

Réflexions sur une Ethique de la Médecine Prédictive

P. Calvas

Service de Génétique Médicale, CHU de Toulouse

&

UDEAR, UMR1056 INSERM-Université de Toulouse

Toulouse, FRANCE

Réflexions sur une Ethique de la Médecine Prédictive

A la fin des années 1980, l'évolution des techniques de génétique moléculaire a permis d'envisager la détection d'anomalies des gènes, potentiellement responsables de maladies graves. Le concept n'était que partiellement novateur, puisque la prédiction de la survenue d'une anomalie du développement avait déjà été établie à la suite des travaux pionniers de Gautier, Turpin et Lejeuneⁱ qui démontrèrent la corrélation entre la présence de trois chromosomes 21 et le syndrome de Down (mongolisme). Progressivement étendue à la définition de plusieurs autres anomalies congénitales chromosomiques, la technique de détermination du caryotype réalisée chez un fœtus, au cours de la grossesse allait permettre de prédire la survenue d'anomalies, et donc de fait, de l'existence de l'anomalie génétique, avant la naissance de l'enfant ; donc avant leur constatation physique réelle. L'expression physique des maladies chromosomiques est congénitale. Leur anticipation *in utero* ouvrait donc la possibilité de réaliser un diagnostic prédictif, dont le champ d'application couvrait la courte période de la vie fœtale entre la fin du second trimestre de la grossesse et l'accouchement. Le propos ne sera pas ici de débattre de l'utilisation prénatale de cette technique de détection des anomalies génétiques ni, des conséquences médicales et humaines de son utilisation, mais simplement d'introduire brièvement la naissance du concept de médecine prédictive. En effet 10 à 15 années plus tard, l'évolution des techniques d'exploration du génome permettront d'étendre le

concept d'analyse des chromosomes à celui de régions du génome contenant des gènes puis très rapidement aux gènes eux-mêmesⁱⁱ. L'une des premières maladies humaines concernée et qui demeure un paradigme du diagnostic prédictif, est la maladie de Huntington. Il s'agit d'une affection héréditaire, liée à l'anomalie unique d'un seul gène dont la présence permet, avec une probabilité quasi certaine, de prédire l'éclosion de la maladie. Le caractère retardé des symptômes, majoritairement à l'âge moyen de la vie, permet ainsi, dans toute la période précessive, de détecter la présence de l'anomalie causale chez les apparentés d'un individu malade, à risque mais asymptomatiques (y compris d'ailleurs au cours de la vie intra-utérine). L'éclosion de la maladie, son évolution péjorative et inéluctable demeurent par ailleurs aujourd'hui inaccessibles à toute intervention médicale. Il était et reste donc essentiel de questionner les relations entre ce que l'on dénommera rapidement la « médecine prédictive » avec la médecine curative, comme de s'interroger sur l'éthique de la prédiction sans s'écarter du contexte juridique au sein duquel cette « activité médicale » est incluseⁱⁱⁱ.

I. Le champ d'application de la médecine prédictive

L'évolution de la connaissance des gènes et du fonctionnement du génome humain permet actuellement de distinguer une palette de situations bien plus large que les deux exemples cités plus haut. Ces situations viendront d'ailleurs nuancer l'acuité de la question des relations de la médecine prédictive avec la médecine sans toutefois l'annuler.

A. Le cadre juridique

Le diagnostic prédictif ne se conçoit que chez un sujet majeur non protégé et sur la base de sa demande personnelle puis de l'obtention de son consentement éclairé. Son recueil est précédé d'une prise en charge, médicale pluridisciplinaire associant obligatoirement la participation d'un médecin

généticien, d'un psychologue... L'équipe constituante, adaptée à la maladie familiale recherchée, se dote d'un protocole type de prise en charge et est déclarée auprès de l'Agence de la Biomédecine. Chez l'enfant, seule la situation où un bénéfice direct peut être attendu, justifie la pratique d'un diagnostic prédictif dont le consentement est transféré aux titulaires de l'autorité parentale bien qu'il soit recommandé d'y associer l'enfant tant que faire se peut.^{iv}

B. Les situations génétiques du risque individuel

On distinguera en premier lieu la situation des affections héréditaires dont la transmission minimise le risque pour le sujet demandeur mais le reporte éventuellement exclusivement sur sa descendance en fonction du statut de son conjoint. C'est le cas des maladies mendéliennes récessives autosomiques dans lesquelles l'un des membres de la fratrie est atteint mais où le sujet en quête du savoir est exempt de symptômes ou de signes bien après l'âge le plus tardif auquel éclot la maladie. Une situation de risque intermédiaire existe quand la maladie peut, même à l'état de « porteur sain », s'accompagner de signes modérés de l'affection, altérant parfois l'avenir du demandeur. Enfin un risque complet peut persister quand le début de la maladie est différé et les enjeux rejoignent alors la situation d'une maladie dominante autosomique que nous allons envisager maintenant.

Le risque de transmission d'une maladie dominante à début différé est élevé, 50%, et jusqu'à un âge parfois avancé, l'absence de symptômes ou de signes de la maladie ne garantit pas sa latence et l'absence de son déclenchement ultérieur.

Malgré ce risque élevé, toutes les situations ne seront pas équivalentes quant à la possibilité d'une intervention médicale. Ainsi la mise en place d'une surveillance adaptée aux signes recherchés (cela peut-être le cas de certaines susceptibilités à des cancers) peut-elle minimiser les conséquences de l'apparition des troubles par une détection précoce et une intervention efficace. Les notions de curabilité des atteintes mises en évidences, d'efficacité des moyens mis en œuvre pour leur détection vont donc nuancer le caractère risqué de la prédiction en lui appariant une notion de prévention. Rares sont cependant les situations où cette action est vraiment préventive. C'est bien pour cela que la détection précoce des affections neurodégénératives à début

retardé demeure un objet de réflexion et d'étude de par leur caractère sévère et, à ce jour, incurable.

II. Une distinction marquée entre médecine préventive et médecine prédictive

Dans son ouvrage sur « La naissance de la Médecine Prédictive » en 1993, Jacques RUFFIE^v distinguait clairement ces deux types d'exercice que beaucoup de points opposent bien que conservant l'attachement à la médecine. Il distinguait ainsi avec d'autres un concept de médecines plurielles, principalement constituées de médecine curative, préventive et prédictive.

La prévention ne s'attache qu'à des risques avérés, dont la survenue est prouvée par une étude de population et dont l'éradication est le but et le fruit d'une action collective à l'échelle de cette population. Dans cette démarche, la cible de l'action est collective. Le risque de l'individu ne se rapporte pas directement à un apparenté malade mais à la notion, vague et temporisée, d'une maladie frappant au hasard. L'action de la collectivité protège l'individu au sein du groupe et, l'action de chacun contribue à la protection du groupe. Il existe une dynamique médicalement et socialement efficace de cette réciprocité.

La prédiction qui s'adresse à un individu unique, consiste à mesurer le risque de cet individu qui ne constitue à l'origine qu'une probabilité (souvent élevée). L'action déclenchée par le demandeur relève par contre très fréquemment d'une expérience personnelle et douloureuse de la maladie, incarnée par sa présence chez un apparenté. Si la temporalité est différée comme pour la prévention, elle apparaît cependant plus prégnante vue dans le miroir de l'apparenté atteint. Elle projette sur l'avenir du sujet à risque la nature des signes auxquels il se trouve exposé bien avant leur survenue. La précision du risque repose presque exclusivement sur la détermination des caractéristiques génétiques de l'individu demandeurs (ou d'un nombre limité d'individus) à la seule condition que l'anomalie responsable ait été identifiée sans ambiguïté chez au moins un malade de la famille. Elle est, par contre, souvent dépourvue de toute coexistence avec un pouvoir thérapeutique et ne relève pas, pour la majorité des cas, de la pertinence médicale contemporaine.

Ces points énumérés trop succinctement et rapidement questionnent de fait la possibilité d'adosser le terme de médecine à l'action du diagnostic prédictif génétique. Il convient donc d'y rechercher les éléments qui permettraient de l'extraire ou l'assimiler à une pratique médicale de soin.

III. Médecine et Génétique prédictive

Il convient bien de s'interroger sur le qualificatif de médecine alors même que la prédiction se détache de tout projet thérapeutique de par l'impuissance fréquente des ressources actuelles. Si la dissociation entre le projet diagnostic et le projet thérapeutique est ici exacerbée, la situation qui amènerait à considérer d'emblée, l'impuissance thérapeutique comme une exclusion de la souffrance et de la maladie du champ de la médecine m'apparaîtrait trop radicale et péremptoire pour ne pas s'interroger sur la virulence des critiques faites à la médecine prédictive.

Quels sont donc les maux que l'on puisse ou doive attribuer à la pratique du diagnostic prédictif ? Ou quels peuvent en être les bienfaits ? Pourrions-nous dégager une éthique à sa pratique ?

Nous prendrons comme fil conducteur et simplificateur le modèle d'une maladie dont la probabilité d'éclosion est assimilable à une certitude, l'évolution fatale et irrémédiable et qui relève d'une analyse ciblée sur un gène unique.

A. Concilier pratique scientifique et pratique humaniste

Si la volonté de connaître un avenir, par nature incertain, est un désir profondément ancré chez certains hommes, la démarche ciblée d'un diagnostic prédictif et son enjeu se démarquent considérablement de l'attente ludique voire futile de l'annonce d'un avenir heureux par quelque augure. C'est en effet dans la science et non la divination que s'ancrent les moyens utilisés. On pourrait certes, en dehors du contexte défini plus haut, s'interroger sur la performance de certaines prédictions scientifiques mais nous avons admis la pertinence de l'analyse comme un théorème. C'est donc sur ce caractère scientifique et son objet d'étude que nous devons nous interroger. Cet objet d'étude, l'anomalie d'un gène étant distinct de la maladie qu'elle est

susceptible de provoquer, qui est elle-même distincte du malade qui en sera victime. On dissocie ainsi par plusieurs points l'homme malade cible habituelle de l'empathie et du soin du médecin de son gène malade, objet obscur, mal défini, étudié par la part scientifique de la médecine. Le gène et la technique scientifique, devenant le support quasi exclusif de l'action médicale, privent celle-ci de sa part humaniste, écrasée dans son impuissance à soigner par l'absolue vérité de mise en évidence de l'anomalie génétique. La science et la technique perdent ainsi leur caractère contingent « indéterminé et imparfait » défini par les philosophes dès l'antiquité,^{vi} devenant en quelque sorte un substitut à la liberté confiée à l'homme d'accomplir son existence. Ce que reprendront, sous de multiples formes, les philosophes modernes tel Paul RICOEUR estimant que « l'homme est maintenant devenu dangereux pour l'homme »^{vii} du fait du développement de ce qu'il conviendrait ici de nommer une « offre technologique ». Il limiterait, l'expression de son espace de liberté qui sans cela aurait persisté indépendant de la contingence de l'avenir dans la vision des existentialistes (M MERLEAU-PONTY) Cet avenir se trouvant en partie aliéné l'attribution à la techno-science d'une certaine forme de transcendance dont on peut s'inquiéter qu'elle ne soit usurpée. N'est-ce pas le rôle du médecin que de rétablir le lien entre la science et l'existence, éclairant, sans pour autant l'infléchir la décision de son patient ? Ce devrait être ici l'objet de l'éclairage apporté au consentement.

Notons ici, que le risque pour le médecin, abusé lui-même par la science et la technique est sinon équivalent du moins perceptible et que l'on conçoive ainsi la médecine prédictive comme une menace vis-à-vis de l'essence même de la médecine à laquelle pourrait se substituer une entité autonome technique et scientifique. Cette dernière, dépourvue de tout autre objectif que son existence propre, exempte de toute évaluation conceptuelle et uniquement soumise au souhait individuel voir individualiste du demandeur ou à la propagation consumériste de son utilisation.

B. La prédiction véhicule des risques intrinsèques

1. Une menace individuelle

La place de l'individu dans son dialogue singulier avec le médecin se trouve modifiée dans le contexte du diagnostic prédictif. Est-il considéré comme un

sujet sain, un sujet malade ou comme un individu dont le potentiel est d'être l'un ou l'autre ?

Dans l'incertitude de la position de son interlocuteur, quel regard le médecin va-t-il porter et sur quel objet va-t-il le faire ? Son intérêt premier ne sera-t-il pas la maladie plutôt que ce patient indemne de signe mais empreint de la charge pathologique de l'atteinte familiale ? Dans sa prise en charge, le médecin ne risque-t-il pas de puiser dans son savoir scientifique afin, en lieu et place des signes qui font défaut, d'en extraire la nature de l'affection, de ses mécanismes, des moyens et techniques de son dépistage omettant de fait ce qu'exprime son « patient » ? Le piège de la réduction de l'affection à sa technique de détection ayant déjà contaminé le requérant se refermerait aussi sur le médecin. A un degré supplémentaire et toujours en l'absence de la maladie, le repère pour le demandeur est soit inexistant- il ne connaît pas de malade et uniquement la maladie- soit l'image qui lui est renvoyée de son avenir est celle de son parent malade. Il est alors tentant de dépersonnaliser la maladie en la réduisant elle-même à l'effet du gène, ou même à l'anomalie particulière de ce gène au sein de cette famille. C'est alors oublier la variabilité d'expression d'une même anomalie chez deux individus distincts sous des contraintes biologiques uniques à chacun et de capacités de défense propres face à une difficulté identique. Chacun de ces points amène à réduire le sujet à l'expression d'un gène ce qui n'est nullement la réalité médicale ni le reflet d'une conduite responsable du médecin « considérant le bien de son patient » reconnaissant avec H. JONAS les « excès et inaptitudes de la technologie » et se tournant de nouveau vers l'art plutôt que vers la science médicale, « L'humanité de la conscience n'est pas dans ses pouvoirs mais dans sa responsabilité (E. LEVINAS) ». C'est dans ce retour au dialogue singulier que la responsabilité du demandeur sollicitera sa propre évaluation de la menace. Il est donc essentiel de ne pas laisser guider la médecine par la techno-science et empêcher celle-ci « d'envahir l'essence de l'homme »^{viii}

Emmanuel LEVINAS nous rappelle aussi que cette communication devrait mener à une éthique d'aider à vivre. Il s'agira par exemple d'évaluer la cassure temporelle que vivent le demandeur et le médecin par rapport à l'absence de symptômes et la date de début très approximative de ceux-ci.

La maladie ne s'exprime pas dans le corps du demandeur mais c'est bien elle qui constitue, des années à l'avance, le moteur de la démarche, précipitant l'individu sain face à un médecin impuissant à assurer les soins nécessaires à la guérison de son « patient ». Ainsi la démarche prédictive, même volontaire et éclairée ne peut se soustraire à la constatation qu'elle vient modifier l'existence de l'individu en lui délivrant un savoir recelant en lui-même un nouveau risque dont il ignore la nature et les effets, sur son expérience de vie. Le rôle médical ne serait-il pas, ici aussi, de considérer son interlocuteur non plus par son génotype, ou plus largement par sa constitution biologique, mais bien par la combinatoire qui a constitué l'être personnifié qu'il accompagne, incluant son histoire, sa culture, ses interactions sociales ? L'amenant finalement à considérer que ses caractéristiques génétiques ne se résument pas à un programme déterminant tous ses mécanismes vitaux en un « destin qui s'impose à l'individu quelles que soient ses tentatives pour le réformer »^{ix}.

2. Une menace collective

L'être personnifié est donc bien le seul à pouvoir s'emparer de la demande de diagnostic prédictif et d'en rapporter les risques et les enjeux à sa propre personne. Toute tentative de généralisation et de diffusion d'un principe ou d'une conduite paraissent devoir être proscrits. D'aucune manière il ne me semblerait opportun d'inscrire les diagnostics prédictifs dans un programme de soin. Ce n'est qu'individuellement que l'extraction d'un élément du génome d'un individu, sa transformation en une part (même conséquente de son devenir) n'a de sens. L'extraction du risque vers un savoir inscrit dans le champ des possibles n'a de sens que dans l'appréhension qu'en a le demandeur, en tant qu'être personnifié, en partie modelé par l'image de la maladie, le bouleversement de sa propre temporalité de sujet à risque et les projections déjà établies de ces faits dont la connaissance précèdera, de fait, les résultats biologiques.

Cependant, mêmes individuelles, ces démarches proposent et exposent à des pratiques et des conduites discutables.

Quid de l'utilisation qui pourrait-être faite de la diffusion d'information génotypiques concernant un individu ? Immanquablement à une discrimination ! Le choix à l'embauche d'un malade potentiel ne saurait être un facteur favorisant. De même la délivrance d'une assurance sur la vie ou le

handicap et l'accès à un prêt financier. Certes, un moratoire interdit en France, pour quelques années encore, ce type de pratique, ce qui n'empêche nullement de les imaginer, de détourner la loi, de les employer illégalement... Il est certain qu'elles existent dans d'autres pays et que déjà des propositions de ristournes financières sont diffusées par des assureurs lorsqu'on leur garanti un risque diminué par les résultats de tests génétiques sur telle ou telle maladie. Il est effectif alors que l'éthique de la responsabilité est bien illustrée par le terme d'éthique du pire et qu'une société souhaitant admettre de telles pratiques ne correspondrait guère à celle érigée en valeur transcendante par H. JONAS. Son existence justifierait et, justifie pleinement défiance et précaution de l'utilisation du diagnostic prédictif à moins de souhaiter collectivement évoluer de la responsabilité à la « rentabilité ».

Outre éveiller des convoitises, le développement ou la banalisation du diagnostic génétique prédictif génère d'autres dérives possibles.

La référence génétique est-elle une norme acceptable ? De fait, considérer la séquence de référence du génome humain comme étalon du vivant revient, une nouvelle fois à assimiler l'individu à son génotype, à considérer sa maladie en excluant l'être qu'il deviendra avec cette maladie. La norme est ainsi devenue celle d'un dépistage systématique du risque de trisomie 21, et en cas de risque élevé son diagnostic chez toutes les femmes enceintes en France. La pratique a ainsi banalisé l'interruption de la grossesse lorsque l'enfant à naître est porteur de cette anomalie chromosomique. Quels que soient les motifs, humains et médicaux, qui justifieraient une l'interruption d'une grossesse menacée par une maladie, sa normalisation n'est pas souhaitable. Cette normalisation au travers d'une affection est une porte ouverte à l'homogénéisation de la pratique à d'autres maladies et à d'autres déviations d'une norme. Certes l'éthique se doit d'être évolutive et si la morale reste immuable, les circonstances de son respect peuvent ne pas être figées. Cela ne signifie pas pour autant que des principes contingents, doivent gouverner sans débat l'emprise que nous avons sur le monde qui nous entoure. Au sens large de cette biosphère, indispensable à la vie, le grand théoricien du choix qu'est S. KIERKEGAARD laisse peu de place à l'incertitude, sauf au prix d'une issue destructrice, qui préfigurerait l'éthique du pire. « Le nécessaire peut-il devenir ? Le devenir est un changement, mais le nécessaire ne peut aucunement

changer, se rapportant toujours à lui-même et s’y rapportant toujours de la même façon. »^x

C. La Génétique Prédictive relève-t-elle du soin ?

La génétique prédictive amène l’individu porteur d’une anomalie à vivre la maladie avant que celle-ci ne se soit manifestée à lui par les symptômes qui en permettent usuellement le diagnostic.

Au risque familial subi par l’individu qui en a connaissance s’ajoute alors le risque du cheminement vers le savoir, la découverte au cours de ce cheminement de divers points restés obscurs, ou travestis pas un folklore familial. La prise en charge médicale n’est jamais exemptée d’aggraver le poids du risque même si, *a posteriori*, toutes les études de suivi des candidats aux tests se trouvant projetés dans une période pré-symptomatique, ne révèlent pas de maléfice. En dégager un bénéfice flagrant serait *a contrario* prétentieux.^{xi} L’anticipation du résultat du test et, dans ce cas du statut de malade ne semble pas devenir « un déterminant du comportement vital humain » tel que l’exprimait avec crainte HABERMAS. Il apparaît ainsi que les événements « catastrophiques » soient peu fréquents chez les individus pris en charge médicalement et moins fréquents qu’en l’absence de diagnostic prédictif dans le cadre des références historiques à la Maladie de Huntington.^{xii}

Il apparaît ainsi que la médicalisation de la prise en charge et l’accompagnement prodigué par le dialogue, entre le demandeur volontaire et son éclairage, constituent des éléments favorables à la réponse au désir de savoir. La souffrance du demandeur est indéniable. Son état de demandeur ne peut dans la majorité des cas se contenter d’être repositionné, face à l’absence de signes, dans le modèle du sujet sain qu’il a manifestement quitté pour subir le risque de l’affection. Extraire la parcelle qu’il souhaite connaître de son génome comme modèle de la pathologie familiale rétablit, en quelque sorte un rapport objectif avec le modèle sain. En ceci, cette action de repositionnement de l’individu en quête de savoir est un soin, même si la gestion du risque n’est pas à proprement parler une action médicale. Cette position est bien traduite par l’écoute des motivations dont la principale est bien de « lever le doute ». ^{xiii} L’individu à risque se voit rétabli par la prise en charge, dans une relation médicale qui recrée un lien entre le médecin, lui-même, puis la maladie dans une temporalité rétablie y compris dans la mesure où le risque reste présent.

Le fait de considérer la souffrance existentielle du sujet à risque comme une souffrance pathologique en quête de soin est un point essentiel de rétablissement de la relation soignant-soigné. Elle permet de replacer les acteurs dans une éthique de la prise en charge. Le demandeur semblant plus apte à gérer son avenir, acquiert un savoir fait d'éléments objectifs qui le précipitent probablement prématurément dans l'appréhension de la maladie. La levée du doute, malgré cette anticipation aboutit quand on l'étudie *a posteriori* à une amélioration de la situation et il semble que les individus s'emparent avec un bénéfice du savoir qu'ils ont conquis. La souffrance existentielle telle que la traduit P. RICOEUR « affect ouvert sur le rapport à soi, à autrui, au sens et au questionnement » se trouve ainsi au centre d'une relation entre le médecin et son patient et définit un nouveau mode d'exercice en modifiant aussi la pratique et les affects du médecin.

IV. Une éthique du diagnostic prédictif

Le colloque singulier entre le médecin et son malade rétablit dans une démarche de diagnostic prédictif relève effectivement d'une éthique.

Celle-ci va puiser ses racines dans plusieurs sources apparemment contradictoires. Il semble tout d'abord essentiel d'y voir exclusivement l'espace d'expression d'une liberté individuelle pour le candidat et, nous souhaitons exclure toute tentative de généralisation de cette pratique. C'est l'expression individuelle voire individualiste d'un être en souffrance qui en est le seul motif. Dans une éthique du choix et de la décision S KIERKEGAARD^{xiv} définit le devenir et donc la levée du doute comme une expression de la liberté « Le changement du devenir est la réalité, le passage s'opère par la liberté. Aucun devenir n'est nécessaire ; ni avant de s'effectuer, car ainsi il ne peut devenir, ni après, car alors il ne serait pas devenu. ». Ses positions sur les conséquences de la faute originelle exposées dans le « traité de l'anxiété » subliment la nature pathologique de la souffrance liée aux risques subis. L'intervention médicale, conduite dans une optique de responsabilité prenant en considération le saisissement par l'autre qui nous plonge dans la conception de l'éthique exprimée par Emmanuel LEVINAS et conduit « à vivre en vérité » nous renvoie à une vision éthique percevant l'appel d'un patient en souffrance. Cette souffrance qui lui « déchire l'âme telle une détresse associée à une passion » au

point de lui voir préférer la révélation justifierait sans doute aux yeux de F. NIETSCHE la formulation d'un questionnement éthique, tel qu'il vient d'être tenté ici.

-
- ⁱ Diagnostic chromosomique du mongolisme. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Arch Fr Pediatr. 1959;16:962-3
- ⁱⁱ First-trimester prenatal diagnosis for Huntington's disease with DNA probes. Hayden MR, Hewitt J, Kastelein JJ, Langlois S, Wilson RD, Fox S, Hilbert C, Bloch M. Lancet. 1987 Jun 6;1(8545):1284-5.
- ⁱⁱⁱ Code de la Santé publique titre III chapitre 1^{er} articles L.1131-1 à L1131-7 voir aussi partie réglementaire.
- ^{iv} Code de la Santé publique : idem
- ^v J. Ruffié. Naissance de la médecine prédictive. Ed O ; Jacob. 1993.
- ^{vi} Aristote dans l'éthique à Nicomaque
- ^{vii} Paul Ricoeur : post face au « Temps de la responsabilité » ed Fayard. 1991.
- ^{viii} D Lebreton « De l'intégrisme génétique. » : in I. Lasvergnas (éd.), Le vivant et la rationalité instrumentale, Montréal, Liber, 2003
- ^{ix} D Lebreton idem
- ^x S. Kierkegaard. Riens philosophiques, Gallimard éd. 1948.
- ^{xi} Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. Goizet C, Lesca G, Dürr A; French Group for Presymptomatic Testing in Neurogenetic Disorders. Neurology. 2002 Nov 12;59(9):1330-6.
- ^{xii} Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias idem
- ^{xiii} Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias idem
- ^{xiv} ^{xiv} S. Kierkegaard. Riens philosophiques, Gallimard éd. 1948.