



Strasbourg, 27 Octobre 1997

DIR/JUR (97) 13 Bis

COMITE DIRECTEUR POUR LA BIOETHIQUE (CDBI)

GRUPE DE TRAVAIL SUR LA GENETIQUE HUMAINE (CDBI-CO-GT4)

Note: Document préparé par Sandrine Sabatier (Docteur en génétique moléculaire) à la demande du Secrétariat du Comité Directeur pour la Bioéthique, afin de servir comme document de travail lors de la réunion exploratoire du Groupe de travail sur la génétique humaine (les opinions contenues dans ce rapport sont personnelles et ne reflètent pas nécessairement la position du Conseil de l'Europe).

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I- GENETIQUE ET BIOMEDECINE

(Applications médicales de la génétique)

| | |
|--|-----------|
| Introduction (Classification des maladies dites "génétiques") | |
| 1-Maladies liées aux aberrations chromosomiques..... | 4 |
| 2-Maladies monogéniques..... | 4 |
| 3-Maladies polygéniques et multifactorielles..... | 6 |
| 4-Maladies mitochondriales..... | 7 |
| 5-Maladies impliquant des agents infectieux..... | 7 |
| | |
| I- Dépistages et diagnostics génétiques | |
| I-1 Dépistage et génétique des populations..... | 8 |
| I-2 Diagnostic génétique prénuptial..... | 11 |
| I-3 Diagnostic avant ICSI..... | 12 |
| I-4 Diagnostic pré-implantatoire..... | 13 |
| I-5 Diagnostic anténatal..... | 14 |
| I-6 Diagnostic néonatal..... | 16 |
| | |
| II- Accès aux résultats des dépistages et diagnostics..... | 16 |
| | |
| III- Les thérapies | |
| III-1 Thérapies ne modifiant pas le génome..... | 17 |
| III-2 La thérapie génique somatique..... | 17 |
| III-3 La thérapie génique germinale..... | 20 |
| | |
| IV-Accès aux thérapies et aux tests génétiques | 20 |
| IV-1 Tests génétiques | |
| IV-2 Thérapies géniques | |
| | |
| V- Le conseil génétique | |
| V-1 Conditions d'accès aux conseils..... | 21 |
| V-2 Les objectifs du conseil génétique..... | 21 |
| V-3 La pratique du conseil..... | 23 |
| | |
| VI- La recherche en génétique..... | 24 |

CHAPITRE II- GENETIQUE ET SOCIETE

(utilisation sociale des données génétiques)

| | |
|---|-----------|
| I- Utilisation des tests génétiques pour l'embauche..... | 26 |
| II- Utilisation des tests génétiques par les assurances..... | 27 |
| III- Les tests génétiques et l'accès à la scolarité..... | 29 |
| IV- Utilisation judiciaire des tests génétique | |
| IV-1 Dans les procédures civiles..... | 29 |
| IV-2 Dans les procédures pénales..... | 30 |

CHAPITRE III-COMMENTAIRES RELATIFS A LA REALISATION DES TESTS GENETIQUES ET DE LA THERAPIE

| | |
|---|-----------|
| I-Le consentement des personnes | |
| I-1 personnes "capables"..... | 32 |
| I-2 personnes juridiquement "incapables"..... | 33 |
| II-L'agrément | |
| II-1 Des techniques et des programmes..... | 33 |
| II-2 Des centres d'analyses génétiques et de soins..... | 34 |
| III-La protection des données génétiques..... | 35 |
| PRINCIPES GENERAUX..... | 36 |

-Chapitre I-

GENETIQUE ET BIOMEDECINE

(Applications médicales de la génétique)

Introduction : (Classification des maladies dites "génétiques")

Avant d'aborder les sujets et principes qui pourrait figurer dans le protocole additionnel de génétique, il nous a semblé important de rappeler la classification des maladies établie par la génétique médicale. Il est en effet impératif **d'identifier les types de maladies qui font ou feront l'objet de dépistages, de diagnostics et de thérapie.**

1-MALADIES LIEES AUX ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Elles résultent de l'addition ou la perte (délétion) de la totalité ou de fragments de chromosomes (il s'agit d'anomalies de nombre ou d'anomalies de structure). Chaque chromosome portant des dizaines de milliers de gènes, les manifestations cliniques liées aux aberrations chromosomiques sont souvent frappantes (retard de croissance, arriération mentale, etc...). La perte ou l'addition de chromosomes entiers autres que les chromosomes sexuels est d'ailleurs souvent incompatible avec la vie (c'est une des causes principales d'avortements et de fausses couches)⁽¹⁾. La fréquence de ces anomalies chromosomiques, résultant pour la plupart d'une absence de disjonction des chromosomes pendant la méiose*, augmente avec l'âge maternel⁽²⁾.

Quelques exemples : Le syndrome de Down consécutif à une trisomie 21 (touche 1 naissance sur 800). Il se caractérise par un retard de croissance et une arriération mentale plus ou moins sévère. La trisomie 13 qui touche 1 naissance sur 15 000 se caractérise également par une arriération mentale, mais aussi par l'absence de développement du cortex frontal souvent fatale au nourrisson. Dans le syndrome de Klinefelter qui touche 1 garçon nouveau né sur 1000, on observe la survenue d'une insuffisance testiculaire. Le syndrome de l'X fragile touche 1 naissance masculine sur 2000, et 0.4 naissance féminine sur 2000 (il se caractérise par un retard mental sévère). Etc...⁽³⁾

2-MALADIES MONOGENIQUES

(Appelées aussi maladies mendéliennes car sont transmises sur un mode mendélien*). Elles résultent de l'altération (mutation) d'un seul gène. Ces maladies sont transmissibles à la descendance et peuvent être classées en trois sous groupes:

***Maladies autosomiques dominantes.** Elles résultent de l'altération d'un gène porté par l'une des 22 paires d'autosomes*, et produisent un phénotype* clinique visible dès que l'un seulement des deux allèles* d'un même gène est altéré (transmission par l'un des deux parents). Ces maladies comprennent de nombreuses pathologies génétiques dont la symptomatologie peut être plus ou moins sévère.

Notons, afin de mieux comprendre le risque de transmission de ce type de maladie, qu'il existe des cas où deux parents apparemment sains peuvent donner naissance à un enfant malade. Cette situation qui implique que l'un des parents est obligatoirement porteur, traduit le concept de pénétrance* incomplète. La pénétrance est en fait une donnée quantitative, définie par la proportion de porteurs obligatoires (hétérozygotes* pour l'allèle muté) qui manifestent des symptômes de la maladie. Ainsi, pour une maladie donnée, l'établissement d'une pénétrance de 80% signifie qu'un individu porteur de l'allèle muté a une probabilité de 80% d'exprimer la maladie (apparition de symptômes spécifiques de la maladie). En d'autres termes, le risque pour des parents dont l'un est porteur hétérozygote d'un gène muté, d'avoir un enfant atteint exprimant la maladie se calcul en tenant compte des lois de transmission mendélienne, mais aussi en tenant compte de la pénétrance de la maladie⁽⁴⁾.

Exemples : *L'hypercholestérolémie familiale, la polypose colique (apparition de polypes *au niveau du colon), la polykystose rénale, la chorée de huntington (les manifestations cliniques de cette maladie sont liées à une dégénérescence neuronale), la neurofibromatose (tumeurs bénignes des tissus mous apparaissant souvent le long des trajets nerveux), etc...*

***Maladies autosomiques récessives.** Le phénotype clinique de ces maladies n'apparaît que si les deux allèles du gène en question sont altérés(individu homozygote*)(ceci suppose que les deux parents d'un individu atteint sont tous deux porteurs du gène altéré).

L'apparition de telles maladies dépendra donc de la fréquence de l'allèle muté dans une population donnée. Ainsi, plus un allèle muté est rare dans une population, plus la probabilité d'union de deux individus porteurs du même allèle muté sera faible, et plus les individus atteints apparaîtront comme des cas sporadiques. Il s'avère en fait qu'une union entre sujets apparentés est plus fréquemment retrouvée entre les parents d'enfants porteurs de maladies autosomiques récessives rares. Toutefois, il existe certaines populations pour lesquelles la fréquence d'allèles mutés conduisant à une maladie autosomique récessive est particulièrement élevée bien que la fréquence de mariages consanguins ne soit pas plus importante que dans une population normale. *C'est le cas de la mucoviscidose (caractérisée par des sécrétions épaisses au niveau du pancréas et des bronches) dans les populations blanches, et de la -thalassémie (associée à une anémie sévère) à Chypre et en Sardaigne.*

Autres exemples : *La maladie de Tays-sachs (maladie pédiatrique neurologique dégénérative), la drépanocytose (caractérisée par une anémie chronique due à la destruction des globules rouges), etc...*

***Maladies liées aux chromosomes sexuels,** et de surcroît au chromosome X (le chromosome Y ne portant que quelques gènes, peut de maladies sont liées à ce dernier). Ces maladies résultent de l'altération de gènes portés par ces chromosomes.

Une des particularités de l'hérédité liée à l'X concerne le fait que les hommes porteurs d'un gène muté sont obligatoirement atteints alors qu'il n'en est pas de même pour les femmes hétérozygotes pour la mutation (c'est à dire n'ayant qu'un seul chromosome porteur du gène altéré). En effet, chez ces dernières, une mutation d'un gène situé sur le chromosome X n'a pas toujours d'expression clinique puisque qu'au cours du développement l'un des deux chromosome X est inactivé au hasard et de façon permanente⁽⁵⁾. Ces maladies dont l'expression est rare chez les femmes hétérozygotes sont dites récessives liées à l'X.

Exemples : *L'hémophilie (défaut d'un facteur essentiel de la coagulation), la dystrophie musculaire de Duchenne (caractérisée par l'apparition précoce d'une faiblesse musculaire), etc...*

Parmi 4000 phénotypes dont le mode de transmission est compatible avec une telle hérédité mendélienne (maladies monogéniques), plus de la moitié sont de caractère autosomique dominant, 36% sont autosomiques récessifs, alors que seulement 10% sont liés à l'X.

3-MALADIES POLYGENIQUES ET MULTIFACTORIELLES

Contrairement aux maladies monogéniques, les maladies polygéniques ou multifactorielles ne suivent pas un mode de transmission mendélien simple, puisque le fait pour un individu d'hériter d'un gène dit "prédisposant" ne garantit pas qu'il développera la maladie. Cette prédisposition génétique ferait intervenir un effet cumulatif de variations génétiques touchant différents gènes et ayant individuellement un effet phénotypique (clinique) peu marqué. Nous définissons comme polygéniques ces traits ou maladies résultant de l'impact de nombreux gènes (chacun ayant un impact faible sur le phénotype), et comme multifactoriels, les traits résultant de l'interaction de nombreux facteurs environnementaux avec des gènes multiples.

Ces maladies qui sont les plus fréquentes, sont aussi les plus mal comprises. Des études épidémiologiques menées depuis plus de 20 ans ont permis d'avancer de très nombreux arguments en faveur de l'intervention de facteurs génétiques dans leur déterminisme. Il a d'ailleurs été établi un seuil de tendance génétique (retracé par l'histoire familiale) au delà duquel une certaine proportion d'individus développera la maladie surtout s'ils sont exposés aux facteurs déclenchants de l'environnement.

Exemples de maladies polygéniques : *Le diabète sucré, l'hypertension artérielle, la schizophrénie, les malformations congénitales telles que les fentes labiales, la plupart des malformations cardiaques etc...*

Faisant partie de ce type de maladies multifactorielles mais constituant un sous groupe à part, les **maladies génétiques des cellules somatiques**, contrairement aux trois catégories précédentes où l'anomalie génétique est retrouvée dans l'ADN de toutes les cellules de l'organisme y compris les cellules germinales (spermatozoïdes et ovocytes) et peut être transmise aux générations suivantes, ces maladies ne surviennent que dans des cellules somatiques spécifiques. Toutefois, bien qu'elles ne suivent pas les lois de transmission mendélienne, ces maladies sont influencées génétiquement. *La plupart des cancers pourront être classés dans ce type de maladies.*

4-MALADIES MITOCHONDRIALES

Dans certaines maladies humaines, il existe un certain nombre d'arguments en faveur d'une transmission maternelle ce qui est compatible avec des anomalies du génome mitochondrial*. Toutefois, si les anomalies de l'ADN mitochondrial sont héréditaires, elles apparaissent aussi souvent de façon spontanées. L'accumulation de ces mutations expliquerait en partie le fait que chez les personnes nées avec des mutations de l'ADN mitochondrial, les maladies sont souvent longues à se déclarer et l'état des malades se détériore progressivement.

Notons que le risque de transmission des maladies du génome mitochondrial est difficile à estimer. En effet, la répartition des mitochondries se faisant de façon aléatoire lors des divisions cellulaires, les différents ovocytes (cellules germinales) d'une femme porteuse de mutations renferment fréquemment des proportions variables d'ADN mitochondrial muté. Les enfants nés d'une même femme hériteront donc d'un nombre différent de mitochondries mutées, et présenteront par conséquent des symptômes dont la nature et la gravité différeront ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Exemples : *La maladie d'Alzheimer (perte progressive des capacités cognitives), le syndrome de Leigh (perte progressive des capacités motrices et verbales), la maladie de Leder (caractérisée par une cécité temporaire ou permanente), la myopathie mitochondriale (détérioration des muscles), etc...*

5-MALADIES IMPLIQUANT DES AGENTS INFECTIEUX

Bien que ces maladies soient qualifiées de "non génétiques", il nous a semblé toutefois important de les mentionner car le développement de certaines d'entre elles peut être influencé par des facteurs génétiques. Les progrès de la génétique (notamment de la cartographie) ont en effet permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans la résistance ou la sensibilité des personnes à certaines maladies infectieuses. de plus, de nombreuses équipes de recherche travaillent à l'heure actuelle à l'identification de tels gènes.

Exemples : Dans l'infection par le VIH1, il a été récemment montré que les personnes homozygotes pour la mutation d'un gène du système immunitaire (gène CCR5 codant pour une protéine membranaire) sont particulièrement résistantes à l'infection par la souche VIH1 M-tropique (souche infectant les macrophages et à l'origine de l'infection primaire des individus)⁽⁸⁾⁽⁹⁾. Nous pouvons également mentionner la nouvelle forme de la maladie infectieuse de Creutzfeld-Jakob où il a été montré que la présence d'un polymorphisme au niveau du gène codant pour la protéine prion Prp normale, lorsqu'il est observé à l'état homozygote, semble influencer la reconformation d'une protéine Prp normale en protéine Prp résistante qui constitue la forme infectieuse⁽¹⁰⁾.

I- Dépistages et diagnostics génétiques

I-1-DEPISTAGE ET GENETIQUE DES POPULATIONS

- Génétique de l'évolution (étude du polymorphisme* génétique humain):

Elle a pour objet d'étudier les variations génétiques dans des populations données, et notamment, les aspects pertinents de la structure de ces populations, ainsi que la variabilité géographique des séquences d'ADN. Elle étudie donc la constitution génétique (par opposition à l'étude des manifestations des gènes) d'une population sous l'effet des forces évolutives caractérisées par les migrations, les mariages, la dérive (fluctuations aléatoires liées à la taille démographique des populations), etc...

⇒ Ces études sur la diversité génétique nécessitent donc des **prélèvements d'échantillons** (sang, cheveux, salive, etc...), sur un certain nombre de populations préalablement choisies.

L'intérêt de tels dépistages, qui portent sur la recherche de polymorphismes, est d'apporter un éclairage pour la compréhension de l'histoire humaine. Toutefois, si cet intérêt semble être plus d'ordre scientifique que médical, il ne faut pas exclure que de telles études puissent apporter une meilleure compréhension des maladies d'origine multifactorielle (les populations étudiées ayant des contextes environnementaux différents), ou encore de nouvelles données relatives à l'existence de gènes de résistances à certaines maladies.

Questions soulevées par ce type de dépistage :

* **Le principal problème de tels dépistages concerne le choix des populations qui font ou feront** l'objet d'études (le risque étant de stigmatiser certaines d'entre elles). On se souvient en effet, du "projet sur la diversité du génome humain" (HGPD) pour lequel il était prévu initialement de collecter des échantillons au sein de populations isolées. Des représentants de groupes autochtones s'en étaient alors alarmés, craignant que les informations recueillies ne viennent renforcer l'ostracisme dont ces groupes sont déjà victimes⁽¹¹⁾. La déclaration de Mataatua sur les

droits des peuples autochtones en matière de biens culturels et de propriété intellectuelle, adoptée en juin 1993, était d'ailleurs un appel à suspendre le projet HGDP.

=> Les chercheurs impliqués dans de tels programmes se devraient par conséquent de **respecter les obligations en matière de droits de l'homme** et d'agir dans "le respect universel et effectif des droits de l'homme et des libertés fondamentales pour tous sans distinction de race, de sexe, de langue ou de religion" (article 55(c) de la Charte des nations Unies).

=> Ils se devraient également de respecter le droit à l'autodétermination des groupes culturels particuliers, ce qui implique **une conformité des projets par rapport aux normes observées par la culture dans laquelle les recherches sont ou seront effectuées.**

=> Ne devraient-ils pas aussi s'engager à ne pas faire une utilisation des résultats qui soit susceptible de nuire à la population ?

* Ce problème lié au ciblage de populations particulières pose la question de la nécessité de comités spécialisés chargés d'agrèer les programmes de dépistages (cf chapitre III). Il semblerait en effet important de s'assurer :

=> que les projets ne visent pas à exclure un groupe particulier.

=> que les procédures de prélèvement envisagées respectent les normes culturelles de la population en question.

=> Lors de la présentation des programmes, il serait donc peut être nécessaire que des précisions soient apportées concernant le type d'analyses génétiques prévues (gènes et/ou polymorphismes pistés).

* Par ailleurs, compte tenu des inquiétudes suscitées par ces projets de génétiques des populations, ne serait-il pas nécessaire **d'inclure ces programmes de dépistages dans une approche plus large faisant intervenir d'autres disciplines?** L'étude de la diversité humaine dans un ensemble culturel et biologique (tel que le concevait le projet "expedition humana" mené en Colombie) permettrait peut être de supprimer les craintes de réductionnisme génétique.

* Se pose également la question de savoir si la population dépistée doit bénéficier d'un **droit de regard sur les résultats du dépistage.** Etant donné que les personnes ne retirent pas un bénéfice direct et immédiat de telles recherches, nous pourrions répondre qu'informer autant de personnes serait une procédure très lourde à réaliser. Toutefois, considérant les inquiétudes suscitées, il semblerait nécessaire de traiter les populations comme des partenaires de travail et non comme de simples sujets d'études. **Ne faudrait-il donc pas donner l'information, non à titre individuel, mais aux représentants légaux de la population en question ?**

* **La question du consentement des personnes** qui font l'objet du dépistage sera soulevée au chapitre III.

-Génétique médicale (études épidémiologiques) :

Des dépistages génétiques de masses sont également effectués sur des populations lors d'études épidémiologiques. Ils portent :

* Sur l'étude de la relation existant entre les facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans le déclenchement de maladies génétiques. Ces études permettent de mieux comprendre la prédisposition génétique, et donc de mieux appréhender le déterminisme des maladies multifactorielles .

* Sur l'identification des facteurs génétiques responsables d'une résistance ou d'une sensibilité face aux maladies infectieuses.

* Sur l'identification des populations à risques présentant un fort pourcentage d'allèles mutés pour un gène donné.

⇒ Certains de ces dépistages ont été réalisés sur des échantillons anonymes conservés dans des banques de sang, mais la plupart utilisent des prélèvements d'individus sélectionnés au sein de populations cibles.

L'intérêt de ce type de dépistage est multiple :

* L'étude d'un échantillon important d'individus qui permettra sans nul doute de savoir comment les effets additifs ou interactifs de plusieurs gènes prédisposent à certaines maladies qui ne se manifestent qu'en présence de facteurs environnementaux spécifiques, ouvrira la voie aux traitements préventifs consistant à agir sur les facteurs extrinsèques déclenchants. Ces traitements devraient alors être dirigés en priorité sur les sujets les plus exposés.

* la mise en évidence de gènes de résistance ou de sensibilité aux maladies infectieuses est porteur de grands espoirs pour traiter ces maladies (par thérapie génique somatique). *C'est d'ailleurs l'analyse comparé du génotype de plus de 2000 personnes qui a permis de mettre en évidence la mutation du gène CCR5 qui semble protéger contre l'infection par le VIH⁽⁸⁾⁽⁹⁾.*

* L'identification des populations à hauts risques permet, grâce à l'étude du mode de transmission de la maladie (autosomique dominante, récessive, etc...), d'évaluer le risque d'apparition de maladies génétiques, et de mettre en place des programmes de prévention et d'information destinés à diminuer la survenue de naissance d'enfants malades. *C'est grâce à de tels études qu'un programme de prévention a pu être mis en place à Chypre où le nombre d'individus porteurs sains de la -thalassémie posait un véritable problème de santé publique. Un Chypriote sur 7 était en effet porteur du gène anormal ce qui suggérait qu'un nouveau né sur 158 pouvait être homozygote pour le gène en question et donc atteint de la maladie ⁽¹²⁾. Ce programme a montré son efficacité puisque le nombre de naissance d'individus atteints est passé de 53 en 1974 à 0 en 1989⁽¹³⁾.*

Questions soulevées par ces dépistages :

* La plupart de ces programmes de dépistage mettant en évidence des individus et des populations à risques, il est important de veiller à ce qu'ils ne soient pas la cible de discrimination. Pour cela, deux considérations principales s'imposent.

⇒ En ce qui concerne tout d'abord la fréquence de maladies génétiques particulièrement élevées dans certaines populations, elle devrait être considérée comme déterminée par des causes régionales ou écologiques et **non comme des traits éthno-raciaux**.

⇒ Par ailleurs, en ce qui concerne la prédisposition génétique de certains individus, il est impératif de préciser qu'à l'heure actuelle la prédisposition **relève essentiellement d'une estimation** et non d'une certitude pour un individu de développer la maladie.

* La question principale posée par ces programmes est de savoir **quels types de dépistage peuvent être autorisés**. Pour répondre à cela, plusieurs éléments devraient être pris en considération :

=> **La maladie dépistée**. **Devrait-on autoriser un programme de dépistage essentiellement dans les cas où la maladie en question le justifie par sa gravité ?** Il paraît difficile de poser une règle générale pour répondre à cette question. Celle-ci devient en revanche plus facile si l'on considère à la fois la maladie et la population cible. La question devient alors ; **est-il légitime de dépister cette maladie dans cette population ?** (exemple : *La recherche des gènes de résistance à l'infection par le virus VIH a consisté en un programme de dépistage réalisé sur des populations à risques comme les homosexuels et les toxicomanes. Le choix de ces populations pouvait se justifier parce qu'elles sont particulièrement atteintes par la maladie. Mais pour d'autres maladies moins courantes au sein de ces dernières populations, la justification d'un dépistage n'aurait pas été aussi aisée*).

=> **Le programme post-dépistage** : De tels dépistages ne devraient être admis que s'il existe, au moment de la mise en place du programme, des examens permettant d'affirmer le diagnostic de la maladie en question parmi les individus identifiés à hauts risques. Cela implique également que des procédures de prévention, d'information ou même de thérapie soient prévues par la suite.

* **Il serait préférable que ces larges programmes de dépistage soient présentés devant un comité d'éthique** qui aurait la charge de donner son accord à la réalisation du programme après avoir vérifié l'objet de l'étude, la légitimité du choix de la population ciblée, les procédures de prélèvements prévues, etc...(chapitre III)

* En ce qui concerne **la nécessité d'informer les personnes concernées du résultat du dépistage**, elle devrait s'imposer dès que des mesures préventives ou thérapeutiques peuvent être envisagées. Mais doit elle aussi s'imposer lorsque ce n'est pas le cas ? (Exemple: *des études épidémiologiques ont permis de montrer que la fréquence des individus présentant une aneuploïdie* XYY est de 1 sur 1000 enfants nés, or cette anomalie semble associée à des conduites sociales pathologiques⁽¹³⁾. Faut-il donc révéler aux parents la nature des anomalies surtout lorsqu'elles sont aussi lourdes sur le plan émotionnel que la situation XYY?*).

* Lors de la mise en oeuvre de ces programmes, il serait opportun de **rechercher le consentement des individus dépistés** (Voir chapitre III).

I-2-DIAGNOSTIC GENETIQUE PRENUPTIAL

Ce type de diagnostic est généralement utilisé dans les populations pour lesquelles il a été établi une forte fréquence de mutation pour un gène donné, et dans les familles à risques (survenue fréquente d'une maladie génétique dans les générations précédentes) (exemple: *la thalassémie à Chypre*).

L'intérêt de l'estimation du risque d'avoir un enfant atteint, est de permettre lorsque le risque est trop grand, d'envisager le recours au diagnostic anténatal ou aux techniques de procréation médicalement assistée. Ce risque peut être effectivement estimé en fonction du mode de transmission de la maladie.

⇒ Ce dépistage consiste (à partir de prélèvements sanguins des deux conjoints) à rechercher des mutations au niveau de gènes que l'on sait être impliqués dans de graves maladies.

Questions soulevées:

*La principale question soulevée par le diagnostic prénuptial est de **savoir s'il faut ou non le rendre obligatoire**. Pour le respect des droits et de la liberté des personnes, il semblerait indiqué de ne pas le rendre obligatoire.

Mais qu'en est-il si la maladie pistée est source de graves problèmes de santé publique ?

*Par ailleurs, étant donné l'implication d'un tel dépistage, **il ne devrait être autorisé que pour des maladies monogéniques bien identifiées, ou tout au moins pour lesquelles le risque peut être calculé avec précision.**

Ce risque doit d'ailleurs être réel. Notre connaissance actuelle des maladies multifactorielles est encore trop faible aujourd'hui pour estimer sérieusement le risque de transmission (il ne faut toutefois pas exclure le fait qu'il sera sans doute possible de l'estimer à l'avenir).

*Ce dépistage devrait particulièrement être **recommandé pour les maladies génétiques pour lesquelles il n'existe pas de traitement efficace** qui permettent à un individu atteint de vivre normalement. Il serait peut être également nécessaire d'envisager le cas des maladies pour lesquelles le coût du traitement existant pose de sérieux problèmes de dépenses publiques, mais aussi le cas où le traitement impose de lourdes contraintes aux patients.

La plupart des diagnostics portent sur des maladies monogéniques récessives (la majorité des parents sont en effet des porteurs sains). **Que faut-il préconiser en revanche, pour les maladies graves à déclenchement tardif, dont la transmission est dominante, et pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement ?** (*La mise en évidence du gène de la chorée de huntington chez l'un des parents montrerait en effet qu'il est atteint lui-même!*).

***Le recours à ce diagnostic ne devrait pas entraver le droit des personnes à procréer**, ce qui suppose qu'un libre choix soit laissé aux parents quel que soit le résultat du dépistage.

* **Le consentement** des personnes dépistées devrait être nécessaire (chapitre III).

I-3-DIAGNOSTIC AVANT ICSI

Depuis 1992, l'une des techniques utilisées permettant de remédier à certaines stérilités masculines consiste en une injection intracytoplasmique (dans l'ovocyte) de spermatozoïdes (ICSI). Or une étude récente a montré que son utilisation présente des risques -semble-t-il accrus- de transmettre une altération génétique à la descendance. L'analyse du caryotype* de 85 hommes venus consulter pour bénéficier d'une ICSI a en effet montré que 8.8% d'entre eux étaient porteurs d'un défaut chromosomique, soit un pourcentage dix fois supérieur à la normale⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾. Notons toutefois que cette étude porte sur un nombre restreint de sujets et demanderait par conséquent une analyse plus approfondie et plus large.

Questions soulevées :

* Devant l'utilisation croissante de cette technique (en France, entre 1992 et 1995, le nombre de tentatives est passé de 59 à plus de 7000), et compte tenu des risques de transmission de mutations génétiques à la descendance (14% des hommes étudiés étaient porteurs d'une mutation du gène de la mucoviscidose), **il serait important qu'un dépistage génétique soit proposé aux hommes désirant bénéficier de cette technique.** Ce dépistage permettrait aux couples impliqués de prendre leur décision en toute connaissance de cause, et d'avoir recours par la suite, et si nécessaire, au dépistage anténatal.

* Ce dépistage avant ICSI, quand il a lieu devrait pouvoir répondre aux exigences éthiques déjà énoncées pour le dépistage prénuptial (paragraphe I-2). Une question spécifique se pose tout de même. Dans le cas d'un diagnostic mettant en évidence une anomalie génétique pour laquelle il existe un traitement, **faut-il autoriser tout de même le recours à la technique si les parents le désirent ?** ou faudrait-il plutôt leur proposer d'avoir recours à une insémination artificielle avec donneur (IAD).

I-4-DIAGNOSTIC PRE-IMPLANTATOIRE

Il s'agit d'un diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* issu d'une procréation médicalement assistée (fécondation *in vitro* ou FIV). Les couples consultant pour un tel dépistage se savent généralement porteurs d'une maladie génétique grave.

Questions éthiques :

* Pour éviter toute tentative de sélection non légitime des individus, la pratique de ce diagnostic devrait être autorisée à titre exceptionnel dans certaines conditions:

- Un tel diagnostic ne devrait être possible que **si les deux parents sont effectivement identifiés comme porteurs d'un défaut génétique pouvant entraîner une maladie** si il est transmis par l'un ou les deux parents.
- **Le risque de transmission** du gène muté devrait donc pouvoir être estimé précisément et **doit être réel.**

- La technique de prélèvement permettant de réaliser le dépistage **ne doit pas porter préjudice à l'embryon** (cf protocole sur la protection de l'embryon et du fœtus humain).

* Concernant **le tri des embryons par le sexe** (sexage), il ne devrait être autorisé que si les parents sont porteurs d'une maladie dite "liée aux chromosomes sexuels". Ceci implique par conséquent qu'**il ne devrait pas être mis en oeuvre pour des raisons autres que celles liées à la santé de l'enfant**.

I-5-DIAGNOSTIC ANTENATAL⁽¹⁷⁾

Le diagnostic prénatal permet aux futurs parents, qui présentent un risque élevé d'avoir un enfant atteint d'une maladie donnée, de s'assurer que leur enfant n'est pas porteur du défaut génétique responsable de la maladie en question. Si les diagnostics mentionnés précédemment (prénuptial, avant ICSI) permettent de calculer les risques génétiques, ce diagnostic permet, quant à lui, de convertir une probabilité de risque d'une maladie donnée en une certitude. Il faut toutefois préciser que cet examen ne permet de diagnostiquer que les maladies génétiques pistées. En d'autres termes le recours à ce diagnostic ne donne en aucun cas l'assurance d'avoir un enfant "normal".

⇒ Trois techniques principales sont utilisées pour réaliser ce diagnostic. Elles consistent à prélever des cellules embryonnaires qui une fois mise en culture permettent l'étude génétique.

- L'amniocentèse, qui est la technique la plus ancienne, consiste à prélever une petite quantité du liquide amniotique dans lequel baigne le fœtus et où est retrouvé des cellules détachées de la peau fœtale. Elle se pratique entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine de grossesse, et présente des risques minimes pour le fœtus puisque l'on peut estimer à environ 0.5% (0.5-1%) les interruptions de grossesse liées à la pratique de cet examen. A noter que dans le cas de grossesses gémellaires, le risque est augmenté jusqu'à 3.2%. Les résultats du test sont obtenus après un délai relativement long de 3 à 4 semaines.

- Le prélèvement de villosités choriales consiste en un prélèvement de petits échantillons de chorion villositéux (tissu qui deviendra le placenta). Il se pratique entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine de gestation, et le risque d'avortement lié à sa pratique est approximativement équivalent à celui observé pour l'amniocentèse. Il présente toutefois l'avantage de permettre une réponse au test plus rapide (entre 48 heures et 3 semaines).

- Le prélèvement de sang fœtal est réalisé au delà de 17 semaines de gestation, par ponction au niveau du cordon ombilical. Le pourcentage de mort fœtale imputable à cet examen se situe entre 0.6 et 1.7% selon les statistiques. Quant aux résultats du test, ils sont obtenus très rapidement (entre 48 heures et 7 jours).

- Autres techniques : Les techniques utilisées aujourd'hui pour le diagnostic prénatal, bien que très efficaces, présentent tout de même l'inconvénient de constituer un risque pour la survie du fœtus. C'est pour cette raison que d'autres techniques font actuellement l'objet d'investigations (*à titre d'exemple nous pourrions citer l'examen de cellules fœtales présentes dans le sang de la mère*).

Questions soulevées :

* Une des premières questions soulevées par le dépistage anténatal consiste à **déterminer si l'on peut imposer cet examen** ou s'il doit être pratiqué exclusivement en cas de grossesse à hauts risques.

Etant donné le risque, même faible, d'avortements liés aux différentes techniques utilisées pour ce diagnostic, **il conviendrait de ne pas le rendre obligatoire**. Même dans le cas de grossesse à hauts risques, il ne devrait être que proposé. **L'entière liberté de choix devant être laissé aux parents**. Le devoir du médecin devrait donc être d'informer des risques encourus, et de conseiller fortement le diagnostic. Toutefois, pour que le choix de faire ou de ne pas faire le diagnostic soit véritablement libre, il est nécessaire qu'aucune pression ne soit faite de la part des organismes sociaux (assurance, prestation sociale). Le fait, pour des parents d'avoir un enfant atteint, après un refus de pratiquer le diagnostic anténatal, ne devrait pas porter atteinte à leurs droits sociaux, et en l'occurrence ni à ceux de l'enfant.

* En ce qui concerne **la responsabilité des parents**, faudrait-il légiférer ou non concernant le droit pour un enfant atteint de se retourner contre ses parents qui auraient refusé de pratiquer le test ? (*Aux Etats-Unis et en Grande Bretagne par exemple, le "préjudice de vie" a parfois été admis*)

* Lorsque les parents décident de pratiquer le diagnostic en raison d'un risque déterminé, les médecins ne doivent-ils diagnostiquer que la maladie recherchée ou **peuvent-ils faire un diagnostic plus complet** ? Bien que cette question soit actuellement tranchée pour des raisons budgétaires (le coût du diagnostic étant élevé), elle n'en reste pas moins présente. Dans une telle éventualité, la décision devrait être laissée aux parents.

* Lorsque l'examen est pratiqué et s'avère positif, notamment en cas de diagnostic de maladie incurable du fœtus, la question alors soulevée est de **savoir si la mère conserve le droit de poursuivre cette grossesse** alors que l'enfant à naître représentera une charge pour la société. A ce sujet, il conviendrait de préciser que les décisions de la femme qui veut concevoir ou est déjà enceinte relèvent de sa propre responsabilité morale. En effet, par respect pour ses convictions morales et religieuses, **toute femme ayant conçu un enfant devrait être libre, sans crainte de poursuites, de garder l'enfant** et de le mettre au monde, que celui-ci soit ou non en bonne santé.

* La question de **la responsabilité du médecin** est également soulevée par ce dépistage. En effet, il a été rapporté quelques cas où des enfants sont nés atteints de maladies pour lesquelles ils avaient été diagnostiqués comme non porteurs. Les techniques de biologie moléculaire étant très difficiles à mettre en oeuvre, **la responsabilité du médecin devrait-elle être retenue seulement dans le cas où elle relève d'une faute** ? (manque de compétence, d'expériences, erreurs de manipulation, etc...). Les parents devraient-ils être indemnisés pour la charge morale et financière qui leur incombe du fait d'avoir un enfant malade ?

* Une autre question primordiale posée par ce diagnostic est de savoir **quels "défauts" génétiques peuvent être pistés**. Comme l'énonce le principe 2 de la Recommandation du Comité

des ministres R(90)13, "les tests de dépistage effectués aux fins d'identification d'un risque sur la santé de l'enfant à naître, **doivent avoir comme seul but la détection d'un risque sérieux pour la santé de l'enfant**". Il faudrait donc **exclure d'un tel dépistage la vérification de caractéristiques qui n'ont rien à voir avec des altérations génétiques pouvant entraîner une maladie.**

En fait, seules les maladies incurables ou pour lesquelles il serait possible de débiter le traitement très tôt, voire *in utero* devraient pouvoir faire l'objet d'un tel dépistage (ceci inclut donc également les maladies à apparition tardive).

Du fait de la maîtrise des techniques actuelles voire de la mise au point de nouvelles techniques plus simples, l'utilisation de ce diagnostic sera sans doute de plus en plus fréquente à l'avenir. Dans de telles conditions il sera peut être difficile d'empêcher le diagnostic des maladies génétiques pour lesquelles il existe un traitement efficace. Faudrait-il alors tenter au moins de **limiter cet examen aux maladies génétiques que l'on pourrait qualifier de graves parce que le traitement existant impliquera de lourdes contraintes à la personne ?**

I-6-DIAGNOSTIC NEONATAL

Les dépistages chez les nouveaux-nés sont **couramment réalisés pour les maladies susceptibles d'être traitées et/ou prévenues**. *Le meilleur exemple est le test de Guthrie pour le dépistage de la phénylcétonurie (PCU), maladie autosomique récessive dont la fréquence en Europe du Nord est d'environ 1/10 000 à 1/15 000 naissances vivantes. Dans ce cas, le traitement, s'il est débuté précocement dès la petite enfance peut prévenir le retard mental.*

Questions éthiques :

* Lors d'un tel dépistage, un problème éthique peut se poser concernant l'utilisation des échantillons sanguins prélevés pour les tests couramment réalisés, c'est à dire ceux pour lesquels il existe des traitements thérapeutiques ou préventifs. Ces échantillons peuvent en effet constituer une source précieuse de matériel génétique utilisable pour les études épidémiologiques. **Une autorisation de dépistage devrait-elle être demandée aux parents?**

(Cette question intéresse aussi le CDBI-GT2 sur la Recherche biomédicale)

II-Accès aux résultats des dépistages et diagnostics

Bien que la question de l'accès aux différents résultats de dépistages et diagnostics ait été préalablement soulevée (paragraphe I), il convient ici de résumer les principes généraux.

* En ce qui concerne les dépistages réalisés dans le cadre de génétique des populations, il semble nécessaire d'informer les populations du résultat général observé et obtenu, afin d'établir une relation de type coopération. Toutefois, **l'information devrait être donnée à titre individuel chaque fois que les personnes concernées peuvent en retirer un bénéfice direct**

pour leur bien être et leur santé (exemple : par le recours aux diagnostics, à la prévention, à des traitements).

* En ce qui concerne les différents diagnostics génétiques, l'accès aux résultats devrait toujours être possible dans la mesure où les personnes concernées revendiquent le droit de savoir.

III- Les thérapies

Paradoxalement, le traitement des maladies génétiques met habituellement en jeu des manipulations de l'environnement plus que des manipulations génétiques.

III-1-THERAPIES NE MODIFIANT PAS LE GENOME

La prévention des maladies génétiques par le dépistage, le diagnostic et l'intervention précoce font partie intégrante du traitement. Celui-ci met en jeu l'application de trois facteurs combinés : restriction, substitution et suppression.

=> Restriction ou diminution de l'exposition aux agents potentiellement toxiques (exemple : La diminution de l'apport protéique chez les enfants présentant des anomalies du cycle de l'urée).

=> La substitution des produits déficients peut avoir un effet thérapeutique voire curatif (exemple : Dans l'hémophilie A, le traitement substitutif par le facteur VIII s'avère très efficace).

=> La suppression des substances toxiques ou même d'un organe susceptible d'être atteint a aussi été utilisée avec succès (exemple : dans la maladie de Wilson caractérisée par des lésions hépatiques et neurologiques secondaires à l'accumulation de cuivre, le traitement par la pénicilline est très efficace).

Ces différentes façon de traiter les maladies génétiques méritaient d'être soulignées car dans l'hypothèse de l'existence d'un traitement possible par thérapie génique somatique, **les personnes qui font l'objet du traitement devraient toujours avoir la possibilité de choisir la façon dont elles souhaitent être traitées.**

III-2-LA THERAPIE GENIQUE SOMATIQUE

Si la thérapie génique peut être définie comme la modification délibérée du matériel génétique de cellules vivantes pour prévenir ou guérir les malades, **la thérapie génique somatique peut être définie comme une modification de l'ADN des cellules différenciées du corps**, c'est à dire des cellules qui ne sont pas impliquées dans la transmission du matériel génétique à la descendance.

Notons que les modifications envisagées et envisageables aujourd'hui ne consistent pas à réparer les gènes défectueux, mais permettent seulement d'apporter au sein du génome un gène fonctionnel dont l'expression remplacera celle du gène endogène muté. Il n'est toutefois pas

impossible que dans un lointain avenir on puisse véritablement remplacer un gène muté par un gène fonctionnel.

Questions soulevées :

* Comme l'indique la définition généralement admise, **la thérapie génique ne devrait pas être utilisée dans le but de modifier des caractères génétiques qui ne se rapportent pas à une maladie.**

* Comme toute nouvelle thérapeutique médicale, celle-ci doit être **évaluée avec soin en termes de risque et de bénéfice**. Ainsi, bien que les perspectives de traitements par thérapie génique de l'immense majorité des maladies génétiques restent plus ou moins lointaines, **le recours à ce type de traitement lorsqu'il sera possible ne devrait se faire que s'il n'existe pas de thérapie plus simple de même efficacité** (paragraphe III-1). La thérapie génique somatique devrait en effet être écartée au profit des traitements qui n'impliquent pas de modification du génome (cela reste toutefois discutable si le traitement en question impose de lourdes contraintes aux patients). Exemple : *Les progrès réalisés dans la production de protéines humaines purifiées (facteurs de coagulation) peuvent rendre inutile la thérapie génique somatique.*

* A long terme, le risque serait effectivement que **la technique de thérapie génique soit utilisée pour soigner toutes et n'importe quelles maladies** (lorsque les gènes impliqués auront bien sûr été identifiés). Cette idée semble difficile à accepter au niveau éthique dans la mesure où toutes les maladies ne justifient pas un tel traitement. Si l'on compare avec la transplantation d'organe, toutefois considérée comme génétiquement plus désorganisant que la thérapie génique et dont la pratique est limitée par le nombre de donneurs, la thérapie génique, une fois les techniques de mise au point réalisées, ne trouvera aucune limite puisque les gènes "médicaments" clonés constituent une source inépuisable disponible.

* Ce problème n'est cependant pas encore d'actualité puisque **de nombreux obstacles scientifiques doivent encore être franchis avant d'envisager un recours sérieux à la thérapie génique :**

=> Il faut tout d'abord disposer du bon gène. Or si cela paraît simple pour les maladies monogéniques, il n'en est pas de même pour les maladies multifactorielles.

=> Une fois le gène identifié, encore faut-il s'assurer que son niveau de fonctionnement est suffisant pour obtenir un résultat thérapeutique.

=> Encore faut-il aussi que le gène soit exprimé dans le bon tissu .

=> Le problème principal et sur lequel porte de nombreux efforts consiste à trouver le bon vecteur qui permettra de faire pénétrer le gène "médicament", en quantité suffisante dans les cellules que l'on souhaite modifier. La question éthique soulevée provient du fait que les vecteurs actuels qui font l'objet d'études sont des virus inactivés. Par ailleurs tous présentent actuellement des inconvénients majeurs. Les adénovirus présentent une immunogénicité résiduelle ainsi qu'une faible efficacité à long terme qui expliquerait en partie le caractère décevant des essais cliniques de traitement de la mucoviscidose⁽¹⁸⁾. Quant aux vecteurs rétrovirus qui restent l'outil de base pour obtenir le transfert et une expression stable d'un transgène, ils présentent l'inconvénient majeur de s'insérer au hasard dans l'ADN chromosomique. Leur utilisation *in vivo* présentent donc de grands

risques puisque l'insertion au hasard peut entraîner l'inactivation d'un autre gène important voire déréguler un oncogène*. C'est d'ailleurs parce que l'utilisation de virus *in vivo* semble difficile que des équipes ont tenté d'utiliser des vecteurs non viraux constitués de lipides (ont été aussi utilisés pour le traitement de la mucoviscidose ⁽¹⁹⁾), mais là aussi, beaucoup de progrès restent à faire.

=> Si l'on suppose résolues ces questions d'une construction génique optimale, sûre et efficace, reste le difficile problème de la voie d'administration (*dans le cas des myopathies par exemple, l'administration directe paraît peu crédible pour des affections intéressant tous les muscles*).

Cette brève revue des différents obstacles à franchir avant que l'application de toutes thérapies géniques puisse être effective, pose le problème essentiel d'une **nécessité de comité chargé d'agrée les protocoles d'essais**. Ces comités (comme la " commission d'étude de la dissémination des produits du génie bio-moléculaire" en France), sont d'autant plus nécessaires que cette application de la biologie moléculaire a quelquefois crée des pressions médiatiques et commerciales qui ont été à l'origine d'essais cliniques que certains ont estimé un peu précoces⁽²⁰⁾. La donnée la plus urgente concernant la thérapie génique est donc de **vérifier la sécurité des protocoles pour le respect du bien être et de l'intégrité des personnes traitées**.

* Lorsque l'on envisage la pratique de la thérapie génique somatique dans l'avenir, la question soulevée est de savoir **quelles modifications peuvent être apportées ?** Jusqu'à aujourd'hui, il est couramment admis que l'on cherche à rétablir une expression normale d'un gène muté. Toutefois, il ne serait pas utopique d'imaginer que l'on cherche par la suite à rendre anormale l'expression d'un gène (exemple: *La mutation du gène CCR5 qui semble rendre les macrophages des individus homozygotes pour la délétion, résistants à l'infection par le VIH-1, n'est associée à aucun phénotype anormal, ni à aucune pathologie. L'idée de muter ce gène afin de lutter contre l'infection est déjà présente dans certains esprits* ⁽²¹⁾). **Peut-on autoriser des modifications qui auraient pour but de muter volontairement des gènes?**

* Par ailleurs, si la thérapie génique somatique réalisée *ex vivo* ne présente pas de risque pour la lignée germinale, il n'en est pas de même pour celle réalisée *in vivo*. En cas de survenue d'une modification accidentelle de la lignée germinale, faudrait-il alors remettre en question l'autorisation de pratiquer la thérapie somatique ? ou faudrait-il considérer cette modification comme faisant partie des atteintes, dont le but n'était pas de modifier la lignée germinale, et visées par l'article 13 de la convention ?

* lors de la mise en oeuvre de la technique de thérapie génique somatique, deux nécessités s'imposent :

=> **Le rassemblement des compétences médicales et scientifiques sur un même site**. Les modifications apportées aux lignées cellulaires *ex vivo* ainsi que la construction des vecteurs en général font effectivement appel aux techniques de pointes de biologie moléculaire, l'administration aux patients faisant quant à elle appel aux compétences médicales.

=> **Le suivi à long terme des patients traités**. Il s'impose d'autant plus que la plupart des protocoles de thérapie génique somatique expérimentale utilisés aujourd'hui proposent des traitements qui ne maintiennent pas les cellules génétiquement modifiées dans le corps indéfiniment (les vieilles cellules meurent en effet, et de nouvelles sont fabriquées). Seul le

traitement des cellules souches qui ont le pouvoir de se diviser pourra donner lieu à des modifications définitives, et donc à un traitement à vie (**ex : les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse, et à l'origine des globules rouges => traitement des hémoglobinopathies***).

III-3-THERAPIE GENIQUE GERMINALE

* Définie comme la modification génétique des cellules de la lignée germinale, **cette utilisation de la technique de thérapie génique est interdite** par l'article 13 de la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, qui énonce qu' "**une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise (...) seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance**".

* Concernant la recherche médicale ayant pour but d'introduire des **modifications génétiques dans les cellules germinales non destinées à la fécondation**, elle n'est admissible que si elle est effectuée *in vitro* et avec l'approbation d'un comité d'éthique (cf:rapport explicatif à la convention).

* Une donnée supplémentaire devrait également être citée ici. Des expériences réalisées récemment ⁽²²⁾ laissent supposer qu'il sera possible dans un futur proche d'éviter la transmission des maladies génétiques d'origine mitochondriale en utilisant le noyau d'un ovocyte, et le cytoplasme (contenant les mitochondries) d'un autre. **Cette nouvelle donnée, qui impliquerait une modification du génome mitochondrial de la descendance doit-elle s'inscrire dans l'interdiction visée par l'article 13 de la convention ?**, ou faut-il considérer cette modification comme distincte des modifications du génome nucléaire ?

IV-Accès aux thérapies et aux tests génétiques

IV-1 TESTS GENETIQUES

* **L'accès aux tests diagnostics devrait être possible**, pour toute personne désirant y avoir recours, **sans discrimination** et sans considération d'ordre financier (recommandation R(92)3).

* Par ailleurs, dans l'hypothèse où des tests, visant à diagnostiquer des maladies génétiques ou une prédisposition, soient un jour ouverts à la vente, il conviendrait de **n'autoriser cette vente que dans des conditions strictes et exceptionnelles** (R(92)3). En effet, étant donné l'implication de la réalisation de ces tests qui, comme nous le verrons au paragraphe V, doit être assortie d'un conseil génétique, il n'est pas recommandé que leur utilisation puisse se faire de façon libre sans encadrement médical.

IV-2 THERAPIES GENIQUES

* **L'accès aux thérapies géniques** devraient être ouvert à toutes personnes ayant besoin d'avoir recours à cette technique, sans discrimination.

* Si plusieurs types de traitements sont disponibles et présentent une efficacité similaire, **les personnes devant en bénéficier devraient avoir le choix** de la thérapie à suivre.

V-Le conseil génétique

V-1 CONDITIONS D'ACCES AUX CONSEILS

* le recours au conseil génétique devrait être obligatoire avant et après tous dépistages et diagnostics ainsi qu'avant et après tout recours à la thérapie génétique.

* Cette nécessité du conseil génétique impose donc que les états facilitent son accès, notamment par le remboursement des consultations au même titre que toutes consultations médicales. Il serait donc nécessaire qu'il soit intégré dans la pratique médicale courante.

* Le conseil devrait par ailleurs être ouvert à toutes personnes désirant y avoir recours, mais il devrait être particulièrement recommandé aux familles ayant une histoire de maladies (*ex : cancers*), ainsi qu'aux populations identifiées à risques en raison de facteurs géographiques et/ou environnementaux, de l'âge, etc... Dans ce dernier cas, et comme nous l'avons déjà mentionné, il serait impératif que soit prévu un suivi des personnes pour lesquelles le dépistage a mis en évidence un risque certain de contracter ou de transmettre une maladie.

* Si l'on conçoit qu'aucun test génétique ne devrait être obligatoire, qu'en est-il de la consultation génétique ? **Faut-il la rendre obligatoire pour certaines catégories de personnes à risques?** (*ex : pour les femmes désirant concevoir et dont l'âge dépasse 38 ans*) Ces consultations n'engageant en rien les personnes concernées, elles leur permettraient tout au plus de prendre conscience des risques encourus.

V-2 OBJECTIFS DU CONSEIL GENETIQUE

Etant donné la complexité des données génétiques qui concoure à éloigner le patient du médecin, le but premier du conseil génétique devrait être d'informer le patient dans un langage aussi clair que possible, afin de l'aider à prendre les décisions qui s'imposent.

Dans le cas des tests génétiques :

* **Il doit informer de la probabilité de contracter ou de transmettre une maladie génétique.** Pour cela il est bien souvent nécessaire de retracer l'histoire familiale.

Un premier problème se pose donc concernant l'accès aux informations génétiques de la famille. **Faut-il en effet, une autorisation des membres de la famille concernée pour réaliser l'analyse des antécédents familiaux nécessaire à l'évaluation du risque ?** La question devient encore plus complexe lorsque l'information n'est pas disponible, c'est à dire lorsque la maladie ne s'est pas encore déclarée pour certains membres de la famille (*ex : Chorée de Huntington*). Dans les cas où le calcul du risque implique des prélèvements réalisés sur les membres de la famille, on peut alors tout à fait concevoir et accepter que certains s'y opposent.

*** Il doit également apporter un éclairage au patient concernant les conséquences de la pathologie en question.**

*Par ailleurs lorsque le risque est grand de transmettre ou d'avoir une maladie génétique, c'est au conseiller qu'il revient de **proposer le diagnostic approprié**.

-Cela implique dans le cas des diagnostics pré-nuptiaux ou avant ICSI qu'il propose des solutions alternatives (FIV, IAD) lorsque le risque est inacceptable.

-Dans le cas des diagnostics pré-implantatoires, il doit s'assurer que le risque de transmission d'une maladie génétique, par les parents, est suffisamment grand pour justifier le diagnostic.

-Quant au conseil suivi avant le diagnostic prénatal, il consiste à informer des différentes possibilités de diagnostic, ce qui inclus d'informer des risques (même s'ils sont faibles) d'avortement liés à la technique. Dans ce type de diagnostic, plus qu'un conseil, le médecin-conseiller se devrait d'être aussi un soutien pour les parents éprouvés par les délais parfois très long d'obtention de résultats. De plus, dans le cas d'un résultat pessimiste, il se doit également d'assister les parents dans leur prise de décision, concernant par exemple un avortement thérapeutique de grossesse. A ce moment, le conseil est d'autant plus nécessaire que les décisions sont souvent prises dans l'urgence avec des parents peu préparés.

*Pour tous les diagnostics disponibles, **le conseiller devrait informer les personnes impliquées, des risques potentiels d'erreur de diagnostic**. Il se doit également d'expliquer aux patients que les diagnostics ne peuvent pas tout détecter, mais consiste à pister ce que l'on cherche.

* Devant le nombre important de diagnostics possibles, le conseiller risque toutefois de se trouver face au problème qui est de **savoir quel type de diagnostic proposer**. Pour un couple présentant un risque certain de transmettre une maladie génétique, doit-il proposer de préférence le recours à la PMA suivie d'un diagnostic pré-implantatoire, ou bien un diagnostic prénatal?(Cela pose en fait la difficile question de savoir s'il est moralement préférable de sélectionner et d'implanter des embryons sains récemment fertilisés, plutôt que de pratiquer l'avortement sur un fœtus de quelques mois ?)

Dans le cas des thérapies :

* Lorsque les diagnostics ont établi la présence d'une mutation génétique susceptible d'être à l'origine d'une maladie, **le conseiller génétique se doit d'informer son patient des possibilités de prévention et de traitement.**

* En ce qui concerne la prévention, cela peut inclure le conseil d'avoir recours régulièrement au diagnostic, afin de pister la maladie clinique de façon précoce (*ex: réalisation fréquentes de mammographies dans le cas du cancer du sein*).

* **Le conseiller se devrait d'exposer les différents traitements possibles** (s'il en existe), ainsi que leurs implications (cela inclus notamment les risques liés aux interventions). Il importe que dans la présentation des choix, soit tenu compte du bien être de la personne concernée. **Le rôle du conseiller est donc d'assister le patient afin qu'il puisse choisir le traitement auquel il convient de recourir.**

Lorsque la thérapie génique sera envisagée, des informations très complètes devraient être fournies aux patients. En effet, compte tenu des inquiétudes suscitées par cette technique, il semblerait important d'expliquer aux patients en quoi consiste le traitement, le but de ce dernier, les risques, le suivi post-intervention, etc...

* Un des autres devoirs du conseiller, est d'**orienter le patient vers les médecins spécialistes** auprès desquels il est nécessaire qu'il se rende.

V-3-LA PRATIQUE DU CONSEIL GENETIQUE

Qui fait le conseil ?

* Lorsqu'il est déjà mis en place, il apparaît des différences entre pays. En effet, cette pratique du conseil génétique se fait soit par des médecins spécialisés, soit par des généralistes possédant plus ou moins de compétence en génétique médicale, soit par des professionnels du conseil génétique.

Etant donné la complexité de l'information génétique à faire passer, les implications éthiques, et les impacts psychologiques qui peuvent dépasser l'expérience du médecin généraliste, **il conviendrait que ce soit à des spécialistes qu'échoie la tâche de conseiller**, et particulièrement à des **médecins** généticiens, plus qu'à des généticiens scientifiques. Les premiers étant plus à même d'être à l'écoute des interrogations des patients du fait de leur expérience professionnelle. Ne faudrait-il pas même envisager la formation d'un corps spécial de professionnels du conseil? (comme c'est le cas aux Etats-Unis). Par ailleurs, compte tenu des implications familiales et émotionnelles il semblerait important que les médecins généticiens se fassent assister par des psychologues ou suivent eux mêmes une formation qui leur permettent d'être à l'écoute des malaises psychologiques engendrés par les décisions à prendre, parfois lourdes de conséquences. (En France par exemple, la plupart des généticiens qui font office de conseillers préfèrent avoir à leur côté des psychologues).

*Les décisions à prendre par les personnes concernées lors des consultations génétiques, étant souvent très lourdes de conséquences, le droit des patients à un deuxième avis médicale devrait être étendu au **droit à une seconde consultation avec un autre médecin spécialisé.**

Comment se fait le conseil ?

Une des questions principales concernant les modalités du conseil génétique est de savoir s'il doit être **directif ou non**. La recommandation R(92)3 du comité des ministres insiste dans son article 3 sur la nécessité d'un conseil non directif. Il est vrai que **présenter l'information de façon non directive permet un respect de l'autonomie du patient**, lui laissant ainsi son libre arbitre.

Toutefois, dans la pratique cette norme semble difficilement applicable de façon stricte. En effet, comme il ressort d'une enquête réalisée par l'UNESCO, certaines personnes considèrent le conseil non directif comme un manque d'intérêt pour leur problème. Par ailleurs, dans certaines situations où il est urgent d'avoir rapidement recours à un traitement le plus efficace possible, il semblerait difficile de présenter la situation de façon totalement non directive. Et cela d'autant plus que dans de telles situations d'urgence, les patients sont souvent dans un état psychologique fragile qui nécessite que le conseiller les guide dans une direction particulière. Il est vrai en revanche que dans les situations non urgentes, et à fortiori dans celles qui impliquent des décisions morales graves (le choix de recourir aux PMA, un avortement, etc...). Le conseil ne doit en aucun cas être directif puisqu'il revient alors au patient de porter la responsabilité des décisions qui seront prises.

Tenant compte de ces données, un conseil génétique non directif devrait plutôt se définir comme une consultation dans laquelle le spécialiste n'impose pas ses convictions personnelles

morales, religieuses et éthiques. Seules les convictions du patient concernés doivent prévaloir lors des prises de décisions.

VI-La recherche en génétique

Bien que les pratiques de la recherche soient couvertes par le protocole additionnel sur la Recherche biomédicale, il convient tout de même ici de soulever les problèmes spécifiques de la recherche en génétique.

* Une des principales tâches de la recherche en génétique actuelle, consiste à identifier les mutations géniques qui sont à l'origine des maladies génétiques. Pour se faire, il est tout d'abord nécessaire d'identifier des familles parmi lesquelles un nombre important de membres développe la maladie qui fait l'objet de l'étude. Une fois identifiées les familles font l'objet de prélèvements sanguins qui serviront à l'étude génétique.

La première particularité de ce type de recherche réside dans le nécessité de réaliser un arbre généalogique complet pour chaque famille étudiée. Cette "ingérence" dans la vie privée de toute une famille sur plusieurs générations, ajouté au fait que les individus impliqués sont déjà sensibilisés par l'expression de la maladie, justifierait qu'il soit automatiquement prévu un conseil génétique dont le but serait d'expliquer clairement la nécessité de la recherche.

Une seconde particularité de la recherche en génétique provient du fait qu'il est très difficile de prévoir à l'avance tous les types d'analyse qui seront effectuées au cours des expériences. Dans la perspectives de découvertes inattendues (faisant suite par exemple à des tests de paternités), il conviendrait de ne divulguer que les informations qui sont susceptibles d'avoir un impact sur la santé des personnes concernées. Cela pose tout de même le problème du consentement qui doit prévoir une large utilisation du matériel génétique.

* Un problème éthique se pose en génétique des populations où l'établissement de lignée cellulaires, provenant des populations ciblées, a couramment été réalisé afin de disposer plus largement de matériel génétique nécessaire aux différentes études génétiques. Si l'établissement de telles lignées ne pose pas de problèmes en soi à partir du moment où les normes éthiques sont respectées (consentement, anonymat), la brevetabilité de ces lignées peut, quant-à elle, jeter un discrédit sur ces programmes de recherche dont le soucis principal devrait être de progresser dans la connaissance du génome et non la recherche de profits. Afin de disperser les inquiétudes suscitées par ces programmes de génétiques des populations, il serait peut être important d'établir des règles concernant le devenir du matériel prélevé. A ce sujet, nous pouvons nous référer à **l'article 21 de la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine qui consacre le principe d'interdiction du profit dans l'utilisation d'une partie du corps humain.**

-Chapitre II- GENETIQUE ET SOCIETES (Applications sociales de la génétique)

I-Utilisation des tests génétiques pour l'embauche

La mise en évidence d'altérations génétiques responsables de maladies, par diagnostics (chapitre I), soulève une inquiétude quant à l'utilisation sociale de ces tests (c'est à dire à des fins autres que médicales). Une des craintes majeures réside dans la possibilité qu'ils soient utilisés par les employeurs avant embauche en vue d'exclure certains travailleurs qui pourraient présenter des risques de développer une maladie ⁽²³⁾.

* Si l'examen médical général d'embauche peut quelquefois se justifier, notamment quand l'emploi exige des critères spéciaux d'aptitude physique, l'utilisation de tests génétiques ne saurait en revanche trouver de justification. Ces tests permettraient en effet, s'ils étaient employés, de mettre en évidence l'existence de gènes de prédispositions voire des mutations génétiques responsables de maladies à déclenchement tardif. Or l'exclusion d'une personne sous prétexte qu'elle développera à l'avenir une telle maladie serait moralement condamnable. Quant à la discrimination à l'égard des individus présentant une prédisposition, elle ne devrait jamais être permise puisque, comme nous l'avons déjà souligné, la prédisposition génétique ne signifie pas que la maladie en question se développera effectivement.

L'utilisation des tests génétique avant l'embauche est d'autant plus inquiétante que l'insertion des individus dans le monde du travail constitue à l'heure actuelle la garantie de leur insertion au sein de la société. Pratiquer une discrimination des personnes "génétiquement fragilisées" reviendrait par conséquent à exclure certaines catégories d'individus de la société, ce qui n'est pas acceptable. **L'utilisation des diagnostics devrait donc être interdite. En effet, tant qu'aucune maladie n'est déclarée, il n'y a pas d'inaptitude au travail.**

* Des études épidémiologiques comme celle lancée en mai dernier par l'organisme Français de recherche pour la prévention des maladies professionnelles (INRS) sont quelquefois réalisées pour **étudier la prédisposition à des risques professionnels** ⁽²⁴⁾. L'esprit de ces études est semble-t-il d'assurer un meilleur suivi médical des salariés exposés à certains risques afin de leur trouver un poste plus adapté. Ces études soulèvent toutefois de grandes inquiétudes de la part des syndicats de salariés qui craignent que ces dernières ouvrent la voie à la création d'un "fichier génétique", et aboutissent à une sélection des personnes, en fonction du "risque génétique".

Comme nous le verrons dans le chapitre III, et comme cela a déjà été soulevé dans le chapitre I, concernant le dépistage génétique des populations, **il serait opportun que ces études épidémiologiques soient anonymes afin de ne pas conduire à une discrimination des personnes "prédisposées"**. Toutefois, il faut reconnaître l'utilité de tels programmes qui permettront de mieux comprendre le développement des maladies dites professionnelles.

* Si ces études épidémiologiques mettent en évidence une corrélation entre une prédisposition génétique, les conditions de travail et le déclenchement d'une maladie, **ne faudrait-il pas alors autoriser les médecins à prescrire un diagnostic génétique pour les personnes concernées, afin qu'elles soient informées du risque potentiel ?** Dans une telle éventualité, et dans la mesure où l'information médicale relève de la sphère privée, l'employé ne devrait pas être tenu de révéler les résultats des tests génétiques à son employeur. En effet, **ne faudrait-il pas laisser à l'employé le droit de décider des dispositions à prendre en cas de risque ?**

* Par ailleurs, si l'employé a connaissance d'un "risque génétique" avant embauche, **il ne devrait pas non plus être tenu d'en informer l'employeur.** A moins peut être que l'existence de signes cliniques laisse déjà présager une inaptitude au travail très prochaine.

II-Utilisation des tests par les assurances privées

L'utilisation des diagnostics génétiques par les compagnies d'assurances privées pose un problème d'envergure. Comme cela s'est déjà produit aux Etats-Unis, il est en effet à craindre que les assureurs se servent de l'information génétique pour sélectionner les contractants qui seraient à leurs yeux de "bons candidats" parce que présentant un risque minime de développer une maladie déterminée génétiquement.

* Afin d'éviter cette discrimination des personnes, l'article 12 de la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine énonce que "**les tests prédictifs de maladies génétiques ne pourront être pratiqués qu'à des fins médicales**" (ou de recherche médicale), ce qui implique qu'un assureur ne sera pas en droit de demander la réalisation d'un test génétique prédictif comme une condition préalable à la conclusion d'un contrat.

* S'il est donc établi qu'un assuré ne devrait jamais être dans l'obligation de faire pratiquer des tests pour souscrire à une assurance, **qu'en est-il du résultat des diagnostics préalablement réalisés par l'assuré ? Doit-il informer l'assureur des risques (s'il en existe) ?**

Cette question soulève un véritable problème car, dans nombres de pays, le droit des assurances veut semble-t-il que l'assuré fasse connaître à l'assureur tous les faits pertinents dont il est informé. Par ailleurs, les assureurs considèrent qu'il n'est pas possible d'établir de contrat d'assurance équitable sans égalité d'information entre assureur et assuré. La crainte principale de ces derniers réside d'ailleurs dans cette inégalité, le risque, selon eux, étant que le libre accès des personnes aux diagnostics génétiques les conduisent à s'assurer de façon maximale contre un risque dont elles seules ont connaissance (c'est à dire à l'insu de l'assureur).

Attendant qu'une réflexion soit menée, la Fédération Française des Sociétés d'Assurances a adopté en 1994 un moratoire de 5 ans engageant les différentes compagnies d'assurances à ne pas faire appel aux tests génétiques.

Les tests génétiques posent effectivement un problème difficile car ils transforment l'incertitude sur laquelle se basait la notion de risque qui préside à l'assurance, en risques prévisibles. Cette nouvelle donnée en main, il serait peut être nécessaire de se demander **à qui nuit davantage ce changement, à l'assuré ou à l'assureur ?** Sans trop d'hésitation, nous pourrions avancer que c'est la liberté de contracter des individus qui est la plus menacée par cette connaissance du risque. **Faut-il donc considérer que les personnes désirant souscrire à une assurance ne doivent pas être tenues de révéler les résultats de tests génétiques réalisés antérieurement ?**

Si l'on accorde aux assurés le droit de ne pas informer les compagnies d'assurances du résultat de tests génétiques, **il serait alors nécessaire que ces derniers ne soient pas non plus tenus de révéler leurs antécédents familiaux.** En effet, l'analyse des antécédents, comme nous l'avons précisé dans le chapitre I, permet également d'évaluer le risque pour une personne de développer une maladie génétique.

* Considérant ce qui précède, et tenant compte des inquiétudes des assureurs, ne serait-il pas opportun de prévoir une législation plus souple ? Certaines réflexions menées à ce sujet envisageaient qu'au delà d'un certain niveau d'assurance contracté, il puisse être demandé aux assurés, de réaliser des examens médicaux supplémentaires. D'autres envisageaient plutôt que soit établi un niveau d'assurance au delà duquel seuls les résultats des tests génétiques déjà réalisés devraient être divulgués à l'assureur. Mais si l'on considère une telle possibilité ne faudrait-il pas envisager un niveau qui soit suffisamment élevé pour qu'une telle disposition -si elle existait- ne soit utilisée qu'exceptionnellement ?

Si l'on envisageait d'accorder aux assureurs, ce droit de demander le résultat de tests génétiques au delà d'un certain montant d'assurance, deux questions se posent :

- **Faudrait-il faire une distinction entre maladies monogéniques et maladies multifactorielles?** Le diagnostic qui mettrait en évidence une mutation génique responsable d'une maladie monogénique pourrait effectivement justifier que l'information soit communiquée puisqu'il y a certitude de contracter la maladie. En revanche, toute information concernant la mise en évidence d'une prédisposition ne devrait pas être transmise puisque le risque est très difficile voire impossible à estimer.

- **Ce mode de contractualisation à deux niveaux pourrait-il se justifier pour tous les types d'assurances ?** Dans le cas des assurances collectives, par exemple, souscrites par une collectivité au profit de ses salariés, ses clients, ou membres (constituent une garantie de prévoyance), **l'assuré devrait-il aussi informer l'assureur du résultat de tests génétiques?** La question se pose effectivement différemment que pour les assurances individuelles, puisque dans ce cas là, l'adhésion du personnel au contrat est le plus souvent obligatoire ou systématique. Dans le cas des assurances individuelles, ne faudrait-il pas limiter cette mesure à certaines d'entre elles ? (ex : *assurances vies, complémentaires santé*).

Par ailleurs, afin de préserver la liberté des personnes de contracter une assurance élevée, **les assureurs ne devraient pas avoir la possibilité de refuser un contrat aux personnes qui se présentent comme étant à risques.** La seule possibilité qui devrait leur être accordée serait de pouvoir ajuster la prime au risque.

Mais un autre problème se pose encore si l'on considère cette législation à "2 niveaux". En effet, comment faut-il envisager le cas où une personne souhaite contracter une assurance élevée alors qu'elle a connaissance d'un risque génétique, non par un diagnostic, mais par l'observation de ses antécédents familiaux ?

III- Tests génétiques et accès à la scolarité

Un troisième domaine d'utilisation des tests génétiques qui ne fait pas encore l'objet de grands débats, mais qu'il serait pourtant nécessaire d'envisager est celui de l'accès à la scolarité. En effet, une étude réalisée sur des jumeaux monozygotes a permis d'estimer que la contribution du déterminisme génétique dans l'intelligence (estimée par le quotient intellectuel ou QI) est approximativement de 50%. De plus, des programmes de recherche, controversés d'ailleurs, sont déjà envisagés pour identifier "les gènes de l'intelligence" ⁽²⁵⁾.

Dans l'hypothèse que de tels gènes soient identifiés dans le futur, et compte tenu des risques qui découleraient de cette connaissance, il conviendrait d'établir que **le droit d'accès à l'éducation devrait être garanti sans discrimination fondée sur le patrimoine génétique des individus. Les établissements scolaires (quel que soit leur niveau), ne devraient pas être autorisés à demander ou à utiliser des résultats de tests génétiques comme condition préalable à l'inscription des personnes.**

Cette utilisation des diagnostics génétiques serait d'autant plus injustifiée, que les "gènes de l'intelligence" -s'ils étaient mis en évidence- ne pourraient démontrer qu'une prédisposition, et ne reflèteraient en rien les capacités effectives des individus. Celles -ci se développant grâce à une interaction dynamique entre le génome et l'environnement social, culturel, etc...

IV-Utilisation judiciaire des tests génétiques

IV-1 DANS LES PROCEDURES CIVILES

Les empreintes génétiques humaines (ou profils d'ADN) sont aujourd'hui couramment utilisées par le système judiciaire. En matière de procès civil, par exemple, elles le sont dans le cadre de l'établissement de filiations. Les tests génétiques permettent en effet d'attribuer ou d'exclure une paternité avec une certitude de plus de 99%.

* Concernant l'établissement de la filiation, la question se pose donc de savoir dans quelle mesure les tests génétiques peuvent être ouverts à la libre utilisation par le public. **Faut-il en effet permettre une large utilisation de ces tests, ou plutôt considérer l'indisponibilité de l'état civil, et établir, par conséquent, que la preuve biologique ne peut être apportée que dans le cadre d'une action en justice?** La France, par exemple, a opté pour l'indisponibilité de l'état civil, puisque depuis 1994, les tests génétiques ne peuvent être réalisés pour établir la filiation que sur exécution d'une mesure d'instruction ordonnée par un juge.

L'intérêt de l'enfant serait sans doute mieux préservé si la pratique de ces tests permettant d'établir une filiation pouvait effectivement être contrôlée, par l'intermédiaire du système judiciaire.

* En cas de litige conduisant les autorités judiciaires à demander la réalisation d'un test génétique, il serait opportun de recueillir le consentement des personnes concernées (chapitre III). **Mais peut on rendre ce test obligatoire au motif qu'il permet d'établir le vérité dans une situation litigieuse ?**

IV-2 DANS LES PROCEDURES PENALES

C'est dans le cadre du système de justice pénale que les tests génétiques (ou empreintes génétiques) trouvent leur plus grande utilisation judiciaire. De tels tests sont effectivement réalisés couramment dans les procès pour viol, meurtre, et dans l'identification de cadavres.

Si leur utilisation était chose courante pour les suspects identifiés, elle s'étend davantage aujourd'hui comme nous avons pu le constater en France, où en août dernier les magistrats de la chambre d'accusation de la cour d'appel de Rennes ont ordonné à tous les hommes âgés de 15 à 35 ans résidant à Pleine-Fougère de se soumettre à des tests génétiques. Cette mesure, destinée à identifier le meurtrier d'une jeune Anglaise, était d'autant plus exceptionnelle, qu'elle impliquait une large population d'individus parmi laquelle il n'y avait pas de suspects pré-identifiés (à ce sujet, il est d'ailleurs prévu en novembre prochain de demander aux hommes âgés cette fois ci de 35 à 55 ans de se soumettre également aux tests).

* La première question qui se pose, est donc de savoir **dans quels cas peut on faire appel aux tests génétiques**. La recommandation (92)1 du Comité des ministres sur l'utilisation de l'ADN dans le cadre du système de justice pénal, établissait que "le recours aux analyses d'ADN doit être autorisé dans tous les cas appropriés, quel que soit le degré de gravité de l'infraction". Or, considérant les utilisations récentes des tests génétiques, qui peuvent, comme nous l'avons vu, impliquer un grand nombre de personnes, voire toute une population, **il serait menaçant, pour la liberté individuelle des personnes de ne pas réduire l'utilisation de ces tests aux délits graves et aux crimes**. Si l'on autorise des tests qui font quelquefois appel à de véritable dépistages, il semblerait, en effet, difficilement concevable de les autoriser pour de simples infractions.

* La deuxième question qui se pose alors est de savoir qui doit se soumettre aux tests. **Faut-il autoriser la réalisation de tests sur des personnes non identifiées comme suspectes?** (comme cela a été le cas en France) ou plutôt restreindre l'utilisation des tests aux seuls suspects ?

* En ce qui concerne les modalités de réalisation des tests, il conviendrait d'accorder aux personnes non suspectées la liberté de se soumettre ou non aux examens génétiques, **moyennant un consentement exprès lorsqu'elles acceptent**.

Mais qu'en est-il des suspects et condamnés ? **Faut-il leur accorder le droit de refuser les tests ?** Le respect de la dignité et de l'intimité des personnes imposerait que ce droit leur soit accordé. Doit-il l'être dans tous les cas ? (lorsqu'il s'agit par exemple d'identifier un criminel)

*** Concernant les échantillons de matériel génétique, ils ne devraient être utilisés qu'aux fins pour lesquelles ils ont été prélevés.**

*** Lorsque les tests sont effectivement réalisés, peuvent-ils réellement trahir le coupable ?** En effet, si les empreintes génétiques sont pratiquées couramment dans les laboratoires de police scientifique privés ou publics, elles sont de plus en plus souvent brandies comme pièce à conviction devant les tribunaux. Or, notons que la méthode est loin d'être infaillible, puisque si elle permet d'innocenter à 100% un individu, elle ne peut le confondre aussi sûrement.

-La technique nécessite effectivement des compétences et une rigueur irréprochables. La plus grande difficulté, est d'être certain que l'ADN analysé est bien celui du criminel. La PCR (Polymérase chain reaction), technique d'amplification de l'ADN *in vitro*, permet d'obtenir en un bref laps de temps un très grand nombre de copies de la portion d'ADN à étudier. Cette technique possède toutefois un revers ; la moindre molécule d'ADN intruse risque d'être amplifiée et de fausser les résultats.

-Par ailleurs, les méthodes utilisées devenant de plus en plus sensibles, il conviendrait d'être prudent. A titre d'illustration, nous pouvons mentionner une technique qui fait actuellement l'objet d'études en Australie et qui consiste à établir les empreintes génétiques des empreintes digitales ⁽²⁶⁾. Considérant la desquamation spontanée des mains, les investigateurs ont effectivement recherché sur un certain nombre d'objets l'identité de celui qui les avait tenu, en récupérant quelques cellules et en analysant l'ADN. La force, mais aussi la faiblesse de cette technique réside dans le fait qu'après passage entre plusieurs mains, on retrouve de l'ADN de toutes les provenances. Pire, la technique semble même tellement sensible, qu'il est possible de retrouver sur un objet, l'ADN de quelqu'un qui ne l'a pas touché (se serrer la main pouvant être l'occasion d'un échange de squames)

Ces innovations techniques montrent à quel point **il est important dans ces examens génétiques (de plus en plus performants), de prendre en compte le risque d'erreur**. Et ce, d'autant plus que les implications de ces résultats sont lourdes de conséquences dans les procédures pénales.

*** En ce qui concerne la conservation des échantillons et des données génétiques, nous y reviendrons au chapitre III (protection des données).**

-Chapitre III- COMMENTAIRES RELATIFS A LA REALISATION DES TESTS GENETIQUES ET DE LA THERAPIE

I-Le consentement des personnes

I-1 LES PERSONNES "CAPABLES"

Tests génétiques

* Tous les dépistages et diagnostics génétiques réalisés à des fins médicales devraient nécessiter le **consentement exprès et éclairé des personnes concernées** (c'est à dire qui font l'objet d'une analyse génétique).

-En ce qui concerne les diagnostics réalisés sur l'embryon (pré-implantatoire), **faudrait-il rechercher exclusivement le consentement de la mère, ou celui des deux parents?** La technique de fécondation *in vitro* nécessitant souvent l'accord explicite des deux parents, il serait peut être opportun de le rechercher également pour le diagnostic pré-implantatoire faisant suite à la FIV.

- Concernant les tests génétiques réalisés pour les dépistages à des fins de recherche médicale (cela concerne aussi le groupe de travail sur la recherche biomédicale CDBI-CO-GT2), **il conviendrait également de rechercher le consentement des personnes impliquées dans le programme dès que possible.** Notons que cela n'est pas toujours facile, surtout lorsque les sources de matériel sont anonymes (*ex : les banques de sang*). **Faut-il alors demander aux donneurs un accord préalable, pour que des tests génétiques soient éventuellement réalisés à partir du matériel prélevé ?**

Par ailleurs, lorsque ces programmes de dépistages impliquent toute une population donnée, ne conviendrait-il pas de rechercher, en plus du consentement individuel, un **consentement global** ?, par l'intermédiaire des représentants légaux de ces groupes, peuples ou populations.

* Lors de la réalisation de tests génétiques à des fins autres que médicales,(ou de recherche médicale), il serait nécessaire que dans tous les cas un consentement exprès et éclairé soit donné par les personnes concernées.

Une exception devrait être prévue pour les empreintes génétiques réalisées à partir d'échantillons anonymes prélevés sur les lieux de crimes, lors d'enquêtes judiciaires (sang, cheveux, spermes, etc...). **Faut-il lever également cette obligation de consentement dans le cas de certaines affaires pénales ?** (*sur ordonnance d'un juge*). Et notamment lorsqu'il y a des preuves tangibles conduisant à penser qu'une personne est impliquée dans un crime.

Thérapies

Le respect de la dignité humaine ainsi que le respect de l'intégrité physique des personnes conduit à **imposer qu'un consentement exprès et éclairé soit donné par les individus qui font ou feront l'objet de thérapies géniques**. Aucun traitement entraînant des modifications du génome ne devraient effectivement être réalisés à l'insu de la personne concernée (comme tout traitement d'ailleurs).

I-2 LES PERSONNES "JURIDIQUEMENT INCAPABLES"

* La réalisation de diagnostics ou de dépistages à des fins médicales, ainsi que la pratique de la thérapie génique sur des personnes mineurs ou des personnes incapables majeurs, devrait être possible après avoir **recherché l'accord des parents, tuteurs ou toutes autres personnes mandatées**. Il serait également important de recueillir l'avis, voire le consentement de la personne concernée si celle-ci est en mesure de le donner.

* La recommandation R(92)3 du Comité des ministres sur les tests et le dépistage génétique à des fins médicales prévoit que "les tests sur ces personnes à des fins de diagnostics ne devraient être autorisés que lorsqu'ils sont nécessaires pour leur santé ou si l'information est impérativement requise pour diagnostiquer l'existence d'une maladie génétique chez les membres de leur famille". **Faut-il donc exclure les tests génétiques qui auraient pour but une recherche médicale ou une étude épidémiologique ?** (Concerne davantage le groupe de travail CDBI-CO-GT2).

II-Les agréments

II-1 DES TECHNIQUES ET DES PROGRAMMES

Les tests génétiques disponibles aujourd'hui, et les techniques de thérapie impliquent de telles conséquences sur la dignité, l'intégrité et la santé des personnes, **qu'il est impératif qu'un système de contrôle régisse leur utilisation**.

* Ainsi, tout nouveau protocole de dépistage, de diagnostic et de thérapie devrait être **visé par un comité d'experts à qui il reviendrait la charge de donner un accord pour la mise en pratique**. Il serait opportun que ce comité soit **constitué de personnes non impliqués dans la mise en place des protocoles**, afin qu'ils puissent délibérer en toute impartialité. Ce comité devrait notamment vérifier :

- Que le protocole envisagé présente bien un intérêt.
- Qu'il permettra bien de réaliser ce pour quoi il est prévu.
- Que sa mise en oeuvre ne portera pas atteinte à la dignité, à la santé et à l'intégrité physique des personnes concernées.

-Que les normes de sécurité seront respectées, c'est à dire, que les risques susceptibles d'être présents ne seront pas disproportionnés par rapport aux bénéfices que les personnes pourront en retirer. Cette notion de sécurité, comme nous l'avons déjà souligné, est très importante pour l'agrément des protocoles de thérapie génique. Notons à ce sujet, que les normes de sécurité devraient être encore plus sévères lorsqu'il s'agira d'appliquer la thérapie génique aux traitements des maladies neurologiques (*ex: maladie de Parkinson*). En effet, si la lutte contre ces maladies a si peu progressé jusqu'à ce jour, c'est parceque les cellules du cerveau sont très vulnérables, chaque neurone atteint étant définitivement perdu chez l'adulte.

-Qu'il présente bien les normes requises (s'il en existe). Citons à titre d'exemple la décision prise en août dernier, par 25 laboratoires publics de police scientifique de 16 pays d'Europe, d'harmoniser les protocoles d'analyses utilisés en matière judiciaire⁽²⁷⁾.

-Que les centres de dépistage et de soin dans lesquels seront mis en pratique les protocoles présentent les compétences requises (cf paragraphe ci-après II-2).

*** De tels comités d'experts devraient également être chargés d'agrémenter les programmes dans lesquels les protocoles seront utilisés, ainsi que les programmes de recherche biomédicale.** Ils devraient entre autres :

-Vérifier l'utilité et le bien fondé des programmes, en terme d'intérêt thérapeutique, préventif, ou de recherche médicale.

-Vérifier qu'ils respectent un certain nombre de normes éthiques, concernant : le choix des populations cibles (dans le cas des dépistages génétiques des populations), les modalités de prélèvement des échantillons biologiques, le consentement des personnes ainsi que l'information qui sera donné avant et après la réalisation du programme.

II-2 DES CENTRES D'ANALYSES GENETIQUES ET DE SOINS

La réalisation des diagnostics, des empreintes génétiques et de la thérapie génique, font appel à des **techniques de génétique moléculaire qui nécessitent une compétence et une rigueur irréprochable. Sans cela, les résultats obtenus ne peuvent être fiables**, et toute erreur dans ce domaine peut avoir de fâcheuses conséquences . La rigueur est encore plus nécessaire, lorsque les techniques utilisées sont très sensibles comme c'est le cas pour la PCR utilisée avant la réalisation des empreintes génétiques.

Certains pays ont pris conscience, il y a quelques années, de la nécessité de contrôler la qualité des centres d'analyse. (*En France par exemple, un contrôle réalisé en 1990, a permis d'agrémenter seulement 5 centres sur les 27 contrôlés*).

*** Il est donc nécessaire d'exiger que seuls les centres agréées en raison de leur compétence et de leur qualification reconnue à la suite de contrôles de qualité pourront réaliser des tests génétiques.**

*** Il devrait par ailleurs en être de même pour la mise en pratique des protocoles de thérapie génique. Qui nécessite, nous l'avons déjà souligné, la réunion en un même lieu, des compétences médicales et scientifiques.**

III- La protection des données génétiques

La protection des données biomédicales fera partie d'un chapitre particulier dans le protocole sur la recherche biomédicale (CDBI-CO-GT2). **La question est donc de savoir s'il est nécessaire d'introduire dans le protocole sur la génétique humaine, des dispositions spéciales concernant les données génétiques.**

* L'utilisation des données génétiques à des fins de recherche (études épidémiologiques, identification de gènes, etc...), ne devrait pas différer de ce qui est prévu dans le protocole sur la recherche biomédicale **A savoir, que les données devraient être, si possible, anonymes.** En effet, seules les informations utiles concernant par exemple l'environnement, les moeurs et l'alimentation des individus devraient être apparentes, l'identité des personnes ne constituant pas forcément un élément informatif nécessaire.

Par ailleurs concernant l'étude de familles précises, portant donc sur un nombre restreint de personnes, **le médecin chargé de prélever les membres de la famille devrait être responsable de rendre les données anonymes, dès que possible et si possible.** En effet, le médecin en question ne devrait-il pas être tenu par le secret professionnel, et ne pas révéler l'identité des familles qui font l'objet d'étude ?

* Concernant les données génétiques des personnes diagnostiquées, elles devraient être protégées de façon particulière, en raison de leur caractère sensible. En effet, ces données **touchent non seulement à l'intimité de la personne concernée, mais aussi à celle de ses ascendants et de ses descendants.**

Comme nous l'avons déjà mentionné au chapitre I, toute personne faisant l'objet d'un dépistage devrait pouvoir avoir accès aux résultats, **mais qu'en est-il de l'information qui peut concerner directement les descendants et les ascendants ?** Faut-il malgré tout laisser au patient le droit de donner ou non à ses proches les informations qui sont susceptibles de les concerner ? **En effet, considérant le cas où l'information apportée par le dépistage s'avèrerait primordiale pour la santé d'un des membres de la famille, le médecin doit-il tout de même être tenu au secret médical ?**

* Une des problématiques également spécifique du devenir des données génétiques, concerne la création de fichiers d'empreintes génétiques utilisable par le système judiciaire. Actuellement, de tels fichiers existent déjà au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, et seront bientôt mis en place en Norvège, en Suède et en France.

La question qui se pose est donc de savoir quelles personnes peuvent voir leurs empreintes placées dans ces fichiers ? **Faut-il, comme c'est le cas en Grande-Bretagne, prévoir que seules les empreintes génétiques des criminels condamnés peuvent faire l'objet d'un classement dans ces fichiers ?** (le classement des données génétiques anonymes prélevées sur les lieux de crimes, ne pose pas de problème éthique particulier, du fait de leur caractère anonyme).

Par ailleurs, en ce qui concerne les personnes qui ont fait l'objet de tests génétiques et innocentes, faut-il prévoir comme le recommande le Comité des ministres, **la destruction du matériel biologique, et l'effacement des données génétiques ?**

PRINCIPES GENERAUX

Comme nous avons pu le voir, les avancées faites dans le domaine de la génétique ont entraîné un changement important quant au regard que l'on porte sur l'être humain. La reconnaissance effective du rôle des facteurs génétiques en pathologie humaine a ainsi fait prendre conscience que les êtres humains naissent avec un avantage plus ou moins grand en fonction du patrimoine génétique dont ils sont dotés.

pour mieux connaître ce patrimoine génétique, part de notre identité, de vastes programmes ont donc été mis en place. Qu'il s'agisse de cartographier le génome humain (plus de 6000 gènes le sont à ce jour), d'identifier le rôle des différents gènes, de mettre en évidence leur dysfonctionnement, de chercher même à rétablir l'expression de gènes altérés, etc... tous les programmes concourent à un seul but, comprendre et maîtriser notre génome.

Parce que cette compréhension et cette maîtrise de notre patrimoine génétique progresse chaque jour davantage, et parce que l'utilisation qu'il peut en être faite présente des risques de dérive, il semblerait nécessaire de poser les bases des principes généraux qui devraient figurer dans le protocole de génétique additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine.

Le premier de ces principes qui figure déjà dans la Convention (article 11) et qui découle du respect du droit des personnes (article 14 de la Convention Européenne des Droits de l'Homme), établit "**que toute forme de discrimination à l'encontre d'une personne en raison de son patrimoine génétique est interdite**".

Deux autres éléments pourraient éventuellement constituer des principes généraux :

- Notons premièrement que la considération selon laquelle les capacités et caractéristiques d'une personne **résultent essentiellement de l'expression de son génome, est contraire à la dignité humaine**. En effet, la discrimination des personnes en raison d'une prédisposition génétique (à une maladie, à des capacités intellectuelles ou physiques, etc...) devrait être interdite (principe I, article 11 de la Convention) puisque le développement de la personne résulte majoritairement d'une interaction dynamique entre son génome et son environnement.

- Il serait également important d'énoncer "**le droit des personnes à l'intégrité de leur patrimoine génétique**". Ce principe justifierait, que les modifications du génome ne doivent pas porter atteinte à l'intégrité fonctionnelle de ce dernier. Par ailleurs, le droit des personnes à ne pas être exposés volontairement à des substances mutagènes trouverait aussi ses bases dans ce principe. Nous entendons par substances mutagènes, tous les éléments chimiques, ionisants, radioactifs, etc... qui pourraient altérer le patrimoine génétique. Une exception devant être faite si l'utilisation de ces substances est réalisée dans un but médical à visée thérapeutique.

GLOSSAIRE

- ***Allèle** : Forme(s) alternative(s) d'un gène en un locus donné
- ***Aneuploïdie** : Tout nombre de chromosomes qui n'est pas un multiple exact du nombre haploïde (chez l'homme, le nombre haploïde est 23 et correspond au nombre de chromosomes d'un gamète normal). Habituellement, l'aneuploïdie fait référence à une copie supplémentaire d'un seul chromosome (*ex* : trisomie 21).
- ***Autosome** : Tout chromosome à l'exception des chromosomes sexuels ou du chromosome mitochondrial.
- ***Caryotype** : Ensemble des chromosomes d'un individu. Terme également employé pour la microphotographie des chromosomes d'un individu ordonnés selon une classification standard.
- ***Hémoglobinopathies** : Anomalies de l'hémoglobine dans lesquelles la mutation entraîne une anomalie quantitative.
- ***Hétérozygote** : Est dit d'un individu possédant deux allèles (d'un même gène) différents, en un locus donné d'une paire de chromosome (le locus correspond à la position du gène en question sur le chromosome).
- ***Homozygote** : Est dit d'un individu possédant une paire d'allèles identiques en un locus donné d'une paire de chromosomes.
- ***Méiose** : Division cellulaire particulière survenant dans les cellules germinales des organismes sexués, au cours de laquelle les gamètes contenant un nombre haploïde de chromosomes sont produits à partir de cellules diploïdes. Elle comporte deux divisions. La réduction du nombre de chromosomes survient pendant la première division.
- ***Mitochondrie** : Il s'agit d'organites présents dans le cytoplasme cellulaire et constituant les centrales énergétiques des cellules. Ces organites renferment des petites boucles d'ADN contenant l'information génétique nécessaire à la production des 37 molécules qui permettent la fabrication de l'énergie.
- ***Pénétrance** : Phénomène faisant référence à la présence ou non de l'expression visible d'un gène muté.
- ***Phénotype** : Expression observable d'un gène ou de gènes particuliers (Manifestations cliniques). Le génotype constitue l'ensemble des gènes (Si l'on fait une analogie avec une partition de musique, les notes constitueraient le génotype, et la mélodie le phénotype).
- ***Polypes** : Tumeur bénigne qui se développe sur une muqueuse.
- ***Polymorphisme** : Survenue dans une population de phénotypes alternatifs génétiquement déterminés. On parle aussi de polymorphisme concernant les variations dans la séquence d'ADN.
- ***Transmission mendélienne** : Selon Mendel, un caractère muté est dit dominant lorsqu'il s'exprime chez un individu hétérozygote possédant par conséquent une seule copie du gène altéré. Il est dit récessif s'il s'exprime uniquement chez les individus homozygotes (possédant deux copies du gène muté).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1)**Hassold TJ** : Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. Trends Genet.2:105-110, 1986.
- (2)**Magenis R.E** : On the origin of chromosome anomaly. Am J.Hum.Genet. 42:529-533, 1988.
- (3)**Gardner RJM, Sutherland G.R**: Chromosome abnormalities and Genetic counseling. New York, Oxford University press, 1989.
- (4)**Murphy EA** : probability in Medecin. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 86-103, 1979.
- (5)**Grant SG., Chapman V.M.** : Mechanisms of X-chromosome regulation. Annu. Rev. Genet. 22 : 199-233, 1988.
- (6)**Carter CO.** : Genetics of common disorders. Br med Bull 25 : 52-57, 1969.
- (7)**Carter CO.** : Multifactorial genetic disease. Hosp Pract 5 : 45-59, 1970.
- (8)**Dean M. et al.** : Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to aids by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Science, vol 273, 1856-1862, 1996.
- (9)**Smith MW. et al.** Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Science, à paraître.
- (10)**Bargoin V.** Prusiner et les prions. Le quotitien du médecin .8 Oct 1997
- (11)**Lock M.** Interrogating the human diversity genome project. Social Science & Medecine. 39 : 603-6, 1994.
- (12)**Faudry A.H.** Erythroplastic anaemia of childhood in Cyprus. Lancet, 1944, d171.
- (13)**Hadjiminas M.** Ethique et génétique humaine, 2è symposium du conseil de l'Europe sur la bioéthique, 1993.
- (14)**Walzer S., Gerald PS., Shah SA.** : The XYY genotype. Annu Rev Med. 29 : 563-570, 1978.
- (15)**In't Veld PA., Halley DJJ., Van Hemel JO., Niermeijer MF., Dohle G., Weber RFA.:** Genetic counselling before intracytoplasmic sperm injection. Lancet, vol 350, August 1997.
- (16)**De Kretser DM.** : Male infertility. Lancet. vol 349, March 1997.
- (17)Le diagnostic anténatal. Quels enjeux ? Editions A Lacassagne-Lyon. Collection Ethique et Santé.

- (18) Crystal R., Mc Elvaney M., Rosenfeld M., Chu C., Mastrangeli A., Hay J., Brody S., Jaffe H., Eisa N., Danel C. : Administration of an adenovirus containing the human CFTR cDNA to the respiratory tract of individuals with cistic fibrosis. Nature genet. 8 : 42-50, 1994.
- (19) Caplen NJ., Alton EFWF., Middleton P.G., Dorin J.R., Stevenson BJ., Gao X., Durham SR., Jeffery PK., Hodson ME., Coutelle C., Huang L., Porteous DJ., Williamson R., GeddesDM. Liposome-mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. Nature Med. 1 : 39-46, 1995.
- (20) Kahn A. Thérapie génique : le temps d'un premier bilan. Médecine/Sciences. 12 : 9-12, 1996
- (21) Cohen J. Scott R., Schimmel T., Levron J. Willadsen S. Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. Lancet, vol 350, 1997.
- (22) O'brien S., Dean M. Pourquoi certaines personnes résistent au SIDA. Pour la Science. Octobre 1997.
- (23) De Sola C. Privacy and genetic data. Cases of conflict (I). Law and the human genome review. Dec. 1994
- (24) Les indicateurs de la prédisposition à des risques professionnels. Le quotidien du médecin. 6 juin 1997.
- (25) King D. How to control science : a case study. GenEthics News. August/September 1997
- (26) Bargoin V. Les empreintes génétiques des empreintes digitales Le Quotidien du médecin. 19 juin 1997
- (27) Polices Européennes et empreintes génétiques. La Recherche Oct. 1997