

Actes de colloque

Quel pouvoir prédictif de la génétique et des neurosciences, et quels problèmes ?[☆]

*What predictive power of genetic and neural information,
and what problems does it raise?*

Franck Ramus^{1,*}

CNRS, ENS, EHESS, laboratoire de sciences cognitives et psycholinguistique, école normale supérieure, 29, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

1. Préambule : quelques écueils des débats sur l'inné et l'acquis

Les êtres humains ont une forte propension à catégoriser le monde, ce qui les conduit souvent à raisonner par dichotomie, à voir le monde en noir et blanc : les idées politiques sont soit de droite, soit de gauche, les individus sont soit bons, soit mauvais, soit des amis, soit des ennemis, et, dans le domaine qui nous intéresse, les fonctions cognitives² et leurs pathologies sont soit innées, soit acquises.

Le préalable nécessaire à la lecture du présent article est d'inhiber cette propension naturelle à raisonner en termes d'inné et d'acquis. Ces concepts mêmes sont des idées présocratiques, des mots qui sont utilisés dans le langage courant mais qui n'ont pas trouvé de contrepartie valide dans le langage précis et technique de la science. Ce sont des éléments de la psychologie populaire, pas des concepts de la psychologie scientifique. À titre d'illustration, Mameli et Bateson [1] ont étudié et analysé toutes les définitions possibles du mot « inné », en ont recensé 26, et ont conclu qu'aucune d'entre elles n'était satisfaisante, au sens où elle permettrait de classer correctement tous les traits qui

sont, de manière intuitive mais consensuelle, considérés comme « innés » ou pas.

De fait, les notions d'inné et d'acquis n'ont plus cours depuis longtemps dans l'étude scientifique de l'hérédité. Elles ont été remplacées par le concept d'héritabilité, une notion technique, bien définie³, quantifiable, et qui bien entendu ne correspond pas à la notion intuitive d'innéité, ce qui explique qu'elle puisse être mal interprétée et engendrer des malentendus. L'étude de l'héritabilité, quantifiée notamment à partir d'études de jumeaux ou d'adoption, permet de produire des affirmations comme : « L'intelligence a une hérédité de 60 % », ou encore « l'autisme est héréditaire à 90 % » [2–4]. La première phrase signifie que, sur l'ensemble des variations du quotient intellectuel observées au sein d'une population donnée, environ 60 % de celles-ci sont attribuables à des variations dans la constitution génétique des individus et environ 40 % sont attribuables à des variations dans les facteurs non génétiques (désignés habituellement sous le terme de facteurs environnementaux, l'environnement étant pris au sens large, incluant les facteurs psychosociaux auxquels on pense le plus spontanément, mais aussi des influences biologiques extérieures telles que les infections). De même, la seconde phrase indique que des facteurs génétiques expliquent 90 % de la probabilité pour un individu de devenir autiste et des facteurs environnementaux en expliquent 10 %.

Deux remarques s'imposent sur les estimations d'héritabilité. Premièrement, l'héritabilité ne met pas en relief que des facteurs génétiques. Elle permet aussi, par complémentarité, de quantifier l'influence des facteurs environnementaux. L'héritabilité

[☆] Colloque « Avancées biomédicales et protection des libertés », Grand'Chambre de la Cour de cassation, 4 juin 2010, Paris. Troisième table ronde « Enjeux éthique des neurosciences et protection des données personnelles ».

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : franck.ramus@ens.fr

¹ Chargé de recherches au CNRS.

² Par cognition et fonctions cognitives, j'entends tous les processus de traitement de l'information réalisés par le cerveau de l'individu, qui lui permettent de percevoir, agir, penser, planifier, parler, raisonner, apprendre, mémoriser, ressentir des émotions, etc. Autrement dit, la cognition englobe toute la vie mentale des êtres humains, sans aucune exception.

³ Techniquement, l'héritabilité est la proportion de la variance d'un phénotype qui est attribuable à la variance du génotype des individus, au sein d'une population donnée.

n'est jamais de 100 % et donc, il y a toujours des facteurs environnementaux à l'œuvre, quel que soit le trait étudié. Autrement dit, l'innéité, au sens de déterminisme génétique exclusif, n'existe pas. Deuxièmement, les estimations de l'héritabilité ne sont pas des nombres « vrais » en tous lieux et en tous temps, elles dépendent de la population étudiée. Plus précisément, elles dépendent à la fois de l'ensemble des génotypes présents dans cette population (une autre population pourrait avoir des susceptibilités génétiques différentes) et de l'ensemble des environnements auxquels cette population est exposée (une exposition à des facteurs environnementaux différents pourrait sensiblement altérer l'héritabilité). Pour donner un exemple extrême, la phénylcétonurie est une maladie génétique qui, non traitée, engendre des déficiences intellectuelles. La compréhension du mécanisme de la maladie et, par suite, la mise au point d'un traitement efficace (en l'occurrence, un régime), en élargissant l'espace des environnements possibles pour les patients, a sensiblement diminué l'héritabilité de la déficience intellectuelle associée à la maladie. On pourrait encore soulever d'autres paradoxes apparents de l'héritabilité et leur explication, mais ils n'ont que peu d'importance pour ce qui nous concerne ici.

Le principal intérêt des études d'héritabilité a été de montrer que toutes les fonctions cognitives qui ont été étudiées et toutes les pathologies (neurologiques, psychiatriques) affectant ces fonctions, ont une héritabilité modérée à forte, c'est-à-dire qu'elles sont, dans des proportions variables, influencées à la fois par des facteurs génétiques et par des facteurs environnementaux. Autrement dit, tout est « inné » et « acquis » à la fois, mais dans ce cas rien n'est inné et rien n'est acquis au sens strict de ces termes, ce qui achève d'en montrer la vacuité. En soi, les estimations d'héritabilité n'ont pas (ou ne devraient pas avoir) d'implications légales. Premièrement, parce qu'il s'agit de résultats moyens valides sur une population, mais qui ne préjugent en rien des facteurs causatifs ayant agi sur un individu donné (qui peut potentiellement dévier significativement de la moyenne). Deuxièmement, parce qu'elles ne permettent jamais d'isoler un facteur causatif unique, ni d'identifier précisément ce facteur. Au contraire, leur principal mérite est de motiver la recherche de facteurs causatifs, par d'autres moyens : si des facteurs génétiques influencent les fonctions cognitives et leurs pathologies, alors quels sont-ils, quelle est leur fonction biologique et par quels mécanismes influencent-ils la cognition humaine ? C'est là le terrain de la génétique et de la neurogénétique, que nous abordons maintenant.

2. Génétique et neurogénétique des fonctions cognitives et de leurs pathologies

Un nombre tous les jours croissant de travaux mettent en évidence des associations entre certains variants génétiques (mutations ou allèles⁴) et la probabilité de développer des

troubles cognitifs ou mentaux. À peu près tous les troubles neurologiques et psychiatriques sont concernés (hors lésions traumatiques), des plus héréditaires comme l'autisme et la schizophrénie à d'autres qui, bien que dépendant directement de facteurs environnementaux, sont néanmoins en partie influencés génétiquement (trouble anxieux, dépression...), en passant par les maladies neurodégénératives (Huntington, Alzheimer...). Sans pouvoir passer en revue tous ces résultats, on peut citer quelques succès :

- l'identification de quelques 300 gènes impliqués dans diverses formes de déficience intellectuelle [5,6] ;
- l'identification d'une série de gènes (*NGLN3*, *NLGN4*, *SHANK3*, *NRXN1*...) associés à l'autisme [7] ;
- l'identification d'une série de gènes (*DYX1C1*, *ROBO1*, *DCDC2*, *KIAA0319*...) associés à la dyslexie développementale [8,9] ;
- la mise à jour d'interactions entre certains gènes (*MAOA*) et certains facteurs environnementaux (maltraitance) comme mécanisme de susceptibilité au trouble des conduites et à la personnalité antisociale [10].

En dehors même de toute pathologie, il est désormais clair que toutes les capacités cognitives ainsi que les principaux traits de personnalité sont également sous influence génétique. On peut ainsi citer :

- l'identification d'une série de gènes (*DRD4*, *MAOA*, *COMT*...) associés aux capacités attentionnelles [11] ;
- l'identification d'une série de gènes (*DRD2*, *COMT*, *5-HT2a*, *KIBRA*, *ADRA2B*) associés aux capacités d'apprentissage et de mémoire [12–14].

Tous ces résultats sont des associations statistiques entre certains variants génétiques et certaines pathologies ou performances cognitives. À eux seuls, ils n'indiquent pas de mécanisme particulier, laissant béant le fossé entre gène et comportement. Néanmoins, ce fossé est de mieux en mieux comblé, d'une part, par la recherche en neurogénétique, étudiant chez l'animal les effets de ces variants génétiques sur le développement et les mécanismes cérébraux, et d'autre part, par l'imagerie cérébrale permettant d'observer chez l'humain leurs effets sur l'anatomie et l'activité du cerveau. Ces recherches permettent de mieux comprendre, par exemple :

- le rôle des gènes associés à l'autisme dans la formation des synapses (les connexions entre neurones) [7] ;

l'ADN. Les mutations ayant les effets les plus délétères se transmettent soit pas du tout, soit très peu aux générations suivantes et restent donc à une basse fréquence au sein de la population. Les mutations ayant des effets neutres ou adaptatifs ont plus de chance d'être transmises aux générations suivantes et peuvent au fil du temps atteindre une fréquence non négligeable dans la population. Par convention, lorsque celle-ci dépasse 1 %, on les appelle alors des allèles. Le mot variant désigne toutes les variations génétiques, quelle que soit leur fréquence.

⁴ La différence entre mutation et allèle est simplement une différence de fréquence. Une mutation est une modification dans la séquence d'un gène qui survient de manière rare, par exemple, au cours des mécanismes de copie de

- le rôle des gènes associés à la dyslexie dans la migration neuronale [8] (une étape fondamentale du développement du cerveau) ;
- l'effet de la monoamine oxydase A (MAOA), du transporteur de la sérotonine (5HTT) et d'autres gènes impliqués dans les voies monoaminergiques sur le développement et le fonctionnement du cerveau émotionnel et les mécanismes par lesquels certaines particularités du cerveau émotionnel peuvent constituer un facteur de risque pour des troubles psychiatriques [15,16] ;
- l'effet des gènes associés à l'attention et à la mémoire sur les régions cérébrales pertinentes [11,12,14].

On comprend ainsi de mieux en mieux les liens entre certains variants génétiques, certaines particularités de la mise en place précoce du cerveau, certaines particularités du fonctionnement de diverses régions cérébrales et certaines variations des capacités cognitives.

Il est bien évident que nous n'en sommes qu'au début de cette aventure scientifique, mais les publications se succèdent à un rythme effréné et il ne fait aucun doute que les années qui viennent verront un accroissement majeur de notre connaissance et de notre compréhension des influences génétiques sur la cognition humaine, et donc, *in fine*, sur le comportement. Il paraît donc pertinent de s'interroger dès maintenant sur les conséquences de ces nouvelles connaissances.

3. Quel est le pouvoir prédictif des facteurs génétiques et cérébraux ?

3.1. Causalité génétique

Il est important de comprendre qu'il s'agit là d'une question complexe qui n'admet pas de réponse simple, unique et de validité générale. Les estimations d'héritabilité, que nous avons évoquées dans la première section, permettent de quantifier le poids relatif des facteurs génétiques et non génétiques sur un phénotype, dans une population donnée. Il est strictement impossible de déduire, à partir de ces estimations valables sur une population, le poids relatif de la causalité génétique chez un individu particulier. Pour donner un exemple, l'héritabilité de la dyslexie développementale, estimée à environ 60 %, constitue une moyenne sur l'ensemble de la population, qui peut recouvrir des cas extrêmement variés, certains avec une forte causalité génétique, d'autres avec une causalité environnementale prédominante.

Lorsque l'on va au-delà des estimations d'héritabilité et que l'on se penche directement sur des facteurs génétiques bien identifiés, on aboutit exactement à la même conclusion. Ainsi, pour reprendre le cas de la dyslexie, pour certains des gènes qui ont été identifiés (*DYX1C1*, *ROBO1*) [17,18], on a pu constater que des mutations invalidant la fonction du gène, ou diminuant sensiblement son expression, constituent un facteur de risque très important pour la dyslexie. Il y a, dans ces cas-là, un déterminisme génétique très fort, quoique pas absolu. En revanche, il semble que le nombre de personnes dyslexiques portant ce type de mutations soit très faible.

Dans le cas d'autres gènes (*DYX1C1* encore, *KIAA0319*, *DCDC2*) [19,20], il a été constaté que des allèles de ces gènes augmentent légèrement la probabilité pour un individu de devenir dyslexique. Par exemple, un allèle particulier de *DYX1C1* se retrouve chez 8,5 % des personnes dyslexiques, mais seulement 2,8 % des personnes témoins [18]. Bien que ces pourcentages soient faibles, ils indiquent que cet allèle multiplie par trois la probabilité d'être dyslexique, ce qui est tout à fait significatif. Néanmoins, ils montrent bien aussi que cet allèle n'est ni nécessaire, ni suffisant pour causer la dyslexie : 91,5 % des personnes dyslexiques ne le portent pas et 2,8 % des témoins qui le portent ne sont pas pour autant dyslexiques. On est ici dans un cas de figure bien éloigné de la génétique mendélienne, mais qui est en fait la règle générale : pour les phénotypes cognitifs, comme pour tous les phénotypes complexes (qu'il s'agisse de cancers, de diabète, d'hypertension artérielle...), il existe une multitude de facteurs génétiques impliqués, chacun ayant un effet significatif mais faible. On les appelle des allèles de susceptibilité. Aucun d'entre eux ne peut être considéré comme étant à lui seul « la cause » du trouble. La notion même de cause unique est remise en question, puisqu'au contraire, on découvre qu'il s'agit de troubles multifactoriels. Ainsi, hors les cas de mutations rares ayant des effets importants et suffisants pour causer un trouble, les facteurs génétiques causatifs ne se réduisent pas à un seul allèle d'un seul gène, mais se distribuent au contraire sur un grand nombre d'allèles de différents gènes, qui, chacun, affecte faiblement mais significativement la probabilité d'occurrence du trouble. Ainsi, dans ce cas de figure qui est sans doute le plus fréquent, l'apparition du trouble résulte d'une combinaison d'allèles défavorables. De plus, cette multiplicité de facteurs génétiques ne suffit pas à déterminer entièrement le phénotype, qui répond également à de nombreux facteurs environnementaux. Par exemple, dans le cas de la dyslexie, quels que soient les facteurs génétiques en jeu, on sait qu'un certain nombre de facteurs environnementaux ont aussi une influence importante dans tous les cas : la manière d'enseigner la lecture, le système orthographique de la langue dans laquelle l'enfant apprend à lire, l'environnement langagier de l'enfant au cours des premières années, les rééducations éventuelles, etc [21].

Au final, on peut dire que chaque individu est caractérisé par une combinaison unique de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux, d'expériences vécues, qui interagissent et déterminent conjointement les propriétés uniques de la personne.

3.2. Causalité cérébrale

Sans reprendre toute la discussion qui précède, notons que tout ce qui a été dit des facteurs génétiques peut également s'appliquer aux caractéristiques du cerveau de l'individu. En effet, le cerveau est le siège de la cognition et le générateur du comportement. Toute particularité du comportement, pathologique ou pas, a nécessairement une contrepartie, un corrélat quelque part dans le cerveau. La possibilité de détecter ce corrélat cérébral n'est bien sûr pas garantie : elle dépend directement de l'état des techniques d'investigation cérébrale à un instant donné. Néanmoins, on constate qu'un outil tel que l'IRM, dont

l'usage tend à se banaliser tout autant que celui des tests génétiques, permet dès maintenant de détecter un nombre croissant de différences cérébrales, par exemple, entre personnes dyslexiques et témoins, entre personnes schizo-phrènes et témoins, etc. Il est également possible de mesurer des propriétés cérébrales qui sont corrélées avec des capacités cognitives (quotient intellectuel, fonctions exécutives, capacités de langage, etc.).

Les propriétés cérébrales ont d'autant plus vocation à prédire les caractéristiques cognitives de l'individu que le cerveau est le point de convergence à la fois des influences génétiques et des influences environnementales. D'une part, le cerveau est construit par le génome au cours du développement fœtal et entretenu par celui-ci tout au long de la vie. Ainsi, l'effet d'une mutation ou d'un allèle sur une capacité ou une pathologie cognitive ne peut exister que dans la mesure où ce facteur génétique a une influence sur certaines propriétés cérébrales, qui sont l'intermédiaire incontournable des liens de causalité entre gène et comportement. D'autre part, les facteurs environnementaux, eux-aussi, ne peuvent avoir une influence sur la cognition et le comportement que dans la mesure où ils sont internalisés par le cerveau de l'individu. Pour prendre un exemple, si un traumatisme (décès, séparation, exclusion sociale...) peut être un facteur déclenchant d'une dépression, ce n'est pas par un lien magique liant l'évènement extérieur à l'humeur de l'individu [22]. C'est parce que l'évènement est internalisé par le système perceptif de l'individu, interprété par son système conceptuel, stocké dans sa mémoire à long-terme et parce que ces phénomènes cérébraux déclenchent à leur tour des modifications de l'expression des gènes dans certains neurones, des modifications de certaines connexions synaptiques, des sécrétions d'hormones, etc., qui elles-mêmes ont un effet sur le ressenti et le comportement de l'individu. On doit donc s'attendre à ce que des propriétés cérébrales reflètent, non seulement l'effet des facteurs génétiques, mais aussi l'effet des facteurs environnementaux sur l'individu. Ces effets de l'expérience sur le cerveau sont dans certains cas parfaitement mesurables à l'IRM, par exemple, l'effet d'un évènement induisant un stress post-traumatique sur le volume de l'hippocampe [23], ou l'effet d'un entraînement au jonglage sur la quantité de matière grise dans certaines aires corticales [24].

Ainsi, il paraît logique que, dans la mesure où les propriétés cérébrales pertinentes sont mesurables avec les techniques disponibles, elles aient un pouvoir prédictif encore plus grand que les informations génétiques. Cette prédiction semble se vérifier, même si, comme dans le cas de la génétique, la situation est grandement complexifiée par la multiplicité des régions et des propriétés cérébrales pertinentes, leurs interactions complexes, la variabilité entre individus, tout cela conduisant à une prédictibilité de nature probabiliste et non déterministe.

3.3. En pratique, quel pouvoir prédictif ?

Le pouvoir prédictif des informations génétiques et cérébrales est limité par :

- la multiplicité des facteurs environnementaux également impliqués ;
- la complexité des interactions entre tous ces facteurs ;
- la variabilité, d'un individu à l'autre, des combinaisons spécifiques de facteurs (biologiques et non biologiques) qui sont à l'œuvre ;
- les connaissances très partielles que nous avons de tous ces facteurs, de leurs effets, et de leurs interactions ;
- les méthodologies disponibles pour les mesurer.

On peut prédire sans difficulté que les deux dernières contraintes vont diminuer considérablement avec le temps, en revanche, les quatre premières persisteront évidemment. En pratique, il est possible à l'heure actuelle d'émettre des prédictions ayant un degré raisonnable de fiabilité dans un nombre assez limité de cas de figure.

Au niveau génétique, une prédiction est possible lorsqu'une mutation a été identifiée chez les membres d'une famille porteurs d'un même trouble. Dans ce cas, il suffit de génotyper cette mutation particulière chez un autre membre de la famille pour prédire le phénotype. Le degré de fiabilité de la prédiction dépend directement du niveau de déterminisme de la relation entre cette mutation et ce phénotype, qui peut être très fort dans certains cas, moins dans d'autres. Cette possibilité de faire du conseil génétique sur la base d'une mutation identifiée est déjà très utilisée pour un certain nombre de maladies graves, comme certaines formes de déficiences intellectuelles, ou encore la maladie de Huntington (trouble neurodégénératif). Elle pourrait être étendue à d'autres troubles, tels que l'autisme ou la schizophrénie, dans lesquels des mutations semblent jouer un rôle important. Néanmoins, la principale difficulté réside dans le fait que, dans les familles au sein desquelles se transmet une mutation, le gène affecté varie d'une famille à l'autre (au sein de l'ensemble des gènes associés à ce trouble) et au sein d'un même gène, le site de la mutation varie de manière aléatoire sur l'ensemble de la séquence du gène. Ainsi, l'identification d'une mutation nouvelle est difficile, limitée par notre connaissance des gènes impliqués et par le coût du séquençage de grandes quantités d'ADN (qui néanmoins diminue de jour en jour).

En ce qui concerne les pathologies et les capacités cognitives qui sont influencées par de multiples allèles de faible effet, pour effectuer une prédiction digne de ce nom, il faudrait connaître tous les gènes pertinents, leurs allèles, et surtout les effets de toutes les combinaisons possibles de tous ces allèles, car ils ne sont généralement pas additifs. On en est très loin actuellement et il n'y a pas de perspective d'y parvenir dans un avenir prévisible. Notons que même dans le cas utopique où l'on parviendrait à une connaissance complète de ces effets génétiques, le degré de complexité additionnel ajouté par les facteurs environnementaux ferait que la prédiction ne pourrait être que probabiliste. Par exemple, après séquençage d'une portion significative du génome, on serait peut-être en mesure de prédire qu'un enfant a 60 % de chances de devenir dyslexique, ou 80 % de chances de devenir autiste, ou encore que son QI a 95 % de chances d'être compris entre 110 et 125. Il ne faudra jamais compter avoir de certitudes absolues.

- la multiplicité des facteurs génétiques et cérébraux influençant tout phénotype cognitif ;

Le tableau est à nouveau à peu près le même pour les mesures cérébrales. À l'heure actuelle, seules certaines malformations majeures du cerveau, visibles à l'IRM, permettent de prédire une déficience intellectuelle (et encore, avec de larges marges d'incertitude sur le niveau intellectuel exact). Dans le cas des lésions cérébrales acquises (AVC, tumeurs), les neurologues savent aussi prédire, avec des résultats raisonnables, la nature des déficits cognitifs auxquels on peut s'attendre en fonction du site et de l'étendue de la lésion. En revanche, pour tous les troubles cognitifs développementaux moins sévères, ainsi que pour les capacités cognitives normales, le simple examen visuel des images n'indique rien. Des mesures quantitatives plus fines, elles, peuvent permettre de prédire le phénotype un peu mieux que le hasard. Avec les progrès des connaissances et des techniques d'imagerie, ce pouvoir prédictif s'améliorera sans aucun doute, sans pour autant remettre en cause le caractère probabiliste de la prédiction.

4. Quels problèmes éthiques les informations génétiques et cérébrales peuvent-elles poser ?

La connaissance de marqueurs biologiques (génétiques ou cérébraux) ayant un pouvoir prédictif des caractéristiques cognitives et des susceptibilités aux pathologies permet d'envisager de nombreuses applications potentielles. Certaines sont considérées comme positives (par exemple, la possibilité d'offrir une prise en charge préventive pour diminuer le risque d'apparition d'une pathologie), d'autres peuvent soulever des problèmes (par exemple, la sélection pré-implantatoire ou prénatale d'embryons sur la base de caractéristiques génétiques associées à des caractéristiques cognitives, qu'elles soient pathologiques ou désirables).

Les contraintes limitant la possibilité de ces applications sont précisément celles que nous avons listées ci-dessus, limitant le pouvoir prédictif des marqueurs biologiques. Les contraintes scientifiques et techniques se lèveront progressivement, tandis que les contraintes liées à la complexité des mécanismes en jeu perdureront. La plupart des applications envisagées nécessitant a priori un niveau de fiabilité important de la prédiction, il n'y a finalement que peu de cas de figure concernés actuellement.

4.1. Prédiction et prévention

L'un des usages possibles des marqueurs biologiques et de contribuer à un diagnostic précoce permettant une meilleure prise en charge des individus. En effet, dans de nombreux troubles cognitifs, qu'ils soient développementaux ou dégénératifs, la précocité de l'intervention est souvent un facteur déterminant de son efficacité. Dans certains cas (par exemple, la phénylcétonurie, la maladie de Huntington...), le marqueur biologique constitue le diagnostic. La seule question qui se pose alors est la possibilité de proposer une intervention efficace à la suite du diagnostic (ce qui est le cas pour la phénylcétonurie mais pas pour la maladie de Huntington).

Mais dans la majorité des troubles cognitifs (par exemple, l'autisme, la schizophrénie, la dyslexie...), les marqueurs biologiques (qu'ils soient génétiques ou cérébraux) ne permettent

qu'une prédiction plus ou moins fiable du diagnostic. Dans les cas rares de mutations identifiées au sein d'une famille, le génotypage de l'enfant peut fournir une information pertinente pour une prise en charge précoce. Dans les cas les plus fréquents où la prédiction est probabiliste et entachée de larges marges d'erreur, l'opportunité de tenter une prédiction du diagnostic au bénéfice du patient doit être appréciée en fonction du risque à la fois de faux-négatifs (ne pas détecter une pathologie, au risque de relâcher la vigilance et les efforts préventifs) et de faux-positifs (prédire à tort une pathologie et risquer de stigmatiser la personne et de lui fournir des soins inutiles ou inadaptés). Et, encore une fois, la possibilité réelle d'offrir une prise en charge bénéfique est un critère crucial, qui varie d'une pathologie à l'autre.

Enfin, soulignons que fournir une prédiction probabiliste d'un diagnostic n'est pas la même chose qu'effectuer un diagnostic. Même si une prédiction correcte peut avoir un intérêt, il n'y a aucune légitimité à poser un véritable diagnostic d'autisme ou de schizophrénie avant l'apparition des premiers symptômes, pas plus qu'il n'est légitime de déclarer un enfant dyslexique avant même qu'on n'ait essayé de lui enseigner la lecture. Il est important dans ces cas de communiquer exclusivement en termes de risque, de susceptibilité, mais pas de diagnostic.

4.2. Prédiction et sélection

Lorsqu'une mutation associée à une pathologie est déjà identifiée au sein d'une famille, un test génétique rend possible l'élimination préimplantatoire ou prénatale d'embryons porteurs de la mutation. Ces pratiques ont déjà cours pour un certain nombre de maladies considérées comme graves et incurables. Avec l'identification de nouvelles mutations, dans de nouveaux gènes, associées à de nouvelles pathologies, il faut s'attendre à l'extension des troubles pour lesquels la question se posera : aujourd'hui un certain nombre de formes de déficience intellectuelle (entre autres), demain l'autisme, après-demain la schizophrénie et à quand la dyslexie ? Pour tous ces troubles, qui sont certes incurables, mais qui peuvent répondre dans une certaine mesure à certains traitements, et qui ont des sévérités variées, la principale question qui se pose est de savoir où placer le seuil de sévérité pouvant justifier une sélection préimplantatoire d'embryons ou une interruption médicale de grossesse. Il s'agit d'une question difficile à laquelle ni la science, ni la médecine n'a de réponse, mais qui mérite une réflexion approfondie de la part de l'ensemble de la société.

Pour les pathologies, comme pour les capacités cognitives normales, qui sont influencées par la combinaison de multiples allèles (et de facteurs environnementaux), la fiabilité de la prédiction est suffisamment faible (fort taux de faux-positifs et/ou faux-négatifs) pour qu'il paraisse difficile d'envisager une interruption médicale de grossesse sur la seule base des informations génétiques.

Pour la sélection préimplantatoire d'embryons, le problème se pose différemment, car il ne s'agit pas d'interrompre une grossesse en cours. Dans la mesure où les techniques de fécondation *in vitro* produisent plus d'embryons qu'on ne souhaite en implanter *in utero*, certains embryons seront éliminés de

toute façon (ou stockés *ad vitam aeternam*), il peut donc être rationnel de vouloir sélectionner un embryon particulier sur la base de tests génétiques, même si la fiabilité de ces tests est limitée. Le raisonnement suivi pourrait être du type : « éliminer tel embryon car il porte une combinaison d'allèles augmentant de 30 % sa probabilité de devenir dyslexique », ou encore « préférer tel embryon car il porte des allèles augmentant sa probabilité d'avoir un QI élevé » et impliquerait un arbitrage entre les différentes prédictions (dyslexie et QI élevé n'étant pas incompatibles, par exemple). En situation de connaissance incomplète, toute prédiction, même de faible probabilité, peut donner un élément permettant de faire un choix rationnel. Il s'agirait bien sûr d'une forme d'eugénisme, dont l'impact sur la population humaine serait néanmoins très faible, en tous cas tant que la fécondation *in vitro* restera un mode de reproduction très minoritaire. En tout état de cause, l'opportunité d'autoriser ou pas une telle forme d'eugénisme mérite d'être débattue rationnellement au sein de la société, plutôt que de hurler au nazisme sans autre forme de réflexion.

Enfin, notons que même dans le cas d'applications pour lesquelles les scientifiques considéreraient que le pouvoir prédictif des informations génétiques est insuffisant, il ne manquera sans doute pas de sociétés privées pour produire et commercialiser de tels tests. Il faut donc se préparer à cette éventualité, et en particulier, se préparer à en évaluer la fiabilité avec toute la rigueur nécessaire, de manière à en déterminer le rapport coût-bénéfice pour les personnes et pour la société.

Pour conclure cette partie, le génome et le cerveau de l'individu, comme toute autre mesure biologique (analyse sanguine, biopsie. . .) recèlent des informations personnelles ayant un lien plus ou moins fiable avec ses caractéristiques cognitives, ses pathologies ou ses susceptibilités à des pathologies. À ce titre, ils doivent être traités avec la même confidentialité que toute autre donnée médicale ou personnelle. Les applications potentielles découlant de ces informations doivent rester sous le contrôle de l'individu concerné (ou de ses représentants légaux).

4.3. Prédiction et responsabilité

Enfin, un autre domaine dans lequel le pouvoir prédictif des informations génétiques et cérébrales a des conséquences à la fois philosophiques et légales est celui du libre-arbitre et de la responsabilité de ses propres actes. Pour les illustrer, prenons le parti de répondre à une position peut-être caricaturale, mais malgré tout largement répandue. On peut la paraphraser ainsi : « Si le comportement était génétiquement déterminé, cela signifierait que nous ne disposons d'aucun libre-arbitre, que nous ne sommes pas maîtres de nos actes, et par conséquent que l'on ne peut nous imputer la responsabilité de nos actes. Comme c'est inconcevable, il est impossible que le comportement soit déterminé génétiquement ».

Premièrement, rappelons que le comportement n'est pas déterminé, mais simplement influencé génétiquement. Comme nous l'avons rappelé dans la première section, cette distinction n'est malheureusement pas naturelle pour la plupart des gens, ce qui fait que toute évocation de la moindre influence génétique sur

la cognition humaine a tendance à déclencher le raisonnement ci-dessus.

Deuxièmement, ce raisonnement a la forme « si le monde était ainsi, les conséquences sociales seraient indésirables/insupportables etc., donc le monde ne peut être ainsi ». Un tel argument est, de toute évidence, incohérent. L'état du monde est ce qu'il est, il ne peut dépendre de nos desiderata concernant l'organisation de la société. Cela revient simplement à prendre ses désirs pour des réalités. Déterminer l'état du monde est la prérogative de la science et celle-ci dit que les comportements sont influencés génétiquement, qu'on le veuille ou non.

Troisièmement, il convient d'être prudent quant aux conséquences présumées de cet état de fait. Commençons par remarquer que le fait que les comportements puissent être causés en partie par des facteurs génétiques, plutôt qu'exclusivement par des facteurs psychosociaux, ne change rien à la question du libre-arbitre. Rappelons-nous qu'en son temps, Freud était fier de déclarer que « l'homme n'est plus le maître chez lui ». Selon la plupart des approches psychodynamiques qui ont encore cours aujourd'hui, « nous sommes façonnés, non pas par nos gènes, mais par notre environnement, par les conditions familiales et sociohistoriques dans lesquelles nous évoluons » [25]. Autrement dit, l'alternative aux causes génétiques consiste en d'autres causes de nature différente, mais cela ne change strictement rien au problème : chaque comportement a une cause, ou un ensemble de causes, or celles-ci ne dépendent pas de notre volonté, ce qui à première vue laisse peu de place au libre-arbitre. Mais cela ne résulte pas de la nature biologique de certains facteurs, cela résulte simplement du postulat matérialiste selon lequel tout événement (y compris un comportement) a une cause exclusivement matérielle⁵. Remarquons d'ailleurs qu'au niveau des implications légales, les causes présumées biologiques n'ont pas le monopole des tentatives de diminuer la responsabilité des auteurs de crimes : on a vu dans les dernières décennies une prolifération de plaidoiries rejetant au moins partiellement la responsabilité du crime sur les parents, la maltraitance, les médias, la pornographie, etc.

Le fait que nos actions, nos décisions, nos choix aient une cause est un sujet d'étude à part entière de tout un champ des sciences cognitives et des neurosciences. Ces recherches étudient notamment la sensation subjective que nous avons de « décider librement », de « faire consciemment des choix ». Elles montrent sans ambiguïté qu'à l'instant même où nous avons cette sensation subjective, notre choix est déjà déterminé par des événements neuronaux parfaitement mesurables *antérieurs* à cette sensation. Il n'est donc pas surprenant qu'un consensus de plus en plus large se forme, dans les sciences cognitives, autour de l'idée que la sensation de libre-arbitre n'est qu'une illusion fabriquée par notre cerveau [26–28].

⁵ De manière plus explicite : l'esprit humain a un support matériel et le comportement humain a des causes exclusivement matérielles. Le postulat peut sembler discutable, ou en tous cas contraire à nos intuitions, mais il faut bien réaliser que nos intuitions peuvent être fausses (comme bien souvent !) et qu'aucune alternative existante (à commencer par le dualisme à la Descartes) n'a le moindre pouvoir explicatif.

La tension entre l'illusion du libre-arbitre et la possibilité d'attribuer à un individu la responsabilité de ses actes est en fait un problème philosophique ancien, qu'il n'y a pas lieu de reprendre ici en totalité. Je renvoie le lecteur intéressé à deux discussions contemporaines particulièrement brillantes de ces questions, le livre de Daniel Dennett *Freedom evolves* et celui de Steven Pinker *The blank slate* (chapitre 10 principalement), qui ont récemment fait l'objet de traductions en français [29,30]. Je me contenterai ici de donner quelques pistes de réflexions inspirées de ces deux sources.

Premièrement, le fait que nos actions aient des causes et que les connaissances scientifiques de ces causes et les moyens techniques de les mesurer progressent, n'aboutit au mieux qu'à une *explication* de nos actions. Mais une explication n'est pas une *justification* ni une excuse. La possibilité d'une explication laisse entière la question de la responsabilité morale.

Deuxièmement, le fait que nos actions soient déterminées par leurs causes n'est pas un problème, bien au contraire. En effet, quelle est l'alternative au déterminisme ? La seule alternative connue est le hasard. Ce qui aboutit au paradoxe suivant, attribué à David Hume : soit nos actions sont déterminées, et dans ce cas, nous n'en sommes pas responsables, soit elles résultent d'évènements aléatoires et dans ce cas, nous n'en sommes pas responsables. En effet, comment attribuer à quelqu'un la responsabilité de son action si celle-ci est le fruit du hasard ? Même dans notre illusion de libre-arbitre, ce que nous appelons volonté, décision, ce sont bien pour nous des causes déterministes de nos actions. Si la moindre entorse au déterminisme, autrement dit une part de hasard, s'introduisait entre notre volonté et nos actions, c'est justement là que nous perdriions le contrôle de nos actions ! Autrement dit, le déterminisme causal est une condition nécessaire de notre capacité à contrôler notre comportement. Le fait que notre volonté, nos décisions, sont à leur tour des évènements déterminés par leurs causes n'y change rien. Il n'y a donc pas à chercher à sauver la notion de responsabilité d'un risque que lui ferait courir le déterminisme.

Alors, comment résoudre le paradoxe de Hume ? Peut-on refonder la notion de responsabilité sur le déterminisme et invalider la première partie de la proposition ? Ou faut-il au contraire simplement renoncer à la notion de responsabilité et rendre la justice sur la base d'autres considérations ? Peut-être la notion de responsabilité fait partie de ces notions comme l'inné, l'acquis, le libre-arbitre, qui sont intuitives et semblent émerger spontanément de l'esprit des êtres humains, mais qui ne résistent pas à un examen conceptuel minutieux et à une confrontation rigoureuse avec la connaissance que nous avons du monde. Sans apporter de réponse définitive à cette question, je terminerai en soulevant la possibilité qui existe peut-être de rendre la justice d'une manière plus pragmatique, sans nécessairement invoquer une notion de responsabilité.

Les lois reposent largement sur l'idée qu'elles ont le pouvoir d'influencer le comportement. Elles le font en participant aux causes de notre comportement. Elles constituent des informations que nous percevons et que nous internalisons dans notre cerveau. La connaissance même des lois modifie nos états cérébraux et diminue ainsi la probabilité que nous déclenchions des comportements qui seraient condamnables (notre cerveau

étant, par ailleurs, motivé à éviter les sanctions). Autrement dit, le déterminisme est parfaitement compatible avec l'effet dissuasif des lois. Les lois sont simplement l'un des multiples facteurs non génétiques qui, en interaction avec d'autres facteurs génétiques et non génétiques, participent à la détermination de notre comportement. Chez la plupart des gens, l'intégration de ces multiples facteurs dans leur cerveau déclenche des comportements qui restent largement dans l'enveloppe définie par les lois. Chez une minorité, certains comportements sortent des limites légales. Ces comportements ont nécessairement une cause, résultante complexe d'une multitude de facteurs génétiques et non génétiques.

Le fait de pouvoir, dans certains cas, émettre des hypothèses plausibles, a posteriori, sur une partie des facteurs qui ont participé à la détermination de certains comportements illégaux, n'est pas intrinsèquement de nature à suspendre l'application de la loi. Si l'un des principaux buts de la loi est la dissuasion vis-à-vis de l'ensemble de la population, alors elle doit tenir ses promesses [31]. Si elle ne les tenait pas, notre cerveau intégrerait immédiatement cette nouvelle information et la probabilité qu'il déclencherait des comportements illégaux augmenterait. Par conséquent, si l'on veut préserver le pouvoir dissuasif de la loi, on doit considérer par défaut tout individu comme « responsable » de ses actes et appliquer les sanctions prévues. Il ne s'agit pas d'un postulat sur ce qui définit la responsabilité (mot utilisé ici par simple convenance), mais d'une règle de conduite nécessaire pour atteindre un objectif précis. Néanmoins, si on s'en tenait là, la plupart d'entre nous trouverions l'application de la loi trop sévère pour toute une catégorie d'individus que nous jugeons « irresponsables ». Autrement dit, si l'on évacue le problème de la responsabilité en considérant tout individu comme responsable, on récupère en contrepartie le problème de la définition de l'irresponsabilité.

Cependant, l'objectif pragmatique qu'est la dissuasion efficace⁶ permet de délimiter rationnellement les agents qui pourraient être exemptés des sanctions prévues par la loi. Si l'on souhaite que la justice soit dissuasive, tout en ne sanctionnant pas plus qu'il n'est strictement nécessaire pour que cette dissuasion soit efficace, alors la justice ne doit sanctionner que lorsque la sanction a réellement un effet dissuasif sur le reste de la population. Par conséquent, la justice ne doit sanctionner que lorsque la connaissance de la sanction pourrait dissuader d'autres individus de commettre des actes comparables dans des circonstances comparables. Cela exclut d'emblée la possibilité de sanctionner les objets, les animaux et de manière générale les individus incapables (du fait de leur jeune âge ou de pathologies) de prendre connaissance et de comprendre les interdits formulés par les lois et les sanctions associées. Cela exclut aussi de sanctionner les individus qui ne pouvaient pas avoir connaissance de toutes les conséquences de leur acte incriminé. Enfin, cela exclut les individus qui ont des altérations de leurs capacités cognitives

⁶ Je me focalise ici sur l'objectif de dissuasion vis-à-vis de l'ensemble de la population, en ignorant délibérément d'autres objectifs possibles de la justice, comme : la protection de la société, la punition, la réhabilitation. Il me semble que la prise en compte de ces autres objectifs serait de nature à moduler l'approche proposée, mais pas à la remettre en cause fondamentalement.

telles qu'elles les rendent totalement incapables d'anticiper les conséquences de leurs actes, ou telles qu'elles les rendent totalement incapables de moduler ou d'inhiber leur comportement en fonction d'incitations positives ou négatives fournies par les lois ou par d'autres sources d'information.

Bien entendu, il n'est pas certain que ce critère soit plus facile à appliquer, en pratique, que la détermination de la responsabilité pénale dans le sens habituel du terme. Il a, néanmoins, l'avantage de ne pas faire appel explicitement à la notion de responsabilité, dont nous avons vu qu'elle est problématique d'un point de vue théorique et difficile à déterminer en pratique. Ici, le juge n'a plus à déterminer si l'accusé était responsable de ses actes ou pas, il doit simplement s'interroger sur l'effet dissuasif de la condamnation. Crucialement, ce critère ne repose absolument pas sur les causes connues ou présumées de l'état cognitif ou cérébral de la personne. Peu importe ses gènes ou son enfance malheureuse, de toute façon, des causes, il y en a toujours ! La seule chose qui compte est de savoir si son état cognitif et cérébral est tel qu'elle aurait pu être dissuadée de commettre l'acte condamnable et par conséquent, si la condamnation de cette personne est de nature à dissuader d'autres personnes comparables qui se trouveraient dans des situations comparables.

En résumé, dans le sillage des arguments de Steven Pinker [30], j'espère avoir, dans cette dernière section, rejeté de manière convaincante deux sophismes courants. Celui selon lequel les explications causales des actions diminuent plus la responsabilité que l'idée d'un libre-arbitre échappant par magie au déterminisme. Et celui selon lequel les causes biologiques diminuent plus la responsabilité que les causes environnementales. Enfin, constatant la tension entre l'illusion du libre-arbitre et la notion de la responsabilité, je me suis risqué à proposer une approche permettant de décider quelles personnes doivent être (ou pas) considérées comme pénalement responsables, ne nécessitant de supposer ni un libre-arbitre bien illusoire, ni une notion de responsabilité à la validité incertaine et ne nécessitant aucune hypothèse ou connaissance sur les causes des actes des individus.

J'en conclus que les connaissances apportées par la génétique et des neurosciences ne constituent pas des menaces pour le droit et la justice. S'il y a des menaces, elles émanent avant tout de l'incohérence conceptuelle et de l'inadéquation empirique des notions couramment utilisées pour justifier le droit et rendre la justice. Les connaissances scientifiques sont tout au plus des révélateurs de ces incohérences et inadéquations, et nous devons savoir en tirer parti pour tenter d'améliorer le cadre théorique de la justice.

Références

- [1] Mameli M, Bateson P. Innateness and the sciences. *Biol Philos* 2006;21:155–88.
- [2] Plomin R. The role of inheritance in behavior. *Science* 1990;248:183–8.
- [3] Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994;264:1733–9.
- [4] Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P. *Behavioral genetics*, 4th ed. New York: 2001. pp. xviii, 449 p. Plomin R, et al. ill.; 24 cm.
- [5] Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, Cherif B, Bienvu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Human Genet* 2006;14:701–13.
- [6] Roubertoux P. Existe-t-il des gènes du comportement ? Paris: Odile Jacob; 2004.
- [7] Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19:231–4.
- [8] Galaburda AM, LoTurco J, Ramus F, Fitch RH, Rosen GD. From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nat Neurosci* 2006;9:1213–7.
- [9] Ramus F, Fisher SE. *Genetics of language*. In: Gazzaniga MS, editor. *The cognitive neurosciences*, 4th ed. MIT Press, Cambridge, MA; 2009. p. 855–71.
- [10] Taylor A, Kim-Cohen J. Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 2007;19:1029–37.
- [11] Posner MI, Rothbart MK, Sheese BE. Attention genes. *Dev Sci* 2007;10:24–9.
- [12] Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M. Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 2007;318:1642–5.
- [13] de Quervain DJ, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, et al. A functional genetic variation of the 5-HT2a receptor affects human memory. *Nat Neurosci* 2003;6:1141–2.
- [14] de Quervain DJ, Kolassa IT, Ertl V, Onyut PL, Neuner F, Elbert T, et al. A deletion variant of the alpha2b-adrenoceptor is related to emotional memory in Europeans and Africans. *Nat Neurosci* 2007;10:1137–9.
- [15] Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri AR, Pezawas L, Blasi G, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *PNAS* 2006;103:6269–74.
- [16] Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400–3.
- [17] Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, Eklund R, Nopola-Hemmi J, Kääriäinen H, et al. The axon guidance receptor gene *ROBO1* is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genet* 2005;1:e50.
- [18] Taipale M, Kaminen N, Nopola-Hemmi J, Haltia T, Myllyluoma B, Lyytinen H, et al. A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11553–8.
- [19] Paracchini S, Thomas A, Castro S, Lai C, Paramasivam M, Wang Y, et al. The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of *KIAA0319*, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2006;15:1659–66.
- [20] Meng H, Smith SD, Hager K, Held M, Liu J, Olson RK, et al. *DCDC2* is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *PNAS* 2005;102:17053–8.
- [21] Expertise collective de l'Inserm. *Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : bilan des données scientifiques*. Paris: Éditions Inserm; 2007.
- [22] Ramus F. Influences génétiques et psychosociales sur le développement cognitif. *J Psychol* 2007;251:27–30.
- [23] Smith ME. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 2005;15:798–807.
- [24] Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311–2.
- [25] Onfray M. Cité par: Lacroix A, Truong N. *Philosophie Magazine* n° 8. <http://www.philomag.com/article/dialogue,nicolas-sarkozy-et-michel-onfray-confidences-entre-ennemis,288.php>; 2007.
- [26] Wegner DM. *The illusion of conscious will*. Cambridge, Mass: MIT Press; 2002. xi, 405 p.
- [27] Roskies A. Neuroscientific challenges to free will and responsibility. *Trends Cogn Sci* 2006;10:419–23.
- [28] Cashmore AR. The Lucretian swerve: the biological basis of human behavior and the criminal justice system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4499–504.
- [29] Dennett DC. *Freedom evolves*, (Viking, New York, 2003). Traduction: Odile Jacob. *Théorie évolutionniste de la liberté* (Paris, 2004).
- [30] Pinker S. *The blank slate* (Viking, New York, 2002). Traduction: Odile Jacob, *Comprendre la nature humaine* (Paris, 2005).
- [31] Le juge américain Oliver Wendell Holmes, cité par Pinker, ref. 30, p. 181.