraliser le recours à la génétique dans les prises en charge médicales. Pour analyser les conditions et les effets de ce qui s'affiche comme une « démocratisation » de l'accès aux technologies génomiques, ce texte part de la génétique clinique pour décrire les déplacements de savoirs, de pratiques et de régulations que cette évolution implique. Il défend l'idée que les discontinuités entre génétique clinique et médecine génomique sont fortes et que la généralisation du recours à la génomique n'est pas réductible à un problème de transfert de technologies depuis la recherche vers la clinique. Il insiste sur le double mouvement de complexification qui accompagne la massification du recours à ces technologies – complexification du réseau d'acteurs concernés et complexification des modalités épistémologiques de convocation de l'explication génétique. Aux effets de seuils liés au changement d'échelle, s'ajoutent ainsi des évolutions fortes résultant de la diversification des mondes sociaux concernés

Abstract: *By supporting genomic medicine, public policies aim to generalize the use of genetic testing in medical care. This text analyzes the conditions and effects of what is presented as an attempt to « democratize » the access to genomic technologies. Starting with clinical genetics, the paper describes the shifts in knowledge, practices and regulations implied by the current evolution. It argues that the discontinuities between clinical genetics and genomic medicine are important and that the diffusion of genomics cannot be reduced to a problem of technology transfer from research to the clinic. The text insists on the double complexification that characterizes this process – the complexification of the network of actors concerned by genomics and the complexification of the epistemological modalities through which the genetic explanation is mobilized. In addition to the threshold effects associated with the change of scale occurring in the use of genetic testing, notable displacements also result from the diversification of the social worlds concerned by genomics.*

Le dernier grand plan national de soutien à l'innovation biomédicale en France – le Plan France Médecine Génomique 2025 (FMG2025) – a tranché. Alors que les précédents rapports ou programmes faisaient référence à la médecine personnalisée, à la médecine stratifiée ou encore à la médecine de précision, il s'agit désormais de *médecine génomique*¹. Cette évolution sémantique n'est pas anodine. À la promesse d'une médecine *sur mesure*,

* Cermes3.

1 Plan France Médecine Génomique 2025 FMG2025 (AVIESAN 2016), « L'objectif est de placer d'ici dix ans la France dans le peloton de tête des grands pays dans le champ de la médecine génomique [...] Le plan ambitionne à terme que, sur tout notre territoire, l'ensemble des patients concernés par des cancers, maladies rares ou communes, bénéficie d'un accès privilégié et inscrit dans le parcours de soins, à la médecine génomique fondée sur le séquençage de son génome associé en fonction des besoins à l'analyse d'exomes et de transcriptomes. »

précisément adaptée à chacun² se substitue celle d'une médecine améliorée avant tout grâce à la technologie. Les objectifs du plan sont à cet égard très clairs : « L'ensemble des patients concernés par des cancers, maladies rares ou communes » doit pouvoir bénéficier « d'un accès privilégié et inscrit dans le parcours de soins, à la médecine génomique fondée sur le séquençage de son génome. » En organisant le passage depuis l'étude de quelques gènes « malades » réservée à des patients atteints de maladies rares vers l'étude du génome entier pour un nombre de pathologies à la fois plus nombreuses et beaucoup plus fréquentes, la politique de soutien à la médecine génomique s'affiche ainsi comme une politique de démocratisation de l'accès aux technologies génomiques en contexte médical. La démocratisation n'est pas ici entendue au sens politique le plus fort du terme³, mais comme une démarche volontariste pour généraliser⁴ le droit à ce qui est désigné comme un progrès génétique⁵, jusqu'ici réservé à quelques « privilégiés ».

16

Mais ce changement de terminologie suggère autre chose. Depuis les années 1980, les fonds publics importants investis, à l'échelle internationale, dans les développements de la génétique, devenue en chemin génomique, ont largement été justifiés par les promesses de la révolution biomédicale qu'elle allait rendre possible. Cette médecine génomique incarne, en quelque sorte, le souci de faire advenir ces promesses biomédicales, de transformer l'essai. De fait, en France, les investissements publics les plus récents qui ont directement concerné la génomique affichent l'ambition première de soutenir des applications cliniques dans le domaine du cancer (plans cancers), des maladies cardiovasculaires ou encore du diabète (plan FMG2025). La recherche n'y est pas totalement absente, mais elle n'y est considérée que comme moyen pour atteindre les objectifs de santé.

De façon assez classique, le discours politique accompagnant la médecine génomique mobilise un double registre, prenant la forme de l'invitation à « développer massivement le recours à la génomique dans les pratiques cliniques » tout en « accélérant le transfert de la génomique de la recherche vers la clinique ». D'un côté, l'accent est mis sur la continuité. En rappelant que la génétique est déjà présente dans le contexte clinique, qu'elle y a « fait ses preuves », démontré sa capacité à améliorer la prise en charge de patients ou à prévenir des maladies, l'enjeu devient de généraliser l'accès à une pratique de la génétique déjà en place, en organisant un changement radical d'échelle. De l'autre, l'insistance porte sur la nouveauté. Les conditions de cette montée en puissance sont

² Voir par exemple, le rapport « Personalised medicine for the European Citizen », ESF Forward Look (2012) <http://archives.esf.org/coordinating-research/forward-looks/biomedical-sciences-med/current-forward-looks-in-biomedical-sciences/personalised-medicine-for-the-european-citizen.html>

³ La référence à la démocratie se limite dans le plan FMG2025 aux questions de démocratie sanitaire, comme le précise le texte du plan : « Les acteurs et les usagers du système de santé et de la recherche sont associés à la mise en œuvre du Plan médecine génomique dans une démarche de démocratie sanitaire. »

⁴ « Progressivement et par extension à de nouvelles indications cliniquement validées, c'est l'ensemble des patients qui pourront à leur tour bénéficier d'une meilleure prise en charge. », *ibid.*

⁵ « La médecine génomique de précision est une révolution dans le domaine du soin et de la prévention. Elle soulève d'immenses espoirs, ô combien légitimes, dans la population. », *ibid.*

identifiées avant tout comme une question de transfert des technologies depuis les laboratoires de recherche vers les lieux de soins ou de prévention.

Pour analyser le tournant vers la médecine génomique, ce texte se propose de partir de la génétique clinique et de décrire les déplacements de savoirs, de pratiques et de régulations qu'implique cette évolution depuis une génétique appréhendée et organisée comme une spécialité médicale vers une génomique définie avant tout comme un ensemble de technologies applicables au soin dans des contextes médicaux plus divers.

Nourri d'une expérience personnelle de recherche en génétique épidémiologique de 15 ans et d'un travail d'enquêtes socio-ethnographiques en cours, menées collectivement⁶, dans deux contextes cliniques aux avant-postes de la médecine génomique – la génomique des tumeurs et la génétique des thrombophilies non rares – il défend l'idée selon laquelle les discontinuités entre génétique clinique et médecine génomique sont fortes et que la généralisation du recours à la génomique dans les parcours de soin n'est pas réductible à un simple problème de transfert de technologies depuis la recherche vers la clinique.

Ce point de vue s'appuie sur le constat que la massification du recours aux tests génétiques, imposée notamment par le volontarisme des politiques publiques d'innovation et les stratégies de firmes positionnées sur un marché porteur, s'accompagne d'un double mouvement de complexification – complexification du réseau d'acteurs concernés par la génomique et complexification des modalités épistémologiques de convocation de l'explication génétique – dont les conséquences sur les usages, les représentations et les régulations de la génétique sont importantes. Aux effets de seuils liés au changement d'échelle que ces technologies rendent possibles, s'ajoutent en effet des évolutions fortes résultant de la diversification des mondes sociaux directement concernés par leur diffusion, que ce double mouvement reflète et rend possible.

17

I. LORSQUE LA GÉNÉTIQUE ENTRAÎNE DANS LA CLINIQUE

Dans son livre *Inventer la biomédecine*⁷, l'historien Jean-Paul Gaudillière propose une analyse intéressante à avoir en tête au moment d'apprécier les déplacements introduits par la diffusion de la génomique dans les pratiques cliniques. Il rapporte ainsi que lorsque Jérôme Lejeune, Raymond Turpin et Marthe Gauthier proposent en 1958 que le *mongolisme*, comme on dit à l'époque, est associé à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, l'incertitude sur le nombre de chromosomes humains reste importante.

⁶ La première enquête, menée avec l'anthropologue Claire Beaudevin (Cermes3) et le sociologue Ashveen Peerbaye (Lisis), financée comme projet exploratoire par le Labex SITES, nous a conduits sur deux sites de déploiement de la génomique des tumeurs, un centre de lutte contre le cancer où se mènent des essais cliniques de pointe et une plateforme de génétique moléculaire de l'Institut du Cancer, au sein d'un CHU de taille moyenne. La seconde, menée avec le sociologue Mauro Turrini (Univ. Nantes), financée par l'Agence de biomédecine, nous a amenés à reconstruire l'histoire des tests génétiques pour les thrombophilies non rares et à étudier leurs usages au sein d'un grand CHU.

⁷ J.-P. GAUDILLIÈRE, *Inventer la biomédecine*, La Découverte, Paris, 2002.

Les technologies de culture cellulaire et celles de visualisation des chromosomes sont encore balbutiantes. On s'interroge en particulier pour savoir si ce nombre est stable ou s'il peut varier d'un individu à l'autre, comme c'est le cas chez certaines espèces animales et végétales. Si la standardisation des technologies et avec elle, celle du nombre de chromosomes, sera rapidement atteinte, l'identification régulière de cas de « *mongoliens cliniques* » présentant les symptômes mais pas de trisomie observable à l'échelle cellulaire continuera à nourrir l'incertitude. La question qui se pose est celle de savoir si cette catégorie nosographique doit être démembrée pour établir une sous-catégorie correspondant au diagnostic fondé sur le caryotype ou si le diagnostic clinique, généralement considéré comme solide, doit rester primordial. De fait, c'est cette seconde option qui va initialement prévaloir en France. Tous les enfants considérés comme atteints sur la base des critères cliniques – et ils sont relativement nombreux à l'époque – continuent à être pris en charge de la même façon quel que soit leur statut chromosomique. La pratique du caryotype va poursuivre son développement, mais elle sert avant tout à compléter le travail clinique, notamment pour trancher les rares cas où le diagnostic clinique est incertain. L'étiologie génétique totalement acceptée reste ainsi soumise à la clinique et sans impact notable sur les pratiques de prise en charge.

18

Dans un autre de ses articles Gaudillière⁸ contraste cette histoire avec celle de l'amyotrophie spinale infantile, maladie pour laquelle l'identification du premier locus génétique par l'équipe de Judith Melki, en 1990, va conduire à redéfinir la nosographie clinique.

Dans ce cas, les mutations génétiques identifiées sont trouvées chez des malades atteints de la forme chronique de la maladie, mais également chez des malades atteints de la forme aiguë. Or, ces deux formes sont considérées par les cliniciens comme deux catégories bien distinctes, qui font l'objet de prises en charge différentes. La nouvelle catégorie fondée sur la génétique n'est donc pas strictement congruente avec la catégorie clinique. Mais contrairement à la trisomie 21, un travail va cette fois être collectivement entrepris pour légitimer la catégorie organisée autour de la génétique. Formes aiguës et formes chroniques vont être reconsidérées pour définir des attributs cliniques communs et exclure des formes désormais jugées atypiques, ne présentant par ailleurs pas de mutations génétiques identifiables.

Pour Gaudillière, une série de facteurs explique la divergence entre ces deux histoires que plus de 20 ans séparent. Mais il insiste sur deux points. Premièrement, dans le cas de la trisomie, le service pédiatrique de Turpin est organisé pour répondre aux besoins des familles en les aidant notamment à trouver des lieux de prise en charge pour leurs enfants. La situation est différente pour l'amyotrophie spinale infantile, face à laquelle les médecins sont largement démunis. Ce que la réorganisation autour de la génétique va précisément permettre, c'est d'optimiser ce qui, avec le temps, va s'imposer comme la modalité privilégiée de prise en charge de cette maladie : le diagnostic prénatal. Ainsi,

⁸ J.-P. GAUILLIÈRE, 2000, « Whose work shall we trust », in « Controlling our destinies ». Edited by P.R. Sloan. University Notre-Dame Press. Notre-Dame, Indiana, 2000.

l'articulation entre clinique et génétique dans les situations où les catégories fondées sur ces deux types de critères ne se superposent pas entièrement, est largement dépendante du contexte, et notamment des formes de prise en charge de la maladie qu'elles rendent ou non possibles.

Le second point sur lequel Gaudillière insiste est celui du rapport de force entre les différentes professions. Dans les années 1950, la cytologie n'est pas une profession valorisée en France⁹. Ce sont les cliniciens qui conservent le pouvoir de décision. Dans les années 1980, la situation a changé. Les biologistes moléculaires, alliés aux associations de patients, disposent d'une visibilité et d'une légitimité plus grandes. Le rapport de force entre génétique et clinique a été déplacé.

Loin des récits de technologies révolutionnaires, mises au point dans des laboratoires de recherche et transférées, intactes, dans la clinique, mais plus proche du quotidien des pratiques actuelles de la génomique, cette histoire invite à regarder de près les contextes cliniques dans lesquels se déploient les technologies génomiques et les transformations que leur intégration aux contextes préexistants requièrent, en étant attentifs aux acteurs présents, à leurs préoccupations, aux savoir-faire et technologies dont ils disposent comme aux rapports hiérarchiques qu'ils entretiennent.

19

II. LA NOUVELLE DISTRIBUTION D'ACTEURS DE LA MÉDECINE GÉNOMIQUE

De fait, le monde des professionnels et des profanes aujourd'hui concernés par la génomique s'est non seulement étendu depuis la fin des années 1990, mais il s'est aussi complexifié. Alors que la génétique clinique est un domaine qui, en France, est historiquement encadré par les médecins généticiens d'une part et par l'État d'autre part, la médecine génomique déborde très largement de ce cadre.

D'une part, les domaines cliniques concernés par l'arrivée de la génomique sont plus variés. Alors que la génétique clinique prend en charge principalement des maladies rares et les formes familiales de cancers, c'est aujourd'hui tous les cancers, une bonne partie des maladies cardiovasculaires mais aussi le diabète, des maladies ophtalmiques, dermatologiques, auto-immunes... qui sont potentiellement concernés. La génétique se retrouve ainsi en situation de façonner et d'être façonnée par des cultures professionnelles, des formes de prises en charge, des histoires cliniques de maladie beaucoup plus variées.

⁹ Un élément qui a joué dans l'invisibilisation de la contribution de M. GAUTIER à la « découverte de la trisomie 21 ». Voir N. CHEVASSUS-AU-LOUIS (2014) Trisomie : une pionnière intimidée, *Le Monde*, 3 février. Voir aussi la description du travail des femmes employées pour réaliser les analyses des frottis vaginaux que proposent M. CASPER et A. CLARKE dans l'article « Making the pap smear into the "right tool" for the job » (1998), *Social Studies of Science*, 28:255-90.

En miroir, les patients, leurs histoires personnelles et familiales de maladie, les modalités d'organisation en association ou en réseau, les liens qu'ils ont tissés avec les professionnels de santé, les autorités publiques ou les firmes privées sont également plus hétérogènes.

Du point de vue de l'analyse strictement génétique, le tournant vers la génomique a profondément renouvelé les formes d'expertises requises et les pratiques. Les nouvelles technologies d'analyse de l'ADN largement automatisées produisent désormais des quantités importantes de données numériques qu'il s'agit de traiter et d'analyser pour produire des informations susceptibles d'être mobilisées dans la décision clinique. Les savoir-faire associés à la biologie moléculaire sont peu à peu réduits à un travail de préparation des échantillons réalisable par des techniciennes¹⁰, alors que le traitement de l'information requiert des compétences en informatique ou en statistiques, plus rares et valorisées. Bio-informaticiens, biostatisticiens et ingénieurs de plateforme¹¹, pour la plupart hautement qualifiés, tendent à devenir la nouvelle pierre angulaire de la génomique. Cette centralité est renforcée par les conditions du travail d'interprétation des données génétiques produites qui repose largement sur une mise en relation d'informations issues de multiples bases de données nationales ou internationales, complétée par un travail spécifique de modélisation statistique.

20

Cette augmentation du nombre et de la diversité des acteurs biomédicaux concernés par la caractérisation de l'ADN et de ses effets, va de pair avec une accentuation de la division du travail entre professionnels. En conséquence directe, la position historiquement duale des médecins généticiens, à la fois présents auprès des patients, de leur tableau clinique et de leur histoire familiale et *auprès de* l'ADN, pour l'interpréter, n'est plus la règle. Une proportion croissante des cliniciens prescrivant des tests génétiques ne travaille plus directement avec l'ADN. Réciproquement, les professionnels responsables des analyses génétiques en contexte de soin sont de moins en moins au contact des patients.

À ces transformations internes au monde biomédical répondent des transformations des politiques publiques et des marchés de la génétique. Sans entrer dans une analyse détaillée, deux points méritent ici d'être soulignés. Le premier a trait à l'évolution des politiques publiques. Avec le tournant vers l'économie de la connaissance, recherche et innovation sont appelées à jouer des rôles de premiers plans dans les agendas économiques. La génomique se retrouve ainsi traitée comme un « domaine à forte compétitivité internationale »¹². L'investissement public dans ce domaine doit non seulement permettre de rationaliser les dépenses de santé par une « diminution du

¹⁰ La profession est extrêmement féminisée. Les techniques de biologie moléculaire imposent toutefois aux techniciennes d'être bien formées aux spécificités de ce travail, qui requiert l'enchaînement de tâches impliquant toutes un haut degré de précision dans les manipulations.

¹¹ La profession est beaucoup moins féminisée. La plupart sont titulaires d'un Master 2 voire d'un doctorat.

¹² Les citations de ce paragraphe sont issues du Plan France Médecine Génomique 2025 FMG2025 (AVIESAN 2016).

nombre de bilans inadaptés, imprécis et onéreux, [une] réduction des délais d'analyse, [une] suppression ou limitation de médicaments inutiles, [l'] élimination de certains effets secondaires handicapants, [le] gain d'années de vie », mais également de « développer une filière industrielle » et constituer une « source de développement économique et d'emploi ».

La seconde caractéristique notable concerne l'évolution des marchés biomédicaux autour de l'ADN. Le tournant génomique a été fortement négocié à la faveur de la montée en puissance d'une industrie des équipements technologiques, devenue un moteur de premier plan des changements de pratiques des laboratoires de recherche comme des laboratoires de biologie médicale hospitaliers ou privés. Très lié à cette industrie du séquençage, un nouvel univers de start-up ou de firmes organisées autour de l'interprétation des données génétiques a également pris un essor certain. Enfin, l'intérêt pour la génétique de l'industrie pharmaceutique a pris une tournure stratégique plus importante, dès lors que les tests génétiques sont devenus de nouveaux sésames pour obtenir les autorisations de mettre sur le marché les nouvelles générations de thérapies ciblées.

21

III. EXTENSION DES MODALITÉS ÉPISTÉMOLOGIQUES CONVOQUANT LA GÉNÉTIQUE

Dans le cadre de la génétique clinique, La mutation peut, à de multiples égards, être interprétée comme l'incarnation moléculaire, localisée dans l'ADN, de la lésion clinique telle que Foucault la décrit dans la *Naissance de la clinique*¹³. C'est la condition (quasi-) nécessaire et (quasi-) suffisante de la maladie. Utilisée pour poser un diagnostic, évaluer un risque de survenue ou de récurrence chez des malades potentiels, elle permet de fonder des catégories nosographiques, et impose souvent de considérer l'incertitude vis-à-vis de la maladie, sa qualification, sa réduction et sa prise en charge¹⁴.

Avec la médecine génomique, ce paradigme de la lésion moléculaire n'a pas disparu. Des patients atteints de syndromes ou de maladies rares, chez qui aucune mutation génétique dans des gènes connus pour leur implication dans ce type de maladies n'a pu être trouvée, peuvent être soumis à l'analyse de tous leurs gènes (exome entier)¹⁵ voire

13 M. FOUCAULT (1963) *La Naissance de la Clinique*. L'idée de la mutation génétique comme incarnation moléculaire de la lésion clinique est notamment discutée par J.-P. GAUDILLIÈRE, *Inventer la biomédecine* (2002), mais aussi I. LÖWY ET J.-P. GAUDILLIÈRE (2008), « Localizing the global: Testing for hereditary breast cancer », *Science Technology and Human Values*, 33 (3) 299-325, ou encore par C. BOURGAIN ET J.-P. GAUDILLIÈRE (2018), « Génomique à haut débit et innovation thérapeutique en cancérologie : regards croisés sur les enjeux épistémiques et sociaux » in Norbert AMSELLEM, Philippe BATAILLE (dir.), *Le Cancer : un regard sociologique*, La Découverte, 2018.

14 P. BOURRET ET V. RABEHARISOA (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

15 Le terme d'exome est utilisé pour désigner l'ensemble des régions de l'ADN correspondant aux parties des gènes pouvant être transcrites en protéine.

de leur génome entier, dans l'espoir d'identifier une mutation pouvant être considérée comme causale par les cliniciens compétents¹⁶. Dans un autre contexte, un programme pilote du plan FMG2025 prévoit d'analyser l'exome de patients atteints de diabète pour évaluer le pourcentage de ceux qui présentent une mutation génétique alors que l'examen clinique n'avait pas permis de suggérer une telle étiologie¹⁷.

Néanmoins, ce paradigme est loin d'épuiser toutes les modalités épistémologiques par lesquelles la génétique est aujourd'hui convoquée dans la médecine génomique. Une grande partie des tests génétiques réalisés s'inscrivent dans deux modalités épistémologiques distinctes : la génétique tumorale et la génétique multifactorielle.

L'analyse génétique des tumeurs constitue aujourd'hui un poste avancé de la médecine génomique, avec 117 000 tests génétiques réalisés en 2014¹⁸. Dans ce contexte, les mutations recherchées sont pour la plupart apparues au cours du processus évolutif de cancérisation. Ce ne sont pas des attributs familiaux – elles ne sont ni héritées, ni transmises – mais des attributs de la tumeur telle qu'elle se présente au moment de l'analyse. Elles ne disent rien du risque clinique des apparentés. En retour, la concentration familiale de la maladie n'est plus un critère pertinent pour suspecter la présence de mutations.

Comme l'ont montré les travaux de sciences sociales qui se sont penchés sur la question, le régime sociotechnique de ces analyses est différent¹⁹. Les mutations sont recherchées pour décider de l'administration au patient d'un médicament spécifique. Le terme « d'actionnable », utilisé par les acteurs pour qualifier ces mutations, souligne le pouvoir d'action immédiat dont elles sont investies. L'actionnabilité n'est pas une qualité objective absolue. Elle est toujours relative à un médicament donné, dans un contexte clinique précis. Une même mutation peut être actionnable dans un type de cancer et pas

22

16 Voir à ce propos le travail d'analyse des pratiques collectives pour interpréter les données de séquençage intégral de l'exome, chez des patients en recherche de diagnostic, par S. TIMMERMANS (2015) « Trust in standards: transitioning clinical exome sequencing from bench to bedside », *Social Studies of Science*, 45, 1, 77-99.

17 Les patients atteints de diabète présentant une mutation jugée causale représentent 1 à 2 % des cas. Dans la pratique clinique actuelle, la recherche d'une mutation n'est entreprise que lorsque le patient présente une symptomatique particulière et qu'il a des apparentés diabétiques. L'identification d'une mutation de cette nature permet de préciser le pronostic, d'adapter le suivi clinique et la prise en charge thérapeutique et proposer un dépistage familial et préventif aux apparentés.

18 Derniers chiffres consolidés fournis par l'Institut du cancer. À rapporter aux 380 000 nouveaux cas de cancers annuels et aux 30 000 tests génétiques réalisés, la même année, dans le contexte de l'oncogénomique, i.e. la génétique clinique appliquée aux cancers.

19 N.C. NELSON, P. KEATING, A. CAMBROSIO. (2013) « On being "actionable": clinical sequencing and the emerging contours of a regime of genomic medicine in oncology », *New Genetics and Society*, 32, 4, 405-428. A. CAMBROSIO, P. KEATING, N. NELSON, (2014) « Régimes thérapeutiques et dispositifs de preuve en oncologie : l'organisation des essais cliniques, des groupes coopérateurs aux consortiums de recherche », *Sciences sociales et santé*, 32, 3, 13-42. C. BOURGAIN et J.-P. GAUDILLIÈRE, « Génomique à haut débit et innovation thérapeutique en cancérologie : regards croisés sur les enjeux épistémiques et sociaux » in *Le Cancer : un regard sociologique*, La Découverte, 2018.

dans un autre. Elle ne présume pas de la capacité de la mutation à orienter les décisions pour d'autres traitements, y compris proches dans leur mécanisme d'action biologique. La mutation actionnable ne correspond donc plus à la lésion moléculaire.

La seconde modalité génétique devenue importante consiste à caractériser des facteurs de susceptibilité génétique. En 2016, les deux séries de tests génétiques les plus prescrits en génétique post-natale en France étaient les tests pour les thrombophilies non rares (TNR) – 122 000 tests réalisés – et ceux qui concernent la spondylarthrite ankylosante – 54 000 tests²⁰. Dans les deux cas, il s'agit de tests de susceptibilité génétique. Pour les TNR, par exemple, les tests permettent de détecter la présence de mutations dans deux gènes de la coagulation (Facteurs V et II). Les personnes présentant une mutation Facteur V Leiden ont un risque de faire une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde (maladie dite thromboembolique veineuse, MTEV) multiplié par 4 par rapport aux individus non porteurs. Mais cette augmentation de risque n'étant que relative, en pratique, les porteurs ne représentent que 20 % des cas d'embolie ou de thrombose veineuse profonde, les autres cas étant déclarés chez des individus non mutés. Par ailleurs, cette mutation étant retrouvée chez 5 % de la population générale alors que l'incidence de l'embolie pulmonaire n'est que de 100 000 cas par an en France, la plupart des personnes présentant la mutation ne déclenchent ni embolie, ni thrombose veineuse profonde. Ce contexte de susceptibilité constitue bien un déplacement par rapport au cadre monocausal qui sous-tend le paradigme de la lésion moléculaire. La mutation n'est plus une information nécessaire et suffisante pour prédire les processus futurs : la maladie peut advenir sans mutation et les personnes mutées peuvent ne pas déclarer la maladie. La mutation est un facteur de risque qui s'insère dans un modèle multifactoriel et multicausal. Du point de vue des formes d'articulation entre génétique et clinique, cette seconde modalité se décline toutefois de façon à la fois très variable selon les contextes biomédicaux et largement instable dans le temps et dans l'espace.

Dans le travail que nous avons entrepris avec Mauro Turrini pour reconstruire l'histoire de la diffusion des tests génétiques pour les TNR dans les pratiques cliniques²¹ nous avons montré combien l'identification de la mutation Facteur V Leiden en 1994²² avait suscité d'enthousiasme immédiat dans les différentes spécialités médicales concernées par la prise en charge des MTEV (médecine interne vasculaire, hématologie, angiologie, cardiologie mais aussi gynécologie, pneumologie, neurologie...). La MTEV est une maladie relativement fréquente, aux conséquences parfois très graves, avec risque de récurrence important et pouvant survenir chez des patients jeunes et en bonne santé. C'est également une maladie plus concentrée dans certaines familles, mais

²⁰ Chiffres Agence de Biomédecine, 2016. En comparaison, l'Agence recense 10 000 tests réalisés pour la mucoviscidose et 15 000 pour le syndrome de l'X fragile.

²¹ M. TURRINI et C. BOURGAIN, *De/geneticizing susceptibility. Multiplicity of non-rare thrombophilia in biomedical research and practice*, Social Science en Medicine. Soumis.

²² C. BERTINA *et al.* (1994). « Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. », *Nature*, 369: 64-67

pour laquelle en 1994, seules quelques mutations génétiques rares avaient été décrites. D'effet important sur le risque de maladie, ces mutations étaient néanmoins trop rares pour avoir une utilité clinique satisfaisante. *A contrario*, la mutation Facteur V Leiden, lorsqu'elle est identifiée, parce qu'elle est beaucoup plus fréquente, est immédiatement utilisée par les cliniciens comme un moyen pour répondre aux questions lancinantes des patients qui se demandent « Pourquoi ? Pourquoi moi ? Dois-je avoir peur que ça recommence ? ». Même les cliniciens les plus experts, directement impliqués dans les toutes premières études, reconnaissent avoir eu massivement recours à ce test et à avoir interprété les résultats comme s'il s'agissait de l'identification d'une lésion moléculaire.

Cette situation peut paraître étonnante en comparaison avec des mutations identifiées à la même période, comme l'allèle e4 de l'Apolipoprotéine E (ApoE4), facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer²³, et dont la diffusion va rester limitée car cantonnée aux seules consultations spécialisées en génétique²⁴. De fait, une partie des chercheurs impliqués dans l'identification et la caractérisation des mutations Facteurs V et II les analyse dès le départ dans un cadre multifactoriel et multicausal²⁵. Épidémiologistes, responsables des premières cohortes cas/témoins qui vont directement contribuer à l'adoption clinique de ces tests, ces chercheurs-là sont rompus à ces modèles. Les mutations génétiques ne sont pour eux que des facteurs de risque parmi d'autres, pouvant moduler le risque. Ainsi, ces mutations FV et FII se retrouvent-elles simultanément appréhendées comme des lésions moléculaires et comme des facteurs de risque selon le type d'expertise scientifique et l'expérience clinique des acteurs, par ailleurs amenés, pour certains, à travailler et à publier régulièrement ensemble.

24

Au cours des vingt années qui vont suivre, l'accumulation d'études de grande taille va contribuer à construire un consensus assez large parmi les experts, qu'ils soient ou non cliniciens, sur l'utilité clinique de ces tests – réelle dans de rares cas cliniques particuliers, nulle dans la grande majorité des cas²⁶. Pour autant, selon les pays, les réglementations en place en matière de génétique, les structurations des disciplines médicales, les hiérarchies qui les organisent, les formes d'organisation des parcours de soins... le recours à ces tests reste toujours contrasté. Très utilisés en Italie ou en France, où ils sont remboursés par la sécurité sociale depuis 2013, le recours aux tests serait plus limité au Royaume-Uni notamment²⁷.

23 G.D. SCHELLENBERG, S.S. DEEB, M. Boehnke *et al.* (1987), « Association of an apolipoprotein CII allele with familial dementia of the Alzheimer type », *Journal of Neurogenetics*, 4:2, 97-108

24 La recherche de mutation dans ApoE ne figure pas parmi les 50 tests de génétique post-natale les plus prescrits en France selon l'Agence de la Biomédecine. Moins de 2 500 tests sont ainsi réalisés chaque année, alors que 225 000 nouveaux cas de maladie d'Alzheimer sont déclarés.

25 F. R. ROSENDAAL, (1999), « Venous Thrombosis: A Multicausal Disease », *Lancet*, 353:1167-73.

26 J.-M. CONNORS, (2017), « Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis », *New England Journal of Medicine* 377:1177-87.

27 Les statistiques disponibles pour mener les comparaisons sont rares. Ces éléments proviennent d'entretiens menés auprès d'experts européens et de comparaisons entre recommandations nationales – V. DE STEFANO ET E. ROSSI (2013), « Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic

Cette situation tient, en France, pour partie au fait que les cliniciens prescrivant ces tests sont, d'une part, très peu formés à la génétique et d'autre part, rattachés à une myriade de spécialités médicales dont la structuration et la propension à suivre les recommandations de bonnes pratiques sont très hétérogènes.

IV. EXTENSION DES MONDES BIOMÉDICAUX CONCERNÉS PAR LA GÉNÉTIQUE

Cette multiplication des arènes biocliniques est un trait saillant de la médecine génomique. De nombreux professionnels aujourd'hui confrontés à la production, à l'analyse et à l'utilisation de l'information génétique n'ont pas été sensibilisés aux spécificités juridiques ou éthiques associées aux usages de cette catégorie particulière d'information biologique en contexte médical. Une proportion croissante des cliniciens concernés n'a pas suivi de formation scientifique particulière ni été amenée à exercer dans le milieu de la génétique clinique, spécialité médicale où le travail d'interprétation de l'information génétique est ancré au plus près du travail clinique et de l'histoire familiale²⁸.

Les conséquences de ce déplacement ne se limitent pas aux seuls enjeux de surprescription et d'écarts aux recommandations expertes évoqués. Les usages tendent également à se déployer dans un cadre de régulations professionnelles, éthiques et légales différent de celui de la génétique clinique²⁹.

Ainsi la génétique tumorale, telle qu'elle est pratiquée en routine sur les plateformes de génétiques moléculaires de l'Institut du Cancer (Inca), est-elle conduite sous la responsabilité de biologistes et sur des sites ne disposant pas nécessairement des agréments requis en génétique clinique³⁰. Par ailleurs, aucune information spécifique n'est dispensée aux patients avant la réalisation des tests et ils ne signent pas de consentement particulier à l'analyse génétique. La justification de ce qui peut apparaître comme une exception surprenante aux régulations de la génétique réside dans le fait que ces analyses ne ciblent pas l'ADN germlinal mais l'ADN tumoral. Alors que l'analyse du premier est strictement encadrée en droit français³¹, au nom du respect de l'intimité et de l'identité d'une personne, le second est considéré comme une version dégénérée, différant suffisamment de l'ADN germlinal pour ne plus être considéré comme représentant « l'identité » moléculaire personnelle. En pratique, toutefois, la restriction

prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups », *Thromb Haemost*, 110:697-705.

28 J. LATIMER (2015) *The Gene, the Clinic and the Family: Diagnosing Dysmorphology, Reviving Medical Dominance*, Routledge.

29 Les professionnels en charge des analyses génétiques et les laboratoires où sont réalisés les tests sont chacun soumis à un régime d'autorisations délivrées par l'Agence de la Biomédecine.

30 Voir C. BEAUDEVIN, A. PEERBAYE et C. BOURGAIN (2018), « It has to become true genetics. Tumour genetics and the division of diagnostic labour in the clinic », *Sociology of Health and Illness*, (sous presse).

31 Voir notamment Code civil, article 16-10 et article R1131-1 du Code de la santé publique.

à l'étude du seul ADN tumoral est largement fictionnelle. Les échantillons de biopsie ne sont jamais uniquement constitués de cellules tumorales. Il est même tout à fait classique qu'une biopsie de tumeur contienne moins de 30 % de cellules tumorales et que la majorité de l'ADN analysé soit en fait de l'ADN germlinal. Mais dans ce contexte, l'analyse génétique se déploie comme un test en plus, qui vient compléter des analyses biologiques non génétiques, pratiquées de longue date sur des tumeurs pour préciser un diagnostic ou orienter un traitement. L'analyse génétique se trouve insérée dans une niche écologique particulière, au sein de laquelle les spécificités du traitement éthique dont elle fait l'objet ne s'imposent pas aux acteurs comme allant de soi.

Cette situation est exacerbée par l'accélération du temps des analyses. Une analyse oncogénétique pour rechercher une mutation germinale dans les gènes BRCA1 peut s'étaler sur plusieurs mois. L'urgence clinique est généralement faible dans la mesure où le résultat du test doit permettre de prédire un risque de survenue ou de récurrence de la maladie dans le futur et d'organiser le suivi en conséquence. Ce temps permet en outre d'organiser une information et un accompagnement des patients dans leurs réflexions. Lorsqu'un test génétique – comme c'est le cas pour les analyses d'ADN tumoral réalisées sur les plateformes de l'Inca – doit servir pour la prescription d'un médicament chez un patient atteint d'un cancer métastatique, le résultat est attendu dans les meilleurs délais. Dans cette situation d'urgence et en l'absence de cadres normatifs forts, les tests sont plus facilement réduits à leur stricte dimension technique et l'attention aux particularités de l'information génétique nettement réduite.

26

Dans le cas des TNR, les tests génétiques ciblent nommément l'ADN germlinal et sont effectués dans le respect des dispositions appliquées en génétique clinique. Notre enquête montre que la nécessité de signer un consentement est même perçue par de nombreux professionnels concernés comme le principal attribut marquant leur dimension génétique. Les logiques présidant à l'usage de ces tests sont toutefois d'autant plus hétérogènes que les contextes biocliniques concernés sont nombreux.

Ces tests sont, en très grande majorité, prescrits dans le cadre d'un bilan de thrombophilie plus large, qui inclut une série de tests biologiques divers. Le test génétique peut alors être considéré comme un outil en plus pour réaliser un dosage, qui vient confirmer ou préciser une mesure d'activité réalisée directement sur une protéine. Si, contrairement à d'autres contextes, les questions de propriétés intellectuelles ne semblent pas avoir joué un rôle dans la diffusion des tests génétiques pour les TNR³², les logiques économiques ne sont évidemment pas absentes, notamment pour les laboratoires de biologie privés et publics en charge des tests³³.

32 S. HOGARTH *et al.* (2009), « The role of patents in the development and clinical use of genetic tests. Case studies on the role of IP in the development and clinical use of genetic tests for Factor V Leiden, TPMT and HPV in the USA and EU », <https://www.sussex.ac.uk/webteam/gateway/file.php?name=sc30-wp3.pdf&site=25>

33 Plusieurs des protagonistes que nous avons interrogés ont insisté sur le rôle majeur que ces acteurs ont joué dans la décision d'inscrire les tests à la nomenclature des actes pris en charge par la sécurité sociale, qui a elle-même permis de légitimer et de diffuser la prescription des tests.

La modalité principale de prise en charge d'un épisode de MTEV consiste, par ailleurs, à mettre le patient sous anticoagulants. Elle implique de décider de la durée de ce traitement et donc d'arbitrer entre deux types de risques : le risque de récurrence d'un épisode de MTEV et le risque d'une hémorragie grave provoquée par le traitement. Or, selon les contextes cliniques, cet arbitrage peut être soumis à des contraintes différentes en fonction des valeurs de risque et des formes de prise en charge. Ainsi, dans une session sur les TNR organisée lors d'un récent congrès du Collège Français de Pathologie Vasculaire³⁴, une gynécologue expliquait-elle à ses collègues d'autres spécialités, les conditions dans lesquelles s'inscrit sa décision de prescrire un test génétique. Le risque d'hémorragie autour de la délivrance constitue pour les obstétriciens français une question majeure puisque cet accident est aujourd'hui devenu la première cause de mortalité maternelle liée à l'accouchement. Décider de mettre une patiente enceinte sous anticoagulants pendant toute sa grossesse est donc un choix qui fait l'objet de réticences fortes. Dans ce contexte, le test génétique devient pour les gynécologues un argument opposable aux obstétriciens pour justifier de mettre sous anticoagulant durant toute sa grossesse, une femme avec une histoire personnelle et familiale et donc un risque accru d'embolie pulmonaire. Plus que la capacité du test à bien prédire la survenue d'un événement, c'est ici sa propension à matérialiser le risque, à le faire exister face à un autre risque moins probable mais potentiellement plus grave, qui semble justifier son intérêt.

27

Enfin, dans deux tiers des cas, le test est prescrit par des praticiens hospitaliers. Une partie des prescriptions concerne évidemment les patients directement pris en charge à l'hôpital. Mais de nombreux patients, après une phlébite ou une thrombose, sont également adressés à certains hôpitaux par des praticiens de ville (médecins angiologues, généralistes...) estimant qu'un bilan de thrombophilie pourrait être indiqué. Dans la grande majorité des cas, ces patients ne présentent pas les indications pour lesquelles le bilan de thrombose est recommandé par les guides de bonnes pratiques. Pourtant, les praticiens hospitaliers, y compris les plus experts, prescrivent tout de même ce bilan de façon quasi-systématique. Le test devient ici le moyen par lequel le centre expert démontre qu'il a prêté attention à la requête du collègue, qu'il a fait ce qui était attendu de lui. Sa valeur ne réside donc pas dans son utilité clinique directe, mais dans sa capacité à fluidifier des relations professionnelles hiérarchiques.

Massification et diversification des contextes cliniques d'usages conduisent ainsi à multiplier les valeurs d'usage dont les tests sont investis, les rôles qu'ils sont amenés à jouer et les formes de régulation auxquels ils sont soumis ou au contraire ils échappent.

³⁴ 52^e congrès du Collège français de pathologie vasculaire. 21-23 mars 2018, *Journal de Médecine Vasculaire*, 43, p. 77-79. Ce collège regroupe les différentes spécialités médicales concernées par les pathologies vasculaires : médecine vasculaire, hématologie, médecine interne, cardiologie, chirurgie, gynécologie, neurologie, pneumologie...

V. BIEN PLUS QU'UN SIMPLE TRANSFERT DE TECHNOLOGIES

S'appuyant sur deux terrains d'enquêtes, correspondant chacun à un mode particulier de recours à la génétique mais inscrits dans le même mouvement de massification des usages, ce texte insiste sur l'importance de deux niveaux de complexification pour analyser les déplacements depuis la génétique clinique vers la médecine génomique.

Le premier concerne les modalités épistémologiques par lesquelles la génétique se trouve désormais convoquée en médecine. À la mutation rare, incarnation moléculaire de la lésion clinique, et pierre angulaire de la génétique clinique, s'ajoutent au moins deux modes supplémentaires : celui des mutations tumorales actionnables, dont la qualité est relative aux contextes d'usages thérapeutiques, et celui de la susceptibilité génétique, où la mutation devient un facteur de risque inscrit dans une représentation multifactorielle et multicausale de la maladie. Cette complexification est importante dans la mesure où elle requiert la mobilisation de savoirs différents et va de pair avec l'organisation de pratiques et de régulations plus hétérogènes. Mais elle est également importante par sa position de pivot dans l'extension du « champ de compétences » de la génétique. Elle apparaît en effet à la fois comme la condition nécessaire à la massification et la diversification des usages de la génétique et comme une donnée largement invisible pour la plupart des acteurs, utilisateurs potentiels mais trop éloignés des savoirs génétiques pour en saisir les nuances. Aux yeux de ces derniers se construit alors l'image de technologies génomiques extrêmement transversales et puissantes, image qui favorise, par effet boule de neige, leur adoption rapide dans de nouveaux contextes, avant même que l'intérêt de ces autres usages n'ait été clairement établi.

28

Le second niveau de complexification, très lié au précédent, concerne le réseau d'acteurs scientifiques, techniques, cliniques, marchands, politiques et citoyens, directement mobilisés autour de la génomique dans un contexte biomédical. Se mêlent ainsi des intérêts bien plus larges, qui s'organisent selon des hiérarchies et des logiques nouvelles. Les cercles restreints de la génétique clinique, au sein desquels les régulations sont scrupuleusement appliquées, et les professionnels les plus experts suffisamment influents pour imposer une standardisation importante des pratiques, ne correspondent plus aux cadres d'usage de la médecine génomique. Beaucoup plus ouverts, ces derniers se caractérisent par une application souvent *a minima* des régulations juridiques et éthiques existantes ; par une difficulté croissante à standardiser les pratiques – les tests circulant de façon transversale aux juridictions professionnelles organisées ; par une multiplication des logiques sous-tendant le recours aux tests – parés de la légitimité symbolique forte de la génétique, les tests en viennent à pouvoir jouer des rôles très variés ne mobilisant que partiellement leurs dimensions scientifiques ou biomédicales ; et par des effets retours sur les cercles experts, se retrouvant dans des positions nouvelles où la médecine des preuves (scientifiques et cliniques) est mise en balance avec des logiques professionnelles et économiques inédites qui perturbent l'alignement entre les discours et les pratiques.

La médecine génomique fonde sa légitimité sur la génétique clinique, en mobilisant directement la continuité technologique qui lie ces deux formes d'articulation entre génétique et clinique. Pour autant, l'analyse des conditions et des effets de sa diffusion dans un nombre croissant de contexte médicaux ne peut se réduire à des approches trop strictement centrées sur les technologies. Elle requiert au contraire un travail d'enquêtes multiples s'intéressant conjointement aux technologies et aux différents mondes sociaux dans lesquelles elles s'insèrent, qu'elles modifient et par lesquelles elles sont modifiées, avec le souci de rester attentif aux effets d'émergence que leur transversalité est susceptible de produire.

