

Avis et recommandations sur "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention". Rapport.

N° 46 - 30 octobre 1995

Sommaire

[Avis et recommandations](#)

[Rapport scientifique](#)

[A. Introduction](#)

[B. Données scientifiques](#)

[I. Rôle des gènes dans les maladies](#)

[II. Méthodes d'études des caractéristiques génétiques](#)

[C. Champ d'application des examens des caractéristiques génétiques](#)

[I. Diagnostics présymptomatiques](#)

[II. L'évaluation des risques génétiques pour la descendance](#)

[III. Examen des gènes de susceptibilité dans des maladies graves de l'adulte](#)

[Rapport éthique](#)

[Introduction](#)

[I. Règles et références de base](#)

[II. Orientations et règles éthiques à propos de la personne dans sa vie privée](#)

[III. Eléments de réflexion concernant la dignité de l'individu dans la société](#)

[IV. Eléments de réflexion sur la responsabilité de la société vis-à-vis des individus](#)

Avis et recommandations

La génétique, science de la transmission des caractères héréditaires, créée par Gregor Mendel en 1865, a déjà une histoire tumultueuse puisqu'elle a servi dans la première moitié de ce siècle, de caution scientifique au courant eugénique très puissant dans différents pays.

C'est que son objet même la situe au coeur d'un des questionnements constitutifs de la personne humaine : d'où viens-je, qui suis-je, que vais-je transmettre à mes descendants, en quoi suis-je tout à la fois semblable aux autres personnes et différent d'elles. Cela explique que la science génétique ait eu et puisse avoir plus de répercussions individuelles, politiques et sociales qu'aucune autre science.

Aujourd'hui, les progrès de la recherche en génétique humaine permettent d'entrevoir le jour prochain où tous les gènes humains, au nombre d'environ 100 000, auront été identifiés, localisés sur les chromosomes, et où leur fonction, ou au moins leur implication dans des maladies génétiques, sera à peu près connue. Et le mythe du gène, support du programme de la vie, est tel que cela conduit à l'illusion qu'une connaissance parfaite du génome d'un individu donnerait accès à la réalité et au destin de la personne. C'est cette image à laquelle renvoie une métaphore comme celle du grand livre de la vie dont il suffirait de connaître l'alphabet et la syntaxe génétiques pour parvenir à l'essence de l'être. Or, une telle conception est scientifiquement inacceptable et éthiquement dangereuse.

Un gène correspond à un facteur de détermination biologique dont l'expression et la signification fonctionnelle dépendent souvent de l'influence des autres gènes et de l'environnement, lui-même, imprévisible à long terme. Même si on parvenait à la connaissance de la signification de tous les gènes et de la combinatoire de leur expression, on ne connaîtrait que les propriétés biologiques des cellules vivantes et des organismes, et non l'univers psychique et affectif de la personne humaine. La propriété génétiquement déterminée permettant d'accéder aux capacités psychiques de l'être humain est, en effet, d'une particulière malléabilité à l'environnement et aux empreintes d'un monde

spécifiquement humain et extérieur aux déterminismes génétiques, celui de la culture, des connaissances, des pratiques sociales, des valeurs, de l'histoire des sociétés humaines, elles-mêmes modulées par la personnalité propre de ceux par qui elles sont transmises, par les événements de la vie, les expériences affectives, les épreuves... La personne humaine est, par conséquent, irréductible à cet élément de son corps, le génome. Il n'empêche que même limité à la possibilité de prédire, plus ou moins exactement, plus ou moins précisément, certains aspects du destin biologique des êtres humains, susceptibilité à des maladies ou autres caractéristiques non pathologiques, le pouvoir issu de la génétique est de nature à avoir de profondes répercussions pour les individus et la société, aujourd'hui et dans le futur.

Les progrès dans les connaissances en génétique humaine et les avancées techniques dans les méthodes de diagnostic, en particulier celles qui relèvent de la génétique moléculaire, apportent de nouveaux outils qui ont constitué petit à petit les bases d'une médecine de prévision, dont on espère qu'elle ouvrira la voie à la prévention. En effet, un vaste champ d'applications médicales qui dépasse de beaucoup l'étude des maladies héréditaires, s'ouvre aux examens des caractéristiques génétiques. Il devrait encore s'élargir dans les prochaines années grâce aux recherches sur le génome humain. C'est ainsi qu'il devient possible d'envisager d'étendre les politiques de prévention, depuis la prévention des handicaps à la naissance jusqu'à la prévention d'affections de l'adolescent et de l'adulte (diabète, cancers, maladies cardiovasculaires), voire du vieillard (maladie d'Alzheimer).

Le principe de base de la médecine de prévision est de prévoir l'apparition de certaines maladies avant l'expression de leurs symptômes. Mais de grandes incertitudes existent sur la valeur des prévisions, sur la possibilité réelle d'empêcher ces maladies et sur le bénéfice pour l'individu et la société de cette forme de prévention.

La prévention vise à empêcher ou à retarder l'apparition des maladies et représente a priori une conduite tout à fait souhaitable. Son intérêt s'est révélé indiscutable dans de nombreux domaines, par exemple, la lutte contre des maladies infectieuses grâce à la vaccination, ou les politiques en périnatalogie qui ont conduit à des réductions spectaculaires de la morbidité et de la mortalité infantile.

La prévention peut prendre des formes extrêmement diverses et qui ne sont pas nécessairement médicales, comme les campagnes d'information sur les dangers du tabagisme ou de la circulation routière, pour ne citer que quelques exemples. Elle peut s'appliquer à la totalité de la population, comme les vaccinations, à des groupes de sujets soumis, par exemple, à un même facteur de risque environnemental, comme les travailleurs exposés à des risques professionnels, ou enfin à des individus et à des familles que leurs caractéristiques comportementales, environnementales, biologiques ou génétiques désignent comme plus particulièrement susceptibles de développer une maladie ou de la transmettre à leur descendance. Dans les deux premières situations, la prévention peut être qualifiée de " collective " et est décidée indépendamment de l'état du sujet, alors que dans la troisième, elle est " individuelle " et dépend des caractéristiques du sujet. La réflexion éthique n'est pas identique pour les trois situations.

L'expérience des campagnes de santé publique (tabagisme, accidents de la route) montre clairement les difficultés à observer les mesures préventives préconisées lorsqu'il s'agit de modifier des comportements socialement valorisés, même lorsque la souffrance et la mort sont prévisibles. Ces problèmes pourraient devenir considérables en cas de multiplication des contraintes associées à la mise en évidence d'un nombre de plus en plus important de facteurs de susceptibilité génétiquement déterminés.

Il est donc indispensable de procéder à l'évaluation des préventions en tenant compte - en plus des critères scientifiques et médicaux habituels de bénéfice et d'effets néfastes - des phénomènes de contraintes et de résistances psychologiques et sociales qui entrent en jeu lorsqu'on tente de promouvoir de nouvelles règles de conduite. Les enjeux économiques, où seront en compétition des espoirs d'économie pour le budget de la Santé et des objectifs de marché pour les industries de santé et le corps médical, doivent également être pris en

considération.

On devra aussi s'interroger sur la pertinence d'une approche de la prévention qui se baserait quasi-exclusivement sur l'apport de la génétique, alors que les facteurs génétiques ne sont pas les seuls en cause dans le déclenchement de nombreuses affections et que la prévention exigerait également des mesures prises au niveau de l'environnement.

Les examens des caractéristiques génétiques présentent des particularités sur lesquelles il convient d'insister :

- ces caractéristiques sont à la fois des éléments constitutifs de l'individu en tant qu'être unique et des éléments qui relient l'individu à sa famille, passée, présente et à venir. Leur examen et leur révélation touchent donc l'individu dans sa nature biologique intime et dans ses liens avec sa famille. L'analyse éthique doit tenir compte de ce double rapport de l'individu à lui-même et à sa famille.

- la mise en évidence d'un caractère génétique peut être ressentie comme une anormalité, voire comme une discrimination et une stigmatisation de l'individu, qui mettent en jeu la responsabilité éthique de la société.

Cela amène à se poser la question, difficile, de la destinée et de la liberté confrontées à la connaissance des prédispositions génétiques.

D'un côté, l'ignorance est rarement facteur de liberté, et la connaissance de sa susceptibilité à des affections évitables rend l'individu responsable d'en tirer les conséquences. Il est après tout admis par tous que c'est en assumant son destin que l'on peut exercer au mieux sa réelle liberté, qui ne serait sans cela que velléité. Il n'empêche que l'on ne peut manquer de s'interroger sur la signification réelle de l'exercice de sa liberté par une personne à laquelle ses prédispositions génétiques ne laisse que le choix entre une existence parfois terriblement contrainte ou des mutilations à visée préventive, et le risque d'une maladie incurable. Une autre dimension individuelle du destin génétique dévoilé est qu'il équivaut parfois, en cas de transmission d'une maladie grave, à une malédiction sur le lignage, les parents étant coupables d'avoir transmis le mauvais gène à leurs enfants, à leur tour, atteints par le sentiment de culpabilité de pouvoir le transmettre à leur descendance.

D'autres questions relèvent de règles éthiques générales s'appliquant en médecine : en matière de prévision et de prévention, avant de prescrire et de réaliser un examen à des sujets en bonne santé et qui souvent ne sont pas demandeurs, il faut avoir envisagé et évalué les conduites médicales préventives et curatives qui pourront être mises en oeuvre en fonction des informations obtenues grâce à ces examens.

Une appréciation éthique de la prévention doit tenir compte de l'évaluation des bénéfices dont la perspective doit surpasser nettement celle des effets nocifs. La prévention comporte dans un premier temps une évaluation d'un risque. Cette évaluation peut se faire soit chez un individu, soit dans une famille, soit dans un groupe ethnique, soit dans l'ensemble de la population.

Il faut bien distinguer :

A) Les diagnostics présymptomatiques qui mettent en évidence chez un individu l'existence de l'anomalie génétique avant les manifestations cliniques qui peuvent en résulter. Ces diagnostics concernent des maladies génétiques dont le risque de survenue chez les sujets porteurs de la mutation est très élevé. Ils peuvent être réalisés dans la période prénatale, néonatale ou au cours de la vie.

En ce domaine, on peut schématiquement opposer les situations où une prévention déjà évaluée est possible et les situations où il n'existe pas de prévention possible.

Par exemple, le diagnostic présymptomatique d'une mutation responsable de la forme

familiale de la polypose recto-colique permet la mise en oeuvre d'une surveillance préventive et d'interventions curatives.

Le diagnostic présymptomatique de la mutation responsable de la maladie de Huntington ne permet qu'une information sur un risque certain d'être atteint par cette maladie, sans pouvoir proposer une conduite préventive et curative.

B) Les diagnostics génétiques qui ont pour objectif d'évaluer le risque pour la descendance de l'individu testé ; ces diagnostics étant pratiqués, soit dans le cadre d'études familiales, soit dans un cadre plus général de dépistages dans la population.

Par exemple, dans certaines régions méditerranéennes, la forte fréquence de la bêta-thalassémie (anémie méditerranéenne) conduit à proposer le dépistage, vers l'âge de 20 ans, des sujets hétérozygotes pour la mutation, en vue d'informer les couples du risque pour leur descendance et des possibilités d'un diagnostic prénatal.

C) Les diagnostics probabilistes de prédisposition à une maladie grave qui ont pour objectif d'évaluer chez un individu le risque de survenue de l'affection, en comparaison de ce risque dans la population générale. Dans ce cas également, il faudra distinguer les situations avec ou sans prévention possible et évaluée.

S'il est clair que, dans une maladie monogénique, un gène muté est la cause première des troubles, dans une maladie multifactorielle, les différents facteurs de risque, génétiques ou liés à l'environnement, appartiennent à une chaîne plus ou moins longue d'événements.

Cela signifie qu'à l'extrémité de cette chaîne, la détermination éventuelle d'une maladie (ou plus généralement d'un " phénotype" observable) est souvent un effet cumulé des différents éléments de cette chaîne. Si des mesures de prévention étaient possibles, elles ne pourraient s'exercer que sur des facteurs extérieurs dont on aurait alors montré l'interaction avec les facteurs génétiques.

La perspective de ces répercussions personnelles et sociales appelle de toute évidence une réflexion éthique. De fait, cette réflexion a pris, en France comme dans le monde, un nouvel essor depuis plus de dix ans en même temps que se développait la génétique moléculaire. Nombreuses sont ses expressions, non seulement sous forme de questions mais aussi de directives, orientations ou parfois règles de droit concernant la connaissance du génome et ses applications. Le développement actuel rapide des tests génétiques - dont l'efficacité précédera sans doute assez longtemps celle des thérapeutiques correspondantes - invite à rassembler les résultats de ces réflexions éthiques, à les actualiser et à les préciser, notamment pour une application dans le cadre législatif que la France s'est donné en juillet 1994.

Recommandations

1) L'examen des caractéristiques génétiques d'un individu peut avoir, quel que soit son résultat, de profondes répercussions sur la vie du sujet qui s'y prête. Le respect de son autonomie exige qu'il ait une compréhension aussi complète que possible des conséquences de sa décision de se soumettre ou non à cet examen.

Cette compréhension implique une information sur la nature de l'examen, la signification des résultats, l'existence éventuelle d'une prévention et d'une thérapie ainsi que leurs contraintes. Cette information doit être donnée par un professionnel ayant une bonne connaissance de la génétique médicale et être directe et orale pour permettre un dialogue, puis consignée dans un document écrit.

Toute détermination de caractères du génotype d'un individu ne doit être entreprise qu'à des fins médicales sur prescription ou à des fins scientifiques et que si le sujet a donné spécifiquement son consentement écrit.

Les résultats de l'examen doivent être communiqués directement par un médecin, qui, de par sa compétence, pourra expliquer aux sujets testés la signification de ces résultats. Un suivi du sujet testé devra être assuré, pour pallier les éventuelles répercussions psychologiques du résultat, que celui-ci soit positif ou négatif.

Certaines informations peuvent avoir un effet potentiellement néfaste pour l'individu. Celui-ci peut donc refuser de connaître les résultats de l'examen et son droit de ne pas savoir doit toujours être respecté.

2) Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille. Lorsque la découverte d'une anomalie génétique de caractère familial conduit à envisager un prélèvement biologique sur l'ensemble des membres de la famille, ceux-ci devront être sollicités directement par le sujet demandeur et non par le médecin. Si le sujet refuse de faire connaître aux membres de sa famille le risque révélé par l'examen génétique qu'il a subi, le médecin sera dans l'impossibilité de les prévenir du risque éventuel qu'ils ont de développer une maladie ou de la transmettre à leur descendance. Le médecin devra informer le sujet testé de sa responsabilité et tout faire pour le convaincre d'informer ses proches. En cas d'échec, le devoir de confidentialité et le secret médical seront en contradiction avec le devoir d'informer les sujets et les familles, d'un risque qui peut être l'objet d'une prévention. Le médecin sera confronté à un grave conflit éthique sur lequel la société devra se prononcer, en tenant compte du caractère inacceptable de la non-assistance à personne en danger, particulièrement lorsque des enfants sont concernés.

L'examen des caractéristiques génétiques chez des enfants ne doit pas être envisagé comme une routine, mais doit toujours répondre à des situations particulières fondées sur une analyse des données médicales et des données familiales. Les parents et le médecin traitant ne doivent demander un examen pour l'enfant, que si la maladie liée à son génotype peut se déclarer avant 18 ans ou peut bénéficier de mesures préventives instaurées avant 18 ans.

L'enfant qui a subi un examen et doit être par la suite l'objet d'une surveillance, doit être informé dès qu'il sera apte à comprendre ces mesures.

Dans le cas où l'examen conduirait à évaluer un risque pour la future descendance de l'enfant, sa famille a un devoir de l'informer dès qu'il atteindra l'âge de procréer et qu'il sera apte à comprendre et à décider lui-même de faire ces examens.

La transmission d'une génération à la suivante, des informations relatives aux caractéristiques génétiques, peut être nécessaire. Il convient de prévoir comment conserver les données génétiques familiales pendant au moins une génération et comment faire bénéficier les sujets à risque de cette information, quand elle leur sera utile.

3) L'informatisation des données nominatives relatives aux personnes qui ont fait l'objet d'un prélèvement, doit être entreprise dans le respect de leur vie privée, conformément aux dispositions légales et aux recommandations émises par le CCNE dans ses précédents avis.

La conservation des échantillons biologiques qui pourraient être ultérieurement nécessaires à la mise en oeuvre de tests diagnostiques ou de contrôle, doit être assurée pour répondre aux demandes des personnes testées.

En cas d'extension des recherches à un domaine qui n'était pas prévu au moment du prélèvement, un nouveau consentement doit être demandé.

Lorsque les collections d'échantillons biologiques sont constituées dans le cadre d'un programme de recherche, les instigateurs de la recherche ont le devoir de mener cette recherche avec les moyens disponibles et dans les conditions indiquées au moment du consentement des individus qui ont fait l'objet d'un prélèvement.

La non-utilisation prolongée des collections par des chercheurs ne parvenant pas à progresser dans leur recherche pourrait être contraire à l'attente légitime des personnes qui ont consenti à l'utilisation des échantillons de leur ADN. Il faudrait donc établir des délais raisonnables au-delà desquels l'accès aux collections serait ouvert à d'autres équipes pour travailler sur le programme auquel les personnes ont consenti. Dans le cas où les investigateurs renonceraient à mener eux-mêmes la recherche, ils devraient informer les personnes des modifications découlant de ce renoncement.

4) L'utilisation des résultats d'un examen des caractéristiques génétiques, à des fins autres que médicales ou de recherche, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance ou de l'emploi, est interdite, même si elle est le fait des sujets testés eux-mêmes ou qu'elle se fait avec leur accord.

Les cas où l'examen des caractéristiques génétiques peut être utile pour prévenir une maladie professionnelle, sont rares dans l'état actuel des connaissances. L'utilisation des tests génétiques dans le cadre de la médecine du travail doit donc être exceptionnelle et strictement réservée à des cas limitativement énumérés, pour lesquels le risque pour l'individu est suffisamment bien établi et ne peut être supprimé par l'aménagement de l'environnement du travail.

5) Il convient de mettre en place les procédures d'agrément par l'Agence du médicament pour les réactifs utilisés dans les tests génétiques et de définir les conditions de leur commercialisation, ainsi que les procédures d'agrément et de contrôle des laboratoires pratiquant ces tests.

Lorsque les examens sont destinés à être effectués sur un grand nombre de sujets, des études préliminaires précises doivent être réalisées pour évaluer la valeur prédictive des tests et la valeur des mesures préventives et curatives qui vont être recommandées à la population sélectionnée par ces tests, ceci avant l'obtention des agréments.

L'évaluation ne doit pas être seulement fondée sur des critères médicaux, mais elle doit également tenir compte de différents aspects de la qualité de la vie qui peut être affectée lors du dépistage lui-même ou en raison des contraintes liées à la prévention.

L'évaluation d'un programme de dépistage génétique et de prévention doit tenir compte du fait qu'un tel programme ne pourra être efficace que si le protocole envisagé est accepté par la population à laquelle il est destiné et par le corps médical.

6) Les attitudes des individus et des familles vis-à-vis des dépistages génétiques et des préventions, sont liées à la qualité de l'information médicale donnée aux sujets concernés. Il est donc indispensable d'assurer une formation du personnel de santé en génétique médicale dans le cadre des cursus universitaires et de la formation continue des praticiens en exercice.

Une information pédagogique dispensée dès l'enseignement secondaire dans le cadre de l'enseignement de la biologie et de la philosophie devrait permettre de réduire les risques de discrimination ou de stigmatisation liés à la connaissance des caractéristiques génétiques.

Les associations représentant les familles concernées par une maladie génétique doivent être encouragées dans leurs activités de diffusion d'informations médicales et scientifiques.

Il faut veiller à la qualité de l'information d'actualité destinée au public et qui dans la recherche du " sensationnel " , peut être à l'origine de faux espoirs. Il faut également veiller à ce que les intérêts financiers suscités par le marché potentiel considérable des tests génétiques, ne portent atteinte à la loyauté et à l'indépendance de l'information.

7) Les tests génétiques apportent des informations sur l'identité des personnes et soulignent leur diversité qui contribue à la richesse de l'humanité. L'utilisation de ces

informations à des fins de sélection ou de discrimination dans la vie sociale et économique, que ce soit dans le domaine des politiques de santé, de l'emploi ou des systèmes d'assurance, conduirait à franchir une étape d'une extrême gravité vers la mise en cause des principes d'égalité en droits et en dignité, et de solidarité entre tous les êtres humains, sur lesquels repose notre société. Le CCNE insiste sur la nécessité de respecter ces principes fondamentaux, quelle que soit la finalité de l'utilisation des tests génétiques. Il y va des droits de l'homme.

Rapport scientifique

A - Introduction

La prévention vise à empêcher ou à retarder l'apparition des maladies et représente a priori une conduite tout à fait souhaitable. Son intérêt s'est révélé indiscutable dans de nombreux domaines, par exemple, la lutte contre des maladies infectieuses grâce à la vaccination, ou les politiques en périnatalogie qui ont conduit à des réductions spectaculaires de la morbidité et de la mortalité infantile.

La prévention peut prendre des formes extrêmement diverses et qui ne sont pas nécessairement médicales, comme les campagnes d'information sur les dangers du tabagisme ou de la circulation routière, pour ne citer que quelques exemples. Elle peut s'appliquer à la totalité de la population, comme les vaccinations, à des groupes de sujets soumis, par exemple, à un même facteur de risque environnemental, comme les travailleurs exposés à des risques professionnels, ou enfin à des individus et à des familles que leurs caractéristiques comportementales, environnementales, biologiques ou génétiques désignent comme plus particulièrement susceptibles de développer une maladie ou de la transmettre à leur descendance. Dans les deux premières situations, la prévention peut être qualifiée de " collective " et est décidée indépendamment de l'état du sujet, alors que dans la troisième, elle est " individuelle " et dépend des caractéristiques du sujet. La réflexion éthique n'est pas identique pour les trois situations.

Les progrès dans les connaissances en génétique humaine et les avancées techniques dans les méthodes de diagnostic, en particulier celles qui relèvent de la génétique moléculaire, apportent de nouveaux outils qui constituent petit à petit les bases d'une médecine de prévision, dont on espère qu'elle ouvrira de nouvelles voies à la prévention. En effet, un vaste champ d'applications médicales qui dépasse de beaucoup l'étude des maladies héréditaires, s'ouvre aux examens des caractéristiques génétiques. Il devrait encore s'élargir dans les prochaines années grâce aux recherches sur le génome humain. Il devient ainsi possible d'envisager d'élargir les politiques de prévention, depuis la prévention des handicaps à la naissance jusqu'à la prévention d'affections de l'adolescent et de l'adulte (diabète, cancers, maladies cardiovasculaires), voire du vieillard (maladie d'Alzheimer).

Il s'agit d'un domaine des connaissances en évolution constante dans lequel la recherche (découverte et caractérisation d'un gène par exemple) et l'application médicale vont souvent se chevaucher, ne serait-ce que dans le but de faire bénéficier aussitôt que possible les patients du progrès des connaissances. Recherche et application médicale doivent donc suivre les mêmes règles éthiques.

Le principe de base de la médecine de prévision est de prévoir l'apparition de certaines maladies avant l'expression de leurs symptômes. Dans le contexte actuel d'avancées techniques et de connaissance, il n'est pas surprenant que de grandes interrogations se fassent jour sur leur utilisation en médecine. De grandes incertitudes existent sur la valeur des prévisions, sur la possibilité réelle d'empêcher ces maladies et sur le bénéfice pour l'individu et la société de cette forme de prévention. L'expérience des campagnes de santé publique (tabagisme, accidents de la route) montre clairement les difficultés à observer les mesures préventives préconisées lorsqu'il s'agit de modifier des comportements socialement valorisés, même lorsque la souffrance et la mort sont prévisibles. Ces problèmes pourraient

devenir considérables en cas de multiplication des contraintes associées à la mise en évidence d'un nombre de plus en plus important de facteurs de susceptibilité génétiquement déterminés.

Il est donc indispensable de procéder à l'évaluation des préventions en tenant compte - en plus des critères scientifiques et médicaux habituels de bénéfice et d'effets néfastes - de phénomènes de contraintes et de résistances psychologiques et sociales qui entrent en jeu lorsqu'on tente de promouvoir de nouvelles règles de conduite. Les enjeux économiques, où seront en compétition des espoirs d'économie pour le budget de la Santé et des objectifs de marché pour les industries de santé et le corps médical, doivent également être pris en considération.

On devra aussi s'interroger sur la pertinence d'une approche de la prévention qui se baserait quasi-exclusivement sur l'apport de la génétique, alors que les facteurs génétiques ne sont pas les seuls en cause dans le déclenchement de nombreuses affections et que la prévention exigerait également des mesures prises au niveau de l'environnement.

Les examens des caractéristiques génétiques présentent une particularité essentielle sur laquelle il convient d'insister : les résultats qu'ils fournissent sont des données constitutionnelles, qui identifient l'individu sur le plan biologique et qui, au-delà de l'individu testé, concernent souvent l'ensemble de sa famille et sa future descendance. En cela, ils diffèrent des examens habituels consistant en des analyses biologiques. Ils nécessitent que des précautions particulières soient prises, lors de leur prescription et de leur réalisation ainsi que lors de la communication des résultats. En particulier, la nature de l'information donnée aux intéressés est d'une importance essentielle.

L'application des examens des caractéristiques génétiques à la prévention, comporte deux phases :

- d'abord, une identification de sujets à risque accru
- ensuite, des mesures préventives s'appliquant aux sujets identifiés, qui reposent sur une surveillance médicale, ou sur des stratégies thérapeutiques pour empêcher ou freiner le développement du processus pathologique.

1. Méthodes de sélection de sujets à risque accru

Dans le cadre de ce rapport nous n'envisagerons que les méthodes de dépistage génétique (genetic screening).

L'application des méthodes de dépistage génétique se fait à partir d'un certain nombre de critères :

- a) la prévalence de l'affection que l'on souhaite prévenir, affection caractérisée par son expression phénotypique.

On doit considérer d'abord la prévalence de l'affection dans la population générale, puis l'évaluation du risque de survenue de l'affection pour l'individu testé (valeur prédictive positive), dans le cadre d'une politique de santé publique ou dans le cadre d'études familiales.

- b) l'analyse de la valeur du test génétique : d'une part, sa sensibilité, d'autre part, sa spécificité.

La sensibilité mesure le pourcentage de sujets chez lesquels le résultat du test est positif et qui seront atteints de la maladie. Pour un dépistage génétique on doit tenir compte, d'une part, des critères habituels d'évaluation, c'est-à-dire la proportion des résultats faussement positifs ou faussement négatifs et, d'autre part, de la notion de pénétrance d'un caractère

génétiqnement déterminé, c'est-à-dire la probabilité qu'un sujet porteur de la mutation morbide aura d'être phénotypiquement atteint.

La spécificité mesure le pourcentage de sujets non atteints ayant un test négatif. Elle est assurée lorsque le test décèle toujours et seulement la mutation du gène responsable de la maladie. Mais cette spécificité vis à vis du gène ne recouvre pas toujours la spécificité vis à vis de la maladie. Il en est ainsi lorsque des sujets non porteurs de la mutation morbide courent un risque, parfois très important, d'être atteints de la maladie, soit dans des formes non héréditaires, soit dans des formes résultant d'autres mutations encore inconnues.

Cette notion de spécificité ne pourra être retenue dans le cas de gènes de susceptibilité, qui correspondent à des polymorphismes constitutionnels (caractères HLA par exemple).

2. Préventions

Selon le stade où l'on applique une méthode de prévention, on distingue :

- la prévention primaire fondée sur une action directe sur la cause même de l'affection. Par exemple, dans les maladies monogéniques, le conseil génétique pourrait déconseiller la procréation dans des couples à risque, en notant que cette attitude conduit à prévenir aussi bien la conception d'enfants sains que d'enfants atteints.

- la prévention secondaire qui consiste en une action sur le processus conduisant à l'expression de la pathologie. Cette prévention comporte un dépistage génétique présymptomatique de maladies susceptibles d'être traitées efficacement avant l'apparition de tout symptôme. C'est le cas de la phénylcétonurie pour laquelle un régime alimentaire institué dès les premiers jours de la vie permet d'éviter les conséquences du défaut métabolique sur le développement mental.

Une forme particulière de prévention secondaire a comme objectif la génération suivante et vise à éviter la naissance d'enfants atteints, par un diagnostic prénatal et l'interruption de la grossesse (l'utilisation de l'expression " prévention secondaire" dans cette situation peut paraître choquante à certains, même si elle est admise par la communauté scientifique internationale).

La prévention comporte dans un premier temps l'évaluation d'un risque. Cette évaluation peut se faire soit chez un individu, soit dans une famille, soit dans un groupe ethnique, soit dans l'ensemble de la population.

B - Données scientifiques

I. Rôle des gènes dans les maladies

1. Maladies monogéniques

Ce sont des maladies dues à des modifications au niveau d'un seul gène et qui, selon leur mode de transmission, comprennent les mutations suivantes :

- MUTATIONS AUTOSOMIQUES DOMINANTES

Un autosome est un chromosome qui ne détermine pas le sexe de l'individu. Un gène dominant s'exprime lorsqu'il est présent sur un seul chromosome. Si ce gène est muté, il sera responsable d'une maladie dite dominante. Le risque de transmission du gène muté, donc de la maladie à un enfant, est de 1 sur 2.

(ex : la polykystose rénale, 1/1000 naissances ; la maladie de Huntington, 1/15000 naissances)

- MUTATIONS AUTOSOMIQUES RÉCESSIVES

Un gène récessif muté n'a de conséquences pathologiques que lorsque les deux gènes homologues, hérités de chacun des parents, portent tous deux une mutation. Un sujet porteur du gène muté sur un seul chromosome - donc hétérozygote - est sain car l'expression phénotypique normale est assurée par le gène normal sur l'autre chromosome. La maladie survient lorsque un enfant a reçu de chacun de ses parents hétérozygotes un chromosome muté. Le risque pour un couple hétérozygote d'avoir un enfant atteint est de 1 sur 4. (ex : la mucoviscidose, 1/2500 naissances)

- MUTATIONS LIÉES AU CHROMOSOME X

Dans le cas des gènes situés sur le chromosome X, les filles ayant deux chromosomes X, la présence du gène muté est généralement sans conséquences pour elles en terme d'expression phénotypique, mais elles sont conductrices et peuvent transmettre le chromosome X ayant le gène muté à leur fils. Un garçon n'a qu'un chromosome X et la maladie surviendra lorsqu'il a reçu de sa mère le chromosome muté (un garçon sur deux). (ex : la myopathie de Duchenne, 1/7000 naissances)

- UNE FORME PARTICULIÈRE DE MUTATIONS : LES MUTATIONS DYNAMIQUES

Récemment, on a rattaché certaines maladies à un nouveau modèle génétique, les mutations dynamiques, se traduisant par une amplification de triplets de nucléotides d'une génération à la suivante.

(ex : le retard mental lié à la fragilité du chromosome X, 1/1500 naissances ; la myopathie de Steinert, 1/5000 naissances)

- POLYMORPHISME DES MUTATIONS

Dans le domaine des maladies monogéniques, une même maladie due à une modification de l'expression d'un gène peut résulter de différentes mutations au niveau de ce gène (pour la mucoviscidose, on a déjà mis en évidence plus de 500 mutations). Dans certaines maladies monogéniques, chaque famille a sa propre mutation.

On observe aussi des néomutations. Cela est particulièrement fréquent dans les maladies liées au chromosome X. Ainsi dans la myopathie, un tiers des enfants atteints sont porteurs d'une néomutation.

2. Maladies dues à une anomalie chromosomique

Il peut s'agir d'une anomalie numérique portant sur le chromosome en entier (trisomies, par exemple) ou d'une anomalie de la structure chromosomique. Celle-ci peut être soit déséquilibrée, avec gain ou perte d'un segment de chromosome impliquant des gènes responsables de désordres, soit équilibrée, sans conséquence pour l'individu lui-même mais pouvant être transmise sous une forme déséquilibrée à sa descendance et entraîner de graves conséquences (stérilité, mort foetale, malformations ...).

3. Maladies multifactorielles

Ces affections ne sont pas déterminées simplement par une mutation mais résultent de la combinaison défavorable d'un ensemble de facteurs génétiquement déterminés ou non (facteurs de l'environnement). Dans ces maladies, la détermination de caractères génétiques, ne pourra donner qu'une évaluation probabiliste d'un risque ; ce sont des gènes de susceptibilité.

Dans les maladies multifactorielles, certains polymorphismes de l'ADN peuvent être associés à une modification (augmentation ou diminution) du risque de survenue de la maladie.

II. Méthodes d'études des caractéristiques génétiques

1. Analyse chromosomique

Les progrès de la cytogénétique et son association à des techniques de biologie moléculaire (hybridation in situ) permettent l'analyse fine des anomalies de la structure chromosomique.

2. Analyse des gènes

L'analyse des gènes peut se faire par leur expression phénotypique ou par l'analyse génomique.

- ANALYSE DE L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DU GÈNE MUTÉ

Elle est réalisée :

- soit directement par l'analyse du produit de l'expression du gène : c'est le cas des maladies innées du métabolisme ou des hémoglobinopathies ; c'est aussi le cas des antigènes d'histocompatibilité (antigènes HLA)

- soit indirectement par l'analyse de modifications métaboliques spécifiques de la maladie : c'est le cas de la phénylcétonurie.

Dans certains cas, l'étude directe de la protéine, rendue possible par de nouvelles techniques, est plus aisément informative que l'analyse du gène. Tel est le cas notamment de la dystrophine, protéine altérée dans la myopathie, et de la protéine FMRP dans le retard mental dû à la fragilité du chromosome X.

- ANALYSE GÉNOMIQUE

L'analyse de l'ADN a permis d'abord la localisation précise du gène responsable sur un segment du chromosome (cartographie génique), puis dans un nombre croissant de cas, l'isolement et la caractérisation du gène et l'identification de la protéine (myopathie, mucoviscidose).

C'est ainsi qu'aujourd'hui les gènes des maladies monogéniques les plus fréquentes ont été localisés et souvent caractérisés.

L'utilisation d'une sonde moléculaire spécifique du gène permet dans certaines situations le diagnostic direct de la mutation responsable (drépanocytose, syndrome de l'X fragile, maladie de Huntington...). Mais, pour la plupart des maladies monogéniques, le nombre de mutations possibles responsables est très grand et leur caractérisation dans chaque famille n'est pas actuellement envisageable en application pratique.

On doit avoir recours à une stratégie indirecte de diagnostic adaptée à chaque maladie et, même, à chaque famille, stratégie qui exige une étude familiale préalable. Le balisage du segment de chromosome porteur du gène muté permet un diagnostic indirect grâce à des polymorphismes de l'ADN. Leur situation à proximité du gène, de part et d'autre ou même dans le gène, permet de suivre la transmission de ce gène au sein d'une famille. La mise en évidence d'un très grand nombre de polymorphismes de l'ADN (microsatellites) facilite ces diagnostics.

Ce sont ces mêmes polymorphismes qui permettent une identification par les empreintes génétiques. On a ainsi pu proposer d'établir une "carte d'identité" génétique en utilisant quelques centaines de ces microsatellites répartis tout le long du génome. Naturellement, une telle carte permet seulement de distinguer, en principe, une personne de toutes les autres et ne dit rien de ses caractéristiques génétiques, notamment de sa susceptibilité aux maladies.

C - Champ d'application des examens des caractéristiques génétiques

Nous n'envisagerons que les examens faits sur un sujet en bonne santé. Dans ce domaine, il faut bien séparer :

- les diagnostics présymptomatiques de maladies dont le risque de survenue pour l'individu porteur de la caractéristique génétique est très élevé (100 % ou voisin de 100 %). Il faudra distinguer les situations avec ou sans prévention possible.

- les diagnostics génétiques qui ont pour objectif d'évaluer le risque pour la descendance de l'individu testé.

- les diagnostics probabilistes de prédisposition à une maladie grave qui ont pour objectif d'évaluer chez un individu le risque de survenue de l'affection, en comparaison de ce risque dans la population générale. Dans ce cas également, il faudra distinguer les situations avec ou sans prévention possible.

I. Diagnostics présymptomatiques

Ils mettent en évidence l'existence de l'anomalie génétique avant les manifestations cliniques qui en résultent. Ils concernent des maladies dont le risque de survenue chez les sujets porteurs de la mutation est très élevé. Ils peuvent être réalisés dans la période prénatale, néonatale ou au cours de la vie.

Le diagnostic prénatal a déjà fait l'objet d'un précédent avis du Comité (avis n° 5 du 13 mai 1985 sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal). Son application est réglementée par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, ainsi que par les décrets n° 95-558 et 95-559 du 6 mai 1995.

1. Le diagnostic néonatal

Un modèle de ce diagnostic est celui de la phénylcétonurie, fait à partir d'une tache de sang prélevé dans les jours suivant la naissance. Grâce à un excellent programme national, tous les enfants atteints (1 sur 15 000 environ) sont décelés. La prévention des conséquences de ce désordre métabolique, grâce à un régime alimentaire strict institué dès les premières semaines de la vie et poursuivi pendant plusieurs années, permet chaque année d'éviter une cinquantaine de retards mentaux.

Le succès du dépistage de la phénylcétonurie dans la population a conduit à envisager d'autres diagnostics présymptomatiques néonataux à partir des mêmes prélèvements de sang.

En l'absence d'une action préventive efficace, la question essentielle est l'évaluation d'un bénéfice possible sur le développement de la maladie et de l'intérêt d'informer les parents du risque pour de futures grossesses.

C'est pour cette raison que les dépistages néonataux dans la population, de maladies génétiques comme la mucoviscidose ou la myopathie de Duchenne, n'ont en général pas été entrepris. En revanche, le dépistage néonatal de la drépanocytose s'est montré efficace, en Guadeloupe par exemple, grâce à une meilleure prise en charge des enfants et au conseil génétique donné aux parents pour les grossesses futures.

2. Les diagnostics présymptomatiques pratiqués au cours de la vie

- LES DIAGNOSTICS PRÉSYMPTOMATIQUES DE MALADIES DOMINANTES

Maladies qui ne se développent que chez les porteurs du gène muté

- Maladie de Huntington

C'est une maladie dominante qui se déclare à l'âge adulte (autour de 40 ans) et se manifeste par une affection dégénérative du système nerveux central évoluant de manière progressive et irréversible, sans aucune thérapeutique disponible.

Après la localisation, en 1983, du gène responsable de la maladie sur le petit bras du chromosome 4, on a pendant dix ans développé des techniques de diagnostic direct de plus en plus fiables, à mesure que de nouveaux marqueurs polymorphes étaient décrits. En 1993, la découverte de l'anomalie moléculaire responsable (mutation instable avec un allongement d'un triplet de nucléotides) a ouvert la possibilité d'un diagnostic direct rigoureux, donc d'un diagnostic individuel sans le recours à un examen de la famille par biologie moléculaire.

Tant qu'il n'existera pas de traitement pour la maladie de Huntington, le sujet qui désire connaître son statut réel doit pouvoir être pris en charge par une équipe multidisciplinaire.

- Polykystose rénale

La polykystose rénale est une maladie dominante, responsable d'environ 10 pour cent des déficits rénaux nécessitant une dialyse.

L'évolution de la maladie est hétérogène. Dans 50 % des cas environ, la maladie progresse vers l'insuffisance rénale terminale, nécessitant dialyse périodique et/ou transplantation rénale, en moyenne vers l'âge de 50 ans, avec un intervalle d'âge allant de 35 à 70 ans. Dans une même famille, le mode de progression n'est pas uniforme d'un sujet atteint à l'autre.

En 1985, le gène mutant a été localisé sur le chromosome 16. Ce gène (PKD1) vient d'être identifié. Depuis cette date, on a appris que dans environ 10 % des familles, la maladie n'était pas liée aux marqueurs situés sur le chromosome 16. Il existe au moins un autre gène (PKD2) localisé sur le chromosome 4.

Le diagnostic de l'atteinte rénale est fondé surtout sur l'échographie. Entre 20 ans et 30 ans, la sensibilité de l'examen est au moins de 80 % ; elle est de 100 % au-delà. C'est dire que l'apport de la biologie moléculaire (avec ses limites et ses difficultés propres) n'est pas décisif pour le diagnostic précoce. Cependant, celui-ci est utile pour rassurer des sujets indemnes dans des familles où le gène responsable est bien identifié.

Maladies qui peuvent se développer chez un sujet porteur ou non du gène muté

- Cancers héréditaires(1)

La biologie moléculaire a apporté d'importantes notions fondamentales dans le déterminisme de processus cancéreux. Il convient de bien distinguer les mutations constitutionnelles germinales, présentes dans toutes les cellules de l'organisme et donc décelables facilement dans une stratégie de dépistage sur un prélèvement sanguin, et les mutations somatiques (parfois les mêmes) qui ne sont présentes que dans les tissus cancéreux et ne peuvent donc être mises en évidence que par un prélèvement à ce niveau ou l'examen de cellules excrétées.

La connaissance de ces mutations est importante dans les recherches sur les mécanismes moléculaires des cancers et l'analyse de ces mutations peut être utile pour un diagnostic précoce ou dans la conduite thérapeutique.

Globalement les formes héréditaires ne représentent qu'un petit groupe de tumeurs (5 à

10 %), où l'influence de caractères mendéliens est prédominante. Pour les formes sporadiques qui sont de loin les plus fréquentes, on évoque surtout des causes liées à l'environnement (par ex le tabac pour le cancer du poumon ou certains papillomavirus pour le cancer du col utérin).

Les recherches de la génétique des formes familiales de cancers se poursuivent depuis plusieurs années. Elles ont commencé par les études sur le rétinoblastome et la tumeur de Wilms. C'est par l'étude du rétinoblastome que Knudson a émis la théorie d'événements mutationnels successifs à l'origine de la cancérisation. Dans le cas des cancers familiaux, une mutation constitutionnelle représente le premier événement.

En 1994, un gène responsable a été localisé pour plus d'une douzaine de cancers familiaux et le gène a été identifié pour une dizaine d'autres cancers. L'analyse de ces gènes a permis dans certains cas de préciser les mutations responsables.

Les méthodes de diagnostic sont basées, soit sur une analyse de la co-ségrégation de marqueurs polymorphes dans une famille, soit sur l'analyse directe de la mutation. On se trouve dans le cadre des diagnostics présymptomatiques. Le risque de développer la maladie pour les sujets ayant hérité de l'anomalie génétique est en général très élevé, autour de 80 %, pouvant atteindre 100 %. C'est donc un mode d'hérédité dominante à forte pénétrance. Toutefois, dans certains cas, il peut y avoir pour la même mutation, une expression phénotypique variable, avec différentes localisations de cancers.

Les données sur les formes familiales de cancers fréquents, pour lesquelles on dispose de tests génétiques, peuvent servir de modèles.

- Cancers colorectaux

Ce cancer qui est le deuxième en fréquence, touche autant l'homme que la femme. En France, 25 000 nouveaux cas apparaissent chaque année. Une transmission héréditaire dominante concernerait 5 à 10 % des patients. La polypose adénomateuse familiale (FAP) représente environ 1 % des cancers colorectaux et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) représente entre 3 à 5 % des cancers colorectaux. Des données récentes impliquent cependant un facteur héréditaire dans un pourcentage plus important de cancers coliques, jusqu'à 30 % selon certains.

Ces cancers peuvent apparaître précocement. Le gène de la FAP a été identifié, et de nombreuses mutations ont été caractérisées. Quatre gènes de l'HNPCC ont été identifiés récemment, avec de nombreuses mutations selon les sujets atteints. Il peut être difficile de différencier une mutation responsable de la maladie d'un polymorphisme sans conséquences. Lorsque la même mutation a été retrouvée chez plusieurs sujets atteints, il est possible de déceler dans une famille les sujets jeunes porteurs du gène muté. Pour eux, le risque de cancer colorectal est pratiquement de 100 % avant 50 ans.

Chez les sujets porteurs du gène muté, la meilleure stratégie de prévention est discutée : coloscopies répétées et ablation de polypes, colectomie préventive dans la FAP et pour certains dans l'HNPCC. Mais la colectomie, ablation de l'organe cible, n'évite pas par la suite d'autres localisations cancéreuses.

- Cancers du sein

Le cancer du sein est une des néoplasies les plus fréquentes de la femme dans le monde. En France, 25 000 nouveaux cas apparaissent par an et une femme sur 10 sera atteinte.

Une transmission héréditaire dominante concernerait 5 % des patientes. Au cours des dernières années, d'importants progrès ont été réalisés, conduisant à la localisation puis à l'identification de plusieurs gènes impliqués dans le processus de cancérisation. On retrouve des mutations dans le gène BRCA1 dans environ la moitié des formes familiales de cancer du sein, en particulier dans celles associées à un cancer de l'ovaire. D'autres gènes doivent

être responsables d'autres formes familiales, comme le gène BRCA2 déjà localisé. On ne retrouve pas de mutation du gène BRCA1 dans les tissus cancéreux des formes sporadiques.

On se trouve dans une situation où un examen de la famille par biologie moléculaire pourrait permettre d'identifier la mutation responsable et de rechercher, au sein de cette famille, les jeunes femmes ayant hérité de la mutation.

La fréquence des femmes portant une des mutations de la forme familiale du cancer du sein est estimée à 1 sur 250. Il s'agirait d'un des caractères génétiques dominants les plus fréquents ce qui, a priori, justifierait l'application d'un dépistage dans la population générale s'il permettait de mettre en oeuvre une prévention efficace. Ceci est loin d'être le cas aujourd'hui ; la seule prévention envisageable serait de pratiquer des ovariectomies et des mastectomies bilatérales chez les femmes porteuses du gène muté comme cela se fait aux Etats-Unis. En admettant une solution technique au dépistage des mutations responsables des formes héréditaires, les formes sporadiques du cancer du sein qui sont beaucoup plus fréquentes puisqu'elles concernent environ 1 femme sur 10, ne seront pas décelées par ce type de dépistage. Ainsi, sur 250 femmes testées pour déceler 1 femme avec une forme familiale, une vingtaine de femmes non porteuses d'un gène muté auront par la suite un cancer du sein.

Des mutations constitutionnelles d'autres gènes peuvent être impliquées dans ces cancers du sein, comme les mutations du gène p53 responsable du syndrome de Li-Fraumeni associant plusieurs localisations et pouvant être responsable de sarcomes de l'enfant. La prévalence de la mutation germinale de p53 est de 0,01 % dans la population générale et de 5 à 10 % chez des sujets jeunes atteints de néoplasmes multiples. Mais toutes les familles porteuses du syndrome de Li-Fraumeni ne présentent pas une mutation germinale de p53.

Enfin, le gène de l'ataxie télangectasie, récemment identifié, pourrait aussi, à l'état hétérozygote, être un gène important de susceptibilité à divers types de cancers notamment les cancers du sein.

- LES DIAGNOSTICS PRÉSYMPTOMATIQUES DANS LES MALADIES RÉCESSIVES

-Hémochromatose

L'hémochromatose est une maladie de l'adulte à évolution lente. Elle résulte d'une anomalie du métabolisme du fer. Le dépôt de fer dans les tissus entraîne diverses manifestations cliniques graves : hépatopathies (cirrhose), diabète, atteinte cardiaque. Il existe un traitement (saignées répétées) qui permet aux patients décelés par un diagnostic clinique précoce avant l'apparition d'une cirrhose ou d'un diabète, de retrouver une espérance de vie identique à la population générale.

C'est une maladie autosomique récessive. Le gène responsable n'est pas identifié. Il devrait se situer sur le chromosome 6 car il y a une liaison très forte avec le locus HLA et en particulier avec les antigènes A3 et B14. D'autres polymorphismes de l'ADN peuvent être utilisés dans les études familiales.

Les premières études génétiques ont été faites en Bretagne, où la fréquence des hétérozygotes se situerait à environ 3 %. On pense que cette maladie génétique est très répandue mais reste souvent mal connue.

La fréquence de la maladie et la possibilité d'une attitude préventive peuvent justifier des études génétiques familiales à partir d'un sujet malade. Par contre, un dépistage dans la population générale reposant sur une analyse biochimique sérique de la surcharge ferrique, ne semble pas justifiée. En effet, en cas de résultats anormaux une confirmation diagnostique est nécessaire et nécessite une ponction biopsique du foie, acte non dénué de risque grave. De plus, il n'y a aucune évaluation d'une prévention par des saignées répétées chez des sujets asymptomatiques.

II. L'évaluation des risques génétiques pour la descendance

Cette évaluation permet d'envisager une prévention primaire ou secondaire.

1. Etudes génétiques familiales

- ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ÉQUILIBRÉES

Il peut s'agir de la présence dans une famille d'une anomalie équilibrée de la structure chromosomique, une translocation par exemple. Sa découverte chez un apparenté révèle un risque important de transmission à sa descendance de l'anomalie sous une forme déséquilibrée.

- MALADIES LIÉES AU CHROMOSOME X

Dans les maladies liées au chromosome X comme la myopathie de Duchenne ou l'hémophilie, un examen de la famille permet, grâce à un test génétique, de connaître parmi les femmes, soeurs, tantes, nièces d'un sujet atteint, celles qui sont porteuses du gène muté. Ces dernières pourront bénéficier d'un diagnostic prénatal si elles le désirent. Ce test permet également de rassurer complètement les femmes qui ont hérité du gène normal.

- MALADIES RÉSULTANT DE MUTATIONS DYNAMIQUES

Les maladies résultant de mutations dynamiques, nouvelle entité génétique, posent des problèmes diagnostiques plus complexes.

- Syndrome de l'X fragile

La fragilité du chromosome X est la première cause de retard mental héréditaire (un garçon sur 1 500, une fille sur 2 500). Il s'agit d'un allongement d'une séquence répétitive de l'ADN qui se présente d'abord comme une prémutation sans conséquence pathologique chez l'homme ou chez la femme. Lorsque cette prémutation est transmise par une femme, elle peut devenir instable et ceux de ses enfants qui ont reçu le chromosome X muté auront un retard mental.

On sait reconnaître dans une famille les sujets sains porteurs de la prémutation :

a) les femmes ont un risque d'avoir des enfants atteints ;

b) les hommes transmettront leur chromosome X avec la prémutation à toutes leurs filles, qui seront normales mais risqueront d'avoir des enfants atteints. On est dans une situation encore inédite en génétique, où l'on peut prédire chez un homme sain le risque d'avoir des petits enfants atteints et ceci sans nécessiter de tests génétiques chez ses filles parfaitement saines.

- Maladie de Huntington

Dans les familles à risque, certains sujets savent qu'ils sont porteurs de la mutation et que, s'ils la transmettent à leur enfant, celui-ci sera atteint aussi.

2. Études génétiques de larges populations à risque

Une politique de dépistage des couples à risque a pu être appliquée dans des communautés où certaines maladies monogéniques sont particulièrement fréquentes (maladie de Tay-Sachs, hémoglobinopathies). Dans ces cas, l'examen génétique se fonde sur l'analyse du produit de l'expression du gène impliqué dans la maladie, l'hémoglobine par exemple.

- Maladie de Tay-Sachs

Dans les communautés juives ashkénazes des États-Unis et surtout à New-York, une personne sur 25 à 30 est hétérozygote pour la maladie de Tay-Sachs (maladie neurodégénérative progressive avec une espérance de vie de 3 à 5 ans). Ce dépistage a été étendu aux communautés juives ashkénazes, en Israël, et il a conduit à une réduction de 90 % des naissances d'enfants atteints.

- Hémoglobinopathies

Dans les pays méditerranéens, la bêta-thalassémie, anémie méditerranéenne, est la maladie monogénique la plus fréquente, en particulier en Italie et en Grèce.

En Sardaigne, en quinze ans, l'incidence de la thalassémie est passée de 4 pour mille naissances à moins de 0,5 pour mille.

Des résultats similaires ont été observés à Chypre. Alors qu'il naissait 60 à 70 enfants thalassémiques par an, depuis 1985, il ne naît qu'un enfant atteint par an.

Pourrait-on envisager des stratégies semblables pour le dépistage des couples à risque d'autres maladies autosomiques récessives ? La plupart de ces maladies sont rares, voire exceptionnelles, et il est utopique d'envisager un quelconque dépistage dans la population générale. Le problème est différent dans le cas de la mucoviscidose.

- Mucoviscidose

Dans les populations de l'Ouest de l'Europe ou de cette origine (Amérique du Nord, Australie), la mucoviscidose est la seule maladie autosomique récessive grave et fréquente. Environ un sujet sur 25 est hétérozygote. Il s'agit d'une situation épidémiologique qui justifierait un dépistage des hétérozygotes et donc des couples à risque.

Dans la mucoviscidose, la protéine n'est pas exprimée dans les cellules qu'on pourrait prélever simplement (les cellules sanguines par exemple). On doit donc envisager une stratégie de dépistage basée sur l'analyse du gène lui-même par l'étude de l'ADN, extrait et amplifié à partir d'un minime prélèvement sanguin, de bulbes de cheveux, ou de cellules de la cavité buccale obtenues après rinçage.

Mais la mucoviscidose résulte de différentes mutations du gène. L'une est fréquente (D F508) mais il existe plus de 500 mutations rares. Comment pourrait-on envisager un dépistage des sujets hétérozygotes pour le gène muté de la mucoviscidose ?

Il existe quelques situations privilégiées où ce dépistage pourrait être envisagé. En associant la détermination de la mutation fréquente et de 5 à 8 autres mutations assez répandues dans ces populations, on pourrait dépister 90 et peut-être 95 % des hétérozygotes.

Qu'en est-il des possibilités dans la population générale française ?

L'utilisation de techniques dépistant les mutations les plus fréquemment rencontrées permettrait de déceler environ les deux tiers des couples à risque dans le Nord de la France et la moitié des couples à risque dans le Sud, du fait de la fréquence différente de la mutation D F508.

Il y aura des couples où l'un des deux conjoints est porteur d'une mutation connue et l'autre non porteur. Chez ces couples, le risque est très faible mais l'évaluation du risque dont il faut les informer reste supérieure au risque de la population générale (1/2 500).

III. Examen des gènes de susceptibilité dans des maladies graves de l'adulte

Un grand nombre de maladies humaines, en particulier les plus courantes (cancers,

diabète, maladies cardiovasculaires), ne sont pas déterminées simplement par la mutation d'un gène, mais mettent en jeu un ensemble de facteurs, génétiquement déterminés ou non, dont la combinaison se révèle défavorable. Chaque facteur pris isolément ne peut être en lui-même pathogène, d'autant qu'il peut se révéler protecteur dans un autre contexte. C'est le cas de la plupart des antigènes HLA. Par exemple, DR2 est facteur de risque pour la sclérose en plaques et plus encore pour la narcolepsie, alors qu'il est facteur protecteur pour le diabète insulino-dépendant. Il semble aussi que les haplotypes HLA DR13 aient un effet protecteur du cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le virus HPV-16, alors que d'autres haplotypes sont associés à un risque accru de cancer. On sait aussi que les sujets hétérozygotes pour la drépanocytose sont protégés contre le paludisme.

En terme de mécanisme biologique, s'il est clair que, dans une maladie monogénique, un gène muté est la cause première des troubles, dans une maladie multifactorielle, les différents facteurs de risque, génétiques ou liés à l'environnement, appartiennent à une chaîne plus ou moins longue d'événements.

Des gènes à l'organisme, il y a de nombreux niveaux d'organisation : interactions entre molécules à l'intérieur d'une cellule, entre cellules à l'intérieur d'un tissu, entre tissus à l'intérieur d'un organe, entre organes à l'intérieur de l'organisme, sans omettre les influences extérieures liées à l'environnement. Ce sont autant de maillons dans une longue chaîne de causalité. Cela signifie qu'à l'extrémité macroscopique de cette chaîne, la détermination éventuelle d'une maladie (ou plus généralement d'un " phénotype" observable) est souvent un effet indirect des éléments de cette chaîne.

Quelles retombées peut-on attendre sur le plan de la prévention, des examens génétiques dans les maladies communes ?

Ces retombées dépendront vraisemblablement du degré de connaissance du mécanisme pathogénique, lui-même variable suivant le nombre, la nature des facteurs impliqués et la complexité de leur interaction.

L'action conjointe de ces grands groupes de facteurs se retrouve en fait dans toutes les maladies. Ce qui diffère d'une maladie à l'autre c'est la part respective de chacun de ces facteurs. Toute maladie peut trouver sa place sur un diagramme (Fig. 1) tel qu'à gauche se situe le pôle "génétique G" et à droite le pôle "milieu M" . Une maladie donnée sera d'autant plus près du pôle G que la composante héréditaire y sera importante. Tout près du pôle G se placent les maladies dont la transmission suit les lois de Mendel. A l'extrémité droite du diagramme se trouvent les maladies infectieuses et le rôle de la composante héréditaire y est classiquement faible. Mais ceci est actuellement remis en question pour certaines de ces maladies telles la tuberculose, la lèpre, la bilharziose.

De même, des caractères génétiques peuvent influencer sur la réceptivité à l'infection par des virus influant sur un processus cancérigène (les papillomavirus dans le cancer du col de l'utérus). En situation intermédiaire, on trouve les maladies communes.

En admettant que l'on ait la possibilité de dépister les individus dont le risque n'est pas négligeable, ce dépistage n'aurait d'intérêt que si l'on pouvait réellement leur proposer des mesures préventives. Même si des mesures de prévention étaient possibles, elles ne pourraient s'exercer en agissant sur les facteurs génétiques eux-mêmes, mais sur des facteurs extérieurs dont on aurait alors montré l'interaction avec ces facteurs génétiques.

- Maladies cardiovasculaires

Elles représentent, avec le cancer et les maladies neurodégénératives, l'un des plus importants problèmes de santé dans le monde occidental. Deux facteurs principaux - et qui ne sont pas indépendants - sont impliqués dans la genèse des affections fréquentes, l'athérosclérose et l'hypertension artérielle, dont on connaît depuis longtemps le caractère familial.

Ces données ont orienté les recherches, d'une part, sur le métabolisme des lipides et sur la régulation de la tension artérielle, d'autre part, sur les facteurs génétiques intervenant dans ces deux domaines.

Dans le même temps, les études épidémiologiques ont montré le rôle capital des facteurs de l'environnement, en comparant en particulier l'incidence de l'infarctus du myocarde dans différentes populations du globe. Cette incidence peut varier, par exemple, d'un facteur de 1 à 8 entre Toulouse et Belfast.

Dans le domaine du métabolisme des lipides, après une première étape biochimique reposant sur les variations du taux de certains composants lipidiques du sang, on s'est orienté vers l'analyse des gènes gouvernant ces métabolismes.

Une maladie monogénique dominante, l'hypercholestérolémie familiale, a servi de modèle. La fréquence de sujets porteurs du gène muté (mutation du récepteur de la LDL, low density lipoprotein) est de 1 pour 500 dans la population générale, mais cette affection n'est responsable que de 5 % des infarctus avant soixante ans.

La recherche d'un système polygénique réglant le métabolisme des lipides a conduit à grand nombre de gènes candidats. Des études de corrélation entre le polymorphisme de ces gènes, le taux de cholestérol ou l'incidence de l'infarctus ne sont pas parvenues, malgré un intense travail, à mettre en évidence des caractéristiques génétiques suffisamment discriminantes pour être le critère d'évaluation d'un risque. On s'oriente à présent, vers une combinaison de différentes caractéristiques génétiques. Mais les progrès s'avèrent lents.

Quant au domaine du contrôle de la tension artérielle, les recherches ont été orientées vers les gènes du système rénine-angiotensine et en particulier sur les polymorphismes du gène ACE (angiotensin-converting enzyme).

Plusieurs des allèles prédisposant à l'infarctus semblent être des allèles " hyperfonctionnels" et non des déficits comme dans la plupart des maladies génétiques classiques.

Aujourd'hui, une évaluation précise du risque multigénique reste impossible à réaliser pour les maladies cardio-vasculaires multigéniques.

Il reste à évaluer les possibilités dans le cadre de l'hypercholestérolémie familiale, mais sur un plan pratique on se heurte, d'une part, au fait que les mutations du gène sont nombreuses, pratiquement une par famille (la robotisation des analyses moléculaires pourrait apporter une solution) et, d'autre part, à la grande diversité de l'expression phénotypique dans une même famille.

- Diabète

Le diabète de type I, diabète insulino-dépendant, peut se manifester dès l'adolescence. C'est une maladie auto-immune de caractère familial et un lien avec les antigènes HLA DR3 et DR4 est démontré. La fréquence de la maladie est de 0,2 à 0,3 % dans la population générale, de 5 à 10 % chez des apparentés au 1er degré, de 15 % chez des frères ou sœurs d'un sujet atteint lorsqu'ils sont HLA identiques et de 40 % chez un jumeau vrai. Le diagnostic probabiliste de risque de diabète insulino-dépendant par des tests génétiques (détermination des antigènes HLA et d'autres gènes) serait d'un intérêt limité dans la population générale et même dans les familles où un sujet est diabétique.

En revanche, on connaît maintenant des marqueurs sérologiques précoces témoignant du développement de phénomènes auto-immuns. Il s'agit de différents anticorps contre les cellules pancréatiques et des anticorps antiglutamate décarboxylase, qui peuvent être décelés quelques années avant l'apparition des premières manifestations cliniques. Les premières études évaluant ces tests montreraient une grande spécificité et une grande valeur prédictive (80 %).

On pourrait disposer dans l'avenir d'une batterie de tests sérologiques qui apporteraient, non une évaluation d'un risque comme les tests génétiques, mais une information qui serait présymptomatique dans un pourcentage élevé de cas.

Mais les mesures préventives proposées demandent une évaluation quant à leur valeur et leur innocuité.

Des composantes génétiques ont été récemment décrites dans les diabètes de type II, qui pourraient bénéficier de mesures préventives d'ordre diététique.

Le diabète de type II, diabète non insulino-dépendant de la maturité, comporte le plus souvent une composante génétique forte et se comporte même parfois comme une maladie monogénique à forte pénétrance (cas du MODY dû à une mutation du gène de la glucokinase).

Malgré l'intérêt évident d'une détection des gènes de prédisposition dans une affection qui peut souvent être améliorée par de simples mesures diététiques, la difficulté vient de la multiplicité des gènes possiblement en cause dont un petit nombre (quatre à ce jour) ont été jusqu'à présent identifiés.

- Cancers

Des caractères génétiques peuvent jouer un rôle important dans la survenue du cancer du sein, en augmentant la sensibilité à des carcinogènes environnementaux. L'ataxie télangiectasie est une maladie génétique rare, transmise selon le mode autosomique récessif. Dans la population générale, 1 à 2 % des sujets seraient hétérozygotes pour cette maladie ; ces sujets sont sensibles aux radiations ionisantes et auraient un risque élevé de cancer (multiplié par 100), en particulier de cancer du sein. On estime que 10 % des formes dites sporadiques pourraient être rattachées à cet état hétérozygote. On ne dispose pas aujourd'hui d'outils diagnostiques pour ces sujets mais le gène responsable (AT) vient d'être identifié. Ces notions devraient être précisées lorsqu'on envisagera des stratégies de prévention basées sur des examens radiographiques répétés qui pourraient avoir comme effet un accroissement du risque de cancer du sein.

- Maladies neuro-psychiatriques

Les progrès sont en général très lents. Mais la maladie d'Alzheimer pourrait être le premier exemple d'une forte association entre un caractère génétique constitutionnel et la fréquence de survenue de la maladie, ceci aussi bien dans les formes familiales que dans les formes sporadiques.

Il s'agit des variants génétiques d'un groupe de protéines, les apolipoprotéines, qui interviennent dans le métabolisme des lipoprotéines. Les différentes formes moléculaires peuvent être associées au risque de maladies résultant de perturbations dans le métabolisme de ces lipides , en particulier des maladies cardiovasculaires, mais leur valeur prédictive est faible.

Dans des formes familiales de la maladie d'Alzheimer, on a constaté que 40 % des sujets porteurs à l'état hétérozygote du variant Apo E4 et 90 % des sujets homozygotes font la maladie. Il y a aussi une nette augmentation du risque de survenue des formes sporadiques de la maladie chez les sujets hétérozygotes Apo E4 et surtout chez les sujets homozygotes.

Mais cette forme moléculaire est fréquente dans la population générale, puisqu'environ le quart de la population est hétérozygote et 2 à 3 % des individus sont homozygotes. Quelle information donner à ces sujets, en particulier, lorsque la recherche des variants des lipoprotéines a été faite dans un autre but ?

Par ailleurs, 3 ou 4 gènes de susceptibilité spécifiques de la maladie d'Alzheimer et à pénétrance forte ont été récemment identifiés.

Rapport éthique

Introduction

La génétique, science de la transmission des caractères héréditaires, créée par Gregor Mendel en 1865, a déjà une histoire tumultueuse puisqu'elle a servi dans la première moitié de ce siècle, de caution scientifique au courant eugénique très puissant dans différents pays.

C'est que son objet même la situe au coeur d'un des questionnements constitutifs de la personne humaine : d'où viens-je, qui suis-je, que vais-je transmettre à mes descendants, en quoi suis-je tout à la fois semblable aux autres personnes et différent d'elles. Cela explique que la science génétique ait eu et puisse avoir plus de répercussions individuelles, politiques et sociales qu'aucune autre science.

Aujourd'hui, les progrès de la recherche en génétique humaine permettent d'entrevoir le jour prochain où tous les gènes humains, au nombre d'environ 100 000, auront été identifiés, localisés sur les chromosomes, et où leur fonction, ou au moins leur implication dans des maladies génétiques, sera à peu près connue. Et le mythe du gène, support du programme de la vie, est tel que cela conduit à l'illusion qu'une connaissance parfaite du génome d'un individu donnerait accès à la réalité et au destin de la personne. C'est cette image à laquelle renvoie une métaphore comme celle du grand livre de la vie dont il suffirait de connaître l'alphabet et la syntaxe génétiques pour parvenir à l'essence de l'être. Or, une telle conception est scientifiquement inacceptable et éthiquement dangereuse.

Un gène correspond à un facteur de détermination biologique, dont l'expression et la signification fonctionnelle dépendent souvent de l'influence des autres gènes et de l'environnement, lui-même, imprévisible à long terme. Même si on parvenait à la connaissance de la signification de tous les gènes et de la combinatoire de leur expression, on ne connaîtrait que certaines propriétés biologiques des cellules vivantes et des organismes, et non l'univers psychique et affectif de la personne humaine. La propriété génétiquement déterminée permettant d'accéder aux capacités psychiques de l'être humain est, en effet, d'une particulière malléabilité à l'environnement et aux empreintes d'un monde spécifiquement humain et extérieur aux déterminismes génétiques, celui de la culture, des connaissances, des pratiques sociales, des valeurs, de l'histoire des sociétés humaines, elles-mêmes modulées par la personnalité propre de ceux par qui elles sont transmises, par les événements de la vie, les expériences affectives, les épreuves... La personne humaine est, par conséquent, irréductible à cet élément de son corps, le génome. Il n'empêche que même limité à la possibilité de prédire, plus ou moins exactement, plus ou moins précisément, certains aspects du destin biologique des êtres humains, susceptibilité à des maladies ou autres caractéristiques non pathologiques, le pouvoir issu de la génétique est de nature à avoir de profondes répercussions pour les individus et la société, aujourd'hui et dans le futur.

La perspective de ces répercussions personnelles et sociales appelle de toute évidence une réflexion éthique. De fait, cette réflexion a pris, en France comme dans le monde, un nouvel essor depuis plus de dix ans en même temps que se développait la génétique moléculaire. Nombreuses sont ses expressions, non seulement sous forme de questions mais aussi de directives, orientations ou parfois règles de droit concernant la connaissance du génome et ses applications. Le développement actuel rapide des tests génétiques - dont l'efficacité précédera sans doute assez longtemps celle des thérapeutiques correspondantes - invite à rassembler les résultats de ces réflexions éthiques, à les actualiser et à les préciser, notamment pour une application dans le cadre législatif que la France s'est donné en juillet

1994.

Le présent rapport commence par un bref aperçu des règles essentielles énoncées sur le sujet au plan international et en France, avec leurs références (I).

Pour classer ensuite la multiplicité des réflexions d'éthique applicables aux tests génétiques, ce rapport distingue trois domaines :

- la vie privée des personnes, incluant les questions d'identité personnelle et les relations familiales (II) ;
- la vie de la personne en société, où les questions de respect de la dignité de l'individu sont primordiales (III) ;
- la santé publique, avec ses perspectives propres, et pour lesquelles les pouvoirs publics ont une responsabilité toute particulière (IV).

Enfin, il a paru utile de fournir en annexe quelques exemples pour illustrer les questions éthiques relatives au dépistage génétique dans le cadre familial et dans la population générale.

I. Règles et références de base

En matière de génétique médicale, certaines règles d'éthique médicale commune s'appliquent. Mais, étant donné la spécificité du domaine, on s'aperçoit bientôt que des exigences particulières apparaissent, dans cette application même, par exemple à propos des principes et règles classiques de bienfaisance, d'autonomie du sujet (consentement et confidentialité), et de justice (juste répartition des risques et des bienfaits, des coûts et des avantages).

C'est ainsi que le dépistage génétique pose des questions éthiques spécifiques aux individus, aux familles, aux pouvoirs publics, aux divers acteurs de la santé et de la recherche médicale. Les réponses pourront s'appuyer sur des règles générales ou particulières déjà élaborées. Retenons ici :

a) le principe de déontologie médicale " primum non nocere" qui comporte 4 éléments :

- ne pas nuire,
- prévenir un effet nocif,
- supprimer un effet nocif,
- apporter un effet bénéfique.

b) les principes généraux des stratégies de dépistage des maladies formulés dès 1968 par l'OMS, qui se résument ainsi :

- les dépistages doivent concerner une maladie grave, fréquente dans la population testée, qui peut être décelée avant l'apparition de symptômes.
- la méthode de dépistage doit être fiable et performante et d'un coût réduit.
- une stratégie efficace de prévention doit pouvoir être proposée.

Dans le cadre des maladies génétiques, on étend ces principes généraux au dépistage de sujets porteurs sains d'un gène muté qui peuvent être informés des risques de transmission à leur descendance.

c) un ensemble de règles pour les dépistages génétiques proposé dès 1972 par le " Hasting Center aux États-Unis" , qui s'énonce ainsi :

- objectifs du programme clairement définis et réalisables et techniques de dépistage génétique d'une grande fiabilité

- absence de contraintes et consentement libre et éclairé

- accès à l'information et conseils génétiques délivrés par un personnel qualifié, dans des termes aisément compréhensibles et comportant une attitude thérapeutique

- confidentialité.

d) un rapport établi en 1983 aux Etats-Unis par la " President's Commission For the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research" qui énonce des directives pour le dépistage et le conseil en matière de maladies génétiques. Celles-ci s'ordonnent autour des principes éthiques suivants :

- confidentialité

- autonomie

- information

- bien-être

- équité

e) le rapport sur les questions éthiques du dépistage génétique publié en Grande-Bretagne en 1993 par le " Nuffield Council in Bioethics" .

f) le rapport du Comité international de bioéthique de l'UNESCO en 1995.

g) le rapport de l'Académie nationale de médecine sur le diagnostic génétique et la thérapie génique en 1995.

h) plusieurs avis du CCNE :

- avis n° 4 du 6 mai 1985 sur les registres médicaux pour études épidémiologiques et de prévention.

- avis n° 5 du 13 mai 1985 sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal.

- avis n° 17 du 15 décembre 1989 relatif à la diffusion des techniques d'identification par analyse de l'ADN, (techniques des empreintes génétiques).

- avis n° 25 du 24 juin 1991 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population. (Problèmes des " banques" de l'ADN, des " banques" de cellules et de l'informatisation des données).

- avis n° 30 du 27 janvier 1992 sur les questions éthiques posées par l'obligation de tests génétiques pour les concurrentes de jeux d'Albertville.

i) les lois n° 94-548 du 1er juillet 1994 et n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994 sur la bioéthique.

II. Orientations et règles éthiques à propos de la personne dans sa vie privée

Tout autant et même plus qu'un autre examen médical, un test génétique comporte une entrée dans l'intimité d'une personne, à savoir son intimité corporelle et les significations qu'elle y attache en rapport à son identité psychique. De plus, peuvent être révélées des fragilités quasiment " constitutives" , innées et non accidentelles, dont l'interprétation pour la représentation de soi-même ainsi que les conséquences pour sa vie présente et future ont une importance majeure. Le respect de ces réalités invite à prendre des précautions toutes particulières dans la proposition d'un test, dans l'annonce du résultat et dans la confidentialité de ce résultat.

D'autant plus qu'à cet aspect d'intimité s'ajoute l'aspect relationnel et familial des réalités génétiques : reçues des parents, elles sont transmissibles à des enfants, et partagées de diverses manières avec des frères et soeurs et avec des collatéraux ; enfin, elles pourront concerner également le conjoint avec lequel la procréation est envisagée. Le respect de ces relations familiales conduit à renforcer encore les précautions concernant l'usage des tests génétiques.

1. Les conditions de proposition de l'examen

Dans le cadre d'une médecine de prévision et de prévention, les examens des caractéristiques génétiques sont pratiqués sur des sujets en bonne santé.

Les paragraphes suivants reprennent et actualisent les règles émises précédemment par le CCNE sur les conduites à tenir vis-à-vis du sujet testé et de sa famille :

- RESPECT DE L'AUTONOMIE

Il y a lieu de respecter le droit de l'individu à prendre une décision " informée " sur la pratique d'un examen qui pourrait révéler dans son capital génétique la présence d'un gène muté ou de susceptibilité qui, quel qu'en soit le résultat, pourrait avoir un effet profond sur sa vie.

Pour ce faire, trois conditions sont essentielles :

- une liberté de choix en dehors de toute coercition.
- une compréhension complète des implications d'une telle décision qui implique une information sur la nature de l'examen, la signification des résultats, la prévention et la thérapie existantes.
- la capacité juridique de donner un consentement libre et éclairé.

Cette exigence d'autonomie s'appliquera non seulement au sujet de qui émane la première demande dans une famille à risque mais aussi à tous les autres membres de la famille, qu'ils soient potentiellement à risque ou non, et ceci sur plusieurs générations.

Lorsque l'examen exige un prélèvement biologique à l'ensemble d'une famille, comment sera faite l'information à chacun de ces sujets ? Comment persuader ceux qui sont réticents ?

Il ne saurait être envisagé que des personnes ayant connaissance ou non de l'objet de l'étude génétique, éventuellement même de la nature précise de l'affection dont est atteint leur parent, puissent être sollicitées directement par un médecin qui aurait obtenu leurs noms et adresses. Le sujet demandeur doit prendre contact lui-même avec les membres de sa famille, cette demande pouvant être délicate et exiger de longs délais. De plus, elle ne sera pas obligatoirement couronnée de succès en raison du respect dû à la liberté de choix de ceux qui sont sollicités.

- CONSENTEMENT

Conformément à la loi, toute détermination de caractère du génotype d'un individu ne doit être entreprise que s'il a spécifiquement donné son consentement. En cas d'extension des recherches à des caractéristiques dans un domaine qui est étranger à celui pour lequel l'autorisation a été donnée au moment du prélèvement, du fait des possibilités de conservation de l'ADN par exemple, un nouveau consentement doit être demandé.

Une information sur le génotype d'un individu ne peut être transmise que dans le cadre du secret médical partagé, dans un but thérapeutique et avec le consentement formel du sujet.

Les études familiales peuvent mettre en évidence la nature extraconjugale d'une filiation qui est méconnue ou cachée, mais dont la connaissance sur le plan biologique est indispensable pour l'interprétation des résultats et, éventuellement, pour leur utilisation dans un but diagnostique. Pour éviter qu'une telle révélation ne perturbe la vie familiale, la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 a prévu que " à titre exceptionnel, lorsque cette étude est entreprise à des fins médicales, le consentement de la personne peut ne pas être recueilli dans son intérêt et le respect de sa confiance" (art. 145-15 du code de la santé publique).

- INFORMATION RELATIVE AU TEST

L'information doit toujours être directe et orale et accompagnée d'un document d'explications, qui, s'il peut permettre une réflexion du sujet, ne saurait être le seul moyen d'information. L'information doit être donnée par un professionnel ayant une bonne connaissance de la génétique médicale. Il y a donc un problème de formation de ces professionnels compétents qui doivent être en nombre suffisant, d'autant plus que le temps consacré à cette information peut être long et nécessiter plusieurs réunions. Il faudrait en outre prévoir un délai de réflexion entre le moment où l'information est donnée et celui où le sujet donne son consentement à la réalisation de l'examen.

L'information du sujet sur les éventuels résultats de l'examen et leur signification fait partie de l'information préalable.

L'information devra se poursuivre après l'examen pour expliquer de nouveau les conséquences du résultat et pour pallier ses éventuelles répercussions psychologiques.

2. Annonce des résultats à l'intéressé

- DROIT DE SAVOIR ET DE NE PAS SAVOIR

La connaissance du résultat d'un test génétique peut limiter l'autonomie morale d'un sujet. Cette situation peut se présenter dans le cadre d'études familiales ou de programmes de recherche. Dans les maladies monogéniques, la connaissance du résultat pourrait modifier le comportement d'un sujet : par exemple, dans les maladies liées au sexe, la connaissance pour une femme du fait d'être conductrice de la maladie (myopathie, hémophilie...), ou dans les maladies dominantes, la connaissance du fait d'être porteur du gène muté, donc d'être atteint dans l'avenir (maladie de Huntington). Le sujet peut donc refuser de connaître les résultats.

La connaissance d'un résultat négatif peut aussi avoir des conséquences sur le sujet testé. On a pu constater un sentiment de culpabilité chez le sujet qui, dans une famille, n'a pas hérité le gène muté de la Maladie de Huntington.

Plus complexe pourra être la connaissance d'une probabilité ; c'est le cas des gènes de susceptibilité. Un sujet chez lequel est mis en évidence un gène de susceptibilité à un cancer ou à une maladie neuro-psychiatrique, sans autre possibilité que de faire des examens systématiques pour transformer, éventuellement et après combien de temps, la probabilité en certitude, se trouve-t-il dans les conditions les plus respectueuses de son autonomie ? Il y a une grande incertitude sur l'opportunité de communiquer les résultats d'un caractère du génome qui conduirait seulement à une évaluation probabiliste d'un risque d'une affection grave, sans qu'aucune conduite préventive efficace puisse être conseillée et entreprise.

- COMMUNICATION DES RÉSULTATS

Il faut que l'organisation interne du laboratoire préserve la confidentialité et le respect de la vie privée en empêchant toute diffusion d'une information sur le sujet testé et sa famille (par exemple une fausse paternité).

Les résultats doivent être communiqués par un médecin qui, par sa compétence, peut expliquer aux sujets testés la signification de ces résultats.

La commercialisation de tests génétiques par correspondance, comme il en existe des exemples à l'étranger, peut ouvrir la porte à de graves dysfonctionnements de transmission de l'information.

3. Conditions des études familiales

- CONFIDENTIALITÉ ET RESPECT DE LA VIE PRIVÉE

Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris des autres membres de la famille. Mais si le sujet refuse de révéler aux membres de sa famille l'examen génétique qu'il a subi, le médecin sera dans l'impossibilité de les prévenir d'un éventuel risque. Le droit de chaque patient à la confidentialité peut ainsi se trouver en contradiction avec les intérêts des collatéraux, qui pourraient bénéficier d'une action préventive si les résultats leur étaient communiqués.

- L'EXAMEN DES CARACTÈRES GÉNÉTIQUES CHEZ LES ENFANTS

Lorsque dans une famille on a acquis la notion d'une maladie génétique, l'examen des caractères génétiques des enfants de cette famille ne doit pas être envisagé comme une routine mais doit répondre à des situations particulières fondées sur une analyse des données médicales (nature de la maladie, date d'apparition, possibilités de prévention,...) et des données familiales.

Dans son avis n° 25 du 24 juin 1991, le CCNE a déjà insisté sur les problèmes éthiques soulevés par les examens chez un enfant. " Les parents peuvent demander l'analyse d'un génotype de leur enfant, seulement si la maladie liée à ce génotype peut se déclarer avant 18 ans ou peut bénéficier de mesures préventives instaurées avant 18 ans."

Ces restrictions doivent être respectées, en particulier dans le dépistage présymptomatique de maladies graves de l'adulte sans possibilité de prévention ou de traitement, comme la maladie de Huntington.

S'il existe des mesures préventives et si les chances d'un traitement dépendent de sa précocité, il faut que l'enfant subisse les examens nécessaires et fasse l'objet d'une surveillance en fonction des résultats. Il convient de l'informer dès qu'il sera en mesure de comprendre.

Dans quelques cas, l'examen des caractères génétiques de l'enfant conduirait à évaluer un risque pour sa future descendance : dépistage d'une anomalie équilibrée de la structure chromosomique, d'un gène muté dans les maladies liées à l'X. Il y a pour les familles un devoir d'informer l'enfant dès qu'il atteindra l'âge de procréer, qu'il sera apte à comprendre et à décider lui-même de faire ces examens.

Dans certaines circonstances, la connaissance des caractères génétiques d'un enfant peut être indispensable pour préciser le risque d'un membre de la famille pour sa descendance. C'est le cas dans des maladies liées au sexe où l'enfant atteint est décédé et où les caractères génétiques de l'enfant sain permettent d'identifier le chromosome X non porteur du gène muté.

Dans toutes les éventualités, une longue et patiente information des parents est indispensable avant d'envisager les examens. Cette décision ne peut pas uniquement reposer sur le désir de savoir des parents ou du médecin traitant.

- CONNAISSANCE DE RISQUES GÉNÉTIQUES POUR LA DESCENDANCE

A la suite d'études familiales ou d'études de population, un sujet peut avoir connaissance d'un risque pour sa descendance. Ce risque peut être dépendant seulement de la transmission d'un caractère génétique personnel (maladies liées à l'X, maladies dominantes) ou être la conséquence d'une union avec un conjoint porteur de la même caractéristique (maladies récessives).

Une information claire doit être fournie concernant ce risque, les possibilités d'un diagnostic prénatal et les graves décisions auxquelles le couple sera confronté concernant la poursuite ou l'interruption de la grossesse.

La transmission d'une génération à la suivante des informations relatives aux caractéristiques génétiques peut être nécessaire. Il faut prévoir comment conserver les données génétiques familiales pendant au moins une génération et comment transmettre cette information aux sujets à risque quand elle pourra leur être utile.

Les problèmes posés par le diagnostic prénatal ont été l'objet de l'avis n° 5 du 13 mai 1985 du CCNE et des dispositions de la loi du 29 juillet 1994.

4. Conservation et utilisation des données

- LES ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES (ADN)

Il faut veiller à ce que soient préservés les intérêts des personnes chez qui un prélèvement a été fait, notamment, en conservant les échantillons qui pourraient être ultérieurement nécessaires à la mise en oeuvre de tests diagnostiques pratiqués chez eux-mêmes ou leur famille.

La conservation des prélèvements est indispensable pour d'éventuels contrôles.

Leur utilisation pour d'autres études sur la survenue de certaines affections d'origine génétique ou infectieuse (le VIH par exemple), ne peut avoir lieu sans que les sujets aient été informés de la nature de l'étude et sur les conséquences des résultats, et que leur consentement préalable ait été donné.

Dans les dépistages néonataux, il faut envisager l'utilisation ultérieure des taches de sang recueillies sur un buvard et conservées à la suite des dépistages. Elle pourrait, notamment, être d'un grand intérêt pour le diagnostic rétrospectif de maladies génétiques ayant entraîné la mort rapide du nouveau-né.

Les recommandations éthiques énoncées précédemment doivent également être respectées lors de la constitution de collections d'échantillons biologiques dans le cadre d'un programme de recherche.

- La motivation des individus pour participer à un programme de recherche en génétique humaine est souvent le désir de hâter le progrès dans la connaissance, le diagnostic, la prévention et le traitement de maux les affectant eux-mêmes ou des membres de leur famille. Ainsi ces personnes pourraient légitimement demander que tout fût mis en oeuvre pour parvenir au but recherché grâce à l'utilisation des échantillons de leur ADN ou de leurs cellules. De ce fait, une confiscation prolongée des collections par des chercheurs ne parvenant pas à progresser de façon optimale dans la recherche ne répondrait probablement pas à l'attente des personnes d'où proviennent ces prélèvements, voire violerait un engagement implicite pris envers elles de " faire le maximum" pour parvenir à des résultats qui les intéressent au premier chef.

- Les instigateurs de la recherche pour laquelle la collection a été créée et a été objet du consentement des personnes, ont le devoir de mener cette recherche avec les moyens disponibles et dans les conditions indiquées ; ils peuvent également se prévaloir d'un droit de priorité pour utiliser la collection pour leur propre recherche.

- Dans le cas où les instigateurs de la recherche renonceraient à la mener eux-mêmes, ils devraient informer les personnes des modifications dans la conduite des recherches découlant de ce renoncement.

- Il faudrait donc établir des délais raisonnables au-delà desquels l'accès aux collections serait ouvert à d'autres équipes qu'à celle des instigateurs de la recherche, pour travailler sur le programme auquel les personnes ont consenti, que l'équipe initiale soit déjà parvenue à des résultats significatifs conduisant à des publications ou au dépôt de brevets, ou qu'elle ait échoué dans ses efforts.

- Informatisation des données individuelles

L'informatisation des données nominatives concernant les personnes qui ont fait l'objet d'un prélèvement doit être entreprise conformément aux règles du secret médical et du secret professionnel, ainsi qu'aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, complétée par la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

Les recommandations pour la tenue et l'utilisation des registres médicaux automatisés ont été définies par le CCNE dans son avis n° 4 du 6 mai 1985, ainsi que dans son avis n° 25 du 24 juin 1991.

L'ensemble de ces règles et recommandations se résument ainsi :

- droit pour la personne concernée de s'opposer au traitement automatisé des renseignements la concernant ou d'en demander la suppression du registre, si elle a un motif sérieux de le faire ;

- droit d'accès, par l'intermédiaire d'un médecin de son choix, aux renseignements enregistrés ;

- droit de rectification ;

- droit de s'opposer à la transmission des données la concernant ;

- obligation du consentement éclairé et exprès de la personne concernée, préalablement à l'automatisation des données à des fins de recherche, puisque l'on se trouve dans le cadre d'une recherche nécessitant le recueil de prélèvements biologiques identifiants ;

- interdiction à tout tiers, notamment employeur ou entreprise d'assurance, d'avoir accès aux renseignements contenus dans un registre, mais aussi de demander aux intéressés eux-mêmes la production des informations les concernant ;

- la tenue de ces registres devrait être réservée à un petit nombre de centres agréés par une autorité publique et présentant toutes les garanties nécessaires sur le plan scientifique et éthique.

III. Éléments de réflexion concernant la dignité de l'individu dans la société

Si la connaissance génétique tend à préciser des éléments constitutifs de l'identité des êtres, elle va normalement souligner la particularité de chaque individu, ainsi que la possibilité de classer des individus par groupes porteurs d'une particularité commune ou voisine. Possibilité en elle-même neutre moralement, et qui peut être mise à profit pour le bien. Cependant, elle entre en conflit avec une perspective éthique formelle mais qui est au centre de la problématique des Droits de l'Homme : l'égalité de tous en dignité.

François Jacob souligne avec force ce rapport : " Par une singulière équivoque, on cherche à confondre deux notions pourtant bien distinctes : l'identité et l'égalité. L'une réfère aux qualités physiques ou mentales des individus ; l'autre à leurs droits sociaux et juridiques. La première relève de la biologie et de l'éducation, la seconde de la morale et de la politique. L'égalité n'est pas un concept biologique... C'est bien sûr l'aspect social et politique qui est l'enjeu de ce débat, soit qu'on veuille fonder l'égalité sur l'identité, soit que, préférant l'inégalité, on veuille la justifier par la diversité. Comme si l'égalité n'avait pas été inventée précisément parce que les êtres humains ne sont pas identiques... La diversité est l'une des grandes règles du jeu biologique... Et cette diversité, cette combinatoire infinie qui rend unique chacun de nous, on ne peut la surestimer. C'est elle qui fait la richesse de l'espèce et lui donne ses potentialités."

La question éthique de la sélection et de la discrimination est donc centrale dans notre société.

A propos des tests génétiques, elle se redouble de deux manières :

- la discrimination négative (ou stigmatisation), à partir d'un caractère ou d'une susceptibilité de morbidité. Le désavantage physique se redoublerait d'une discrimination sociale. Toute la question du normal et du pathologique, dans leurs composantes sociales, se soulève ici. François Gros souligne : " Il faut prendre garde que ne s'instaure un glissement progressif entre la notion de trait héréditaire à incidence morbide ou vitale, et celle de trait héréditaire non conforme à la norme."

- la discrimination anticipatoire ou prospective, pratiquée en considération d'un avenir non réalisé, et même seulement aléatoire, mais que sa simple annonce rend dès à présent nocif.

Voilà pourquoi la prévention, humainement raisonnable et utile en elle-même, prend, dans l'espace de la vie sociale, une toute autre couleur. Les utilisations différentes, dans la langue française, des termes " prévention" , " préventif" , " prévenu" sont significatives. Comme l'explique Emmanuel Maheu : " Prévention, le mot sonne avec familiarité, comme une évidence. Le sens ne fait pas de doute : on vous veut du bien. Il s'agit d'un label positif, et pour tout dire réconfortant. L'intention ne peut être que bonne. Elle s'affiche partout" .

être prévenu, c'est être averti et, l'adage populaire l'affirme nettement, " un homme averti en vaut deux" . Comment refuser ce prompt renfort de soi ?

" Quoique..." , dirait Devos. être prévenu, dans le jargon judiciaire, au demeurant bien éloigné du discours médical, c'est être accusé, inculpé pour un délit ou un crime. Sur un plan plus personnel, avoir des préventions à l'égard de quelqu'un a pour synonymes la défiance, le parti pris. Enfin, ce n'est pas si positif que cela. Bien que à l'inverse, l'on puisse être prévenant, plein d'une prévention chaleureuse ou amicale. Rien qu'à explorer le terme, on est frappé par la multiplicité des possibilités qu'il indique.

S'agit-il seulement d'une sémantique abstraite et quelque peu contemplative ? Il est d'usage de dire que les mots ont un sens. Et nous en découvrons ici plusieurs, en y regardant de plus près. Le terme n'est pas monolithique. C'est qu'effectivement le concept de prévention ne se laisse pas saisir aisément.

Il faut en outre être d'autant plus attentif à la discrimination possible que les examens des caractéristiques génétiques peuvent être utilisés à des fins qui ne sont ni médicales ni scientifiques. L'histoire l'a appris à notre société. Mais certaines réalités sociales actuelles posent avec acuité la question : les assurances et l'emploi.

1. Éléments de réflexion sur l'utilisation des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales ou scientifiques

L'importance de l'autonomie et du consentement du sujet ainsi que l'obligation de respecter

la confidentialité des résultats et la protection des données individuelles, ont été soulignées dans la partie de ce rapport énonçant les règles éthiques relatives à l'utilisation des tests génétiques à des fins médicales ou de recherche.

Un risque de dérive éthiquement discutable de l'utilisation des tests est également à signaler : l'inflation mercantile de l'offre de test jouant sur le rêve humain de sécurité absolue. Au delà des caractéristiques relatives à des pathologies graves, la connaissance par chacun de la multiplicité des " défauts" qui l'affectent, pourrait devenir une entrave à la liberté de l'individu : " Combien d'entre nous se sentiront vraiment en bonne santé quand nous serons testés pour tout" (Lord Kennet, mai 1994).

Cela amène à se poser la question, difficile, de la destinée et de la liberté confrontées à la connaissance des prédispositions génétiques.

D'un côté, l'ignorance est rarement facteur de liberté, et la connaissance de sa susceptibilité à des affections évitables rend l'individu responsable d'en tirer les conséquences. Il est après tout admis par tous que c'est en assumant son destin que l'on peut exercer au mieux sa réelle liberté, qui ne serait sans cela que velléité. Il n'empêche que l'on ne peut manquer de s'interroger sur la signification réelle de l'exercice de sa liberté par une personne à laquelle ses prédispositions génétiques ne laisse que le choix entre une existence parfois terriblement contrainte ou des mutilations à visée préventive, et le risque d'une maladie incurable. Une autre dimension individuelle du destin génétique dévoilé est qu'il équivaut parfois, en cas de transmission d'une maladie grave, à une malédiction sur le lignage, les parents étant coupables d'avoir transmis le mauvais gène à leurs enfants, à leur tour, atteints par le sentiment de culpabilité de pouvoir le transmettre à leur descendance.

2. Eléments de réflexion sur l'utilisation des examens des caractéristiques génétiques à des fins autres que médicales ou scientifiques

L'utilisation à des fins autres que médicales ou scientifiques, des informations obtenues par les examens des caractéristiques génétiques, soulève de nombreux problèmes éthiques qui ont été signalés dans différents rapports français et étrangers ainsi que dans les textes adoptés par le Conseil de l'Europe et le Parlement européen, dans le domaine de la génétique(2).

Les échantillons biologiques pourraient être détournés de leur finalité médicale et être utilisés pour rechercher d'autres caractères génétiques, comme la détermination des empreintes dans le domaine judiciaire, ou pour mettre en évidence des caractères liés à des comportements (violence, criminalité, toxicomanies ...), ou encore des caractères particulièrement fréquents dans des groupes ethniques et qui seraient disponibles dans des situations de conflits dans des systèmes autoritaires.

Un risque plus immédiat est celui d'une discrimination découlant d'une sélection de la population sur des critères génétiques dans le domaine de l'assurance et de l'emploi. Une telle utilisation des caractéristiques génétiques préfigurerait un bouleversement des fondements de notre société qui reposent sur les principes d'égalité et de solidarité.

Le CCNE dans son avis du 24 juin 1991 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, familiales et de population, avait préconisé que soit interdit à tout tiers, notamment employeur ou entreprise d'assurances, d'avoir accès aux renseignements contenus dans une banque d'ADN et aussi de demander aux intéressés eux-mêmes la production de ces renseignements. Les lois du 29 juillet 1994 sur la bioéthique (lois n° 94-653 relative au respect du corps humain et n° 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal), reprennent cette interdiction. Elles stipulent en effet que " l'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique" (art. 16-10 du code civil et art. L. 145-15 du code de la santé publique). " Le fait de détourner de leurs finalités médicales ou de recherche scientifique, les informations recueillies sur une personne au moyen de l'étude de ses

caractéristiques génétiques est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende" (art. 226-26 du code pénal).

Avant de voir la portée de cette interdiction dans le domaine de l'emploi et de l'assurance, il convient de souligner que la loi doit être réexaminée dans un délai de 5 ans et qu'il faut donc être attentif aux décisions qui seront prises dans ce domaine par les pays étrangers et plus particulièrement par ceux qui font partie de l'Union européenne(3). La liberté de prestation des services en assurance permettant à tout assuré de choisir librement son assureur dans le cadre de l'Union européenne, les assurances françaises pourraient être amenées à demander un assouplissement de la loi, si elles devaient être soumises à des règles plus strictes que leurs concurrentes européennes.

- UTILISATION DES EXAMENS GÉNÉTIQUES DANS LE DOMAINE DE L'EMPLOI

L'utilisation des examens génétiques de prédisposition ou présymptomatiques pourrait intéresser les employeurs pour sélectionner les candidats à un emploi ou pour gérer le déroulement de la carrière des salariés. En éliminant les personnes ayant un risque de développer une maladie, ils pourraient espérer réduire les coûts liés à l'absentéisme et à une baisse de productivité et assurer une meilleure rentabilité des actions de formation ou des promotions. Ces tests ne seraient qu'un moyen de sélection de plus mis à la disposition des employeurs. Certes, une telle utilisation aurait pour effet d'exclure du marché du travail une partie de la population sur des critères qui risqueraient souvent d'être non pertinents parce que fondés sur une interprétation erronée des résultats ou sur des préjugés ou malentendus ou encore sur des examens non fiables. Mais le fait que l'efficacité des tests génétiques pour prévoir la productivité des salariés soit douteuse, ne saurait en lui-même écarter le risque de leur utilisation par les employeurs qui usent parfois dans ce but, de méthodes encore plus incertaines.

Cependant, si l'intérêt des employeurs peut se concevoir, il se heurte au droit fondamental des travailleurs à la non discrimination en raison de leur état de santé et à la protection de leur vie privée. Ces droits, que viennent de renforcer les lois sur la bioéthique, sont proclamés par plusieurs textes figurant dans le code du travail et le code pénal.

L'employeur ne peut en effet demander au candidat à un emploi ou à un salarié, que des informations ayant un lien direct et nécessaire avec l'emploi proposé ou avec l'évaluation des aptitudes professionnelles (art. L.126-6 du code du travail). Peu de tests génétiques, si leur utilisation était licite, rempliraient cette condition. Il est à noter cependant, que cette mesure qui a été introduite par la loi du 31/12/1992 sur les " Dispositions relatives au recrutement et aux libertés individuelles" , risque d'être peu dissuasive, car elle n'est assortie d'aucune sanction.

Depuis la loi du 12/7/1990 relative aux " discriminations en raison de l'état de santé ou du handicap" , toute distinction opérée entre les personnes physiques en raison de leur état de santé constitue un délit (art. 225-1 du code pénal). Une telle discrimination est punie de deux ans d'emprisonnement et de 200.000 F d'amende, quand elle s'exerce à l'occasion d'une offre d'emploi ou qu'elle consiste à refuser d'embaucher ou à licencier une personne (art. 225-2 du code pénal). De plus, un licenciement intervenu en raison de l'état de santé de la personne est nul (art. L.122-45 du code du travail).

La prohibition de la discrimination en raison de l'état de santé, ne concerne pas uniquement les personnes atteintes d'une maladie, mais également celles qui risquent d'être atteintes. En effet, la loi du 12/7/1990 a été votée pour protéger les personnes malades du sida et également celles qui sont porteuses du virus sans avoir encore développé la maladie. Une discrimination fondée sur les résultats d'un test génétique présymptomatique ou probabiliste serait donc illicite.

Cependant, la loi prévoit une exception : l'infraction n'est pas constituée lorsqu'un refus d'embauche ou un licenciement est fondé sur l'inaptitude médicalement constatée dans le

cadre de la médecine du travail. Dans quelle mesure les lois du 29/7/1994 sur la bioéthique autorisent-elles l'utilisation des tests génétiques pour vérifier cette aptitude médicale ?

L'employeur a une obligation générale de prendre les mesures nécessaires pour protéger la santé des travailleurs et assurer leur sécurité ainsi que celle des tiers. Mais il ne lui appartient pas de rechercher à ce titre, des informations sur l'état de santé d'un candidat à un emploi ou d'un salarié. Il ne peut donc pas leur demander de se soumettre à des tests, même si ceux-ci ont pour but de prévenir des maladies, ce qui constituerait pourtant bien une finalité médicale.

Les répercussions éventuelles d'une prédisposition génétique à une maladie ou d'un diagnostic présymptomatique ne peuvent s'apprécier que dans le cadre de l'aptitude médicale à un emploi qui relève du seul médecin du travail. Mais cette aptitude qui doit obligatoirement être vérifiée par un examen médical avant l'embauchage et par des examens ultérieurs périodiques, doit être évaluée au moment de l'examen et non en fonction de risques futurs.

L'utilisation de tests de diagnostic présymptomatique ou probabiliste ne devrait donc, en principe, pas être autorisée. En effet, tant que la maladie n'est pas déclarée, il n'y a pas d'aptitude au travail et une décision fondée sur un tel diagnostic serait de nature discriminatoire.

Cependant dans certains cas, lorsque la probabilité d'une maladie liée à la fois à une prédisposition génétique et à l'environnement du travail est très grande alors qu'elle ne l'est pas pour les autres travailleurs, et que cette maladie présente pour lui un danger sérieux sans qu'il soit possible de le réduire ou de le supprimer en modifiant l'environnement, il peut être admissible que le médecin du travail prescrive des tests génétiques permettant de déceler cette susceptibilité. La loi l'autorise en effet à prescrire des examens complémentaires nécessaires au dépistage des affections comportant une contre-indication au poste de travail.

La prescription de tels examens ne pourrait bien évidemment se faire que dans les conditions prévues par la loi : après le consentement par écrit du salarié ou du candidat et en respectant la confidentialité des résultats auxquels l'employeur ne pourrait en aucun cas avoir accès.

L'intéressé devrait toujours être informé de la nature et de l'objet du test ainsi que des conséquences que son résultat peut avoir sur l'aptitude à garder ou à obtenir le poste en question. Cependant, son droit de ne pas connaître le résultat pourrait difficilement être respecté, s'il devait être déclaré inapte.

Les cas où l'examen des caractéristiques génétiques peut être utile pour prévenir une maladie professionnelle sont rares dans l'état actuel des connaissances. L'utilisation des tests génétiques dans le cadre de la médecine du travail devrait donc être exceptionnelle et strictement réservée à des cas limitativement énumérés, pour lesquels le risque est suffisamment bien établi et les tests disponibles suffisamment fiables et pertinents. En aucun cas, un tel dépistage ne devrait être systématique et son utilisation ne devrait jamais avoir comme conséquence de réduire la prévention des risques professionnels en privilégiant l'élimination des salariés les plus exposés génétiquement plutôt que l'aménagement de l'environnement du travail. Une véritable garantie dans ce domaine, ne pourrait être obtenue que par une modification du statut des médecins du travail qui actuellement sont salariés de l'entreprise. Tant qu'un statut assurant leur autonomie n'aura pas été organisé, leur rôle restera très ambigu.(4)

Les lois sur la bioéthique interdisent clairement aux employeurs d'avoir directement accès aux tests de dépistage génétique, mais on ne peut exclure, dans le contexte économique actuel, le risque de pression qu'ils pourraient exercer auprès des candidats à un emploi pour obtenir les informations génétiques les concernant. On ne peut exclure non plus, la tentation que pourraient avoir ces mêmes candidats de présenter spontanément ces

informations, si elles leurs étaient favorables. S'il semble difficile de supprimer totalement ce risque, il pourrait être réduit par la stricte limitation des conditions de prescription des examens.

- UTILISATION DES EXAMENS GÉNÉTIQUES DANS LE DOMAINE DE L'ASSURANCE

Les lois de 1994 sur la bioéthique excluent toute utilisation par les assurances, des tests génétiques. Cependant cette interdiction peut être remise en cause lors du nouvel examen de la loi qui doit intervenir avant juillet 1999 après évaluation de son application par l'Office parlementaire d'évaluation. A cette date prendra également fin, le moratoire adopté par la Société française des sociétés d'assurances pendant lequel les assureurs s'engagent à ne pas recourir aux informations obtenues par des examens génétiques. Il importe donc de développer une réflexion exploratoire attentive sur les objections susceptibles d'être alors opposées aux mesures interdisant que ces informations soient utilisées à de telles fins et sur les raisons de les maintenir.

Les examens génétiques intéressent les domaines de l'assurance où l'évaluation du risque nécessite des informations sur l'état de santé de l'assuré, c'est-à-dire l'assurance vie et l'assurance santé. Théoriquement, cette dernière ne devrait pas être affectée par les développements de la " médecine prédictive" , puisqu'elle est en France obligatoire et repose entièrement sur la solidarité. Pourtant, ce sont les régimes publics de protection sociale dont il faut craindre le plus la déstabilisation, voire la désintégration. Les principes sur lesquels ils reposent sont, en effet, déjà fortement ébranlés par l'exclusion de fait, d'un nombre de plus en plus grand d'individus, qui, pour des motifs économiques ne peuvent accéder à la protection sociale. Ce phénomène pourrait être accentué par le développement des tests de prédispositions génétiques, qui, en montrant que les individus ne sont pas identiques devant la santé, pourrait saper leurs bases solidaires fondées en grande partie sur l'ignorance dans laquelle ils se trouvent face à leur propre destin.

La question se pose différemment pour les systèmes d'assurance privée puisqu'ils reposent déjà sur une sélection des risques.

En effet, actuellement l'assureur est parfaitement en droit de solliciter des renseignements médicaux pour évaluer les risques qu'il prend en charge. La loi du 12/7/1990 qui sanctionne pénalement la discrimination fondée sur l'état de santé, ne s'applique pas lorsqu'une telle discrimination s'exerce dans le cadre des opérations d'assurance. L'assureur peut ainsi demander au futur assuré de se soumettre à un examen médical complet. Ce dernier doit en général remplir un questionnaire qui comprend souvent des questions qui renvoient indirectement à des caractéristiques génétiques : antécédents familiaux, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, surcharge pondérale...

Les réponses données engagent la responsabilité de l'assuré. Le contrat d'assurance volontaire est en effet un contrat fondé sur la bonne foi, car c'est à partir de ces déclarations de santé que l'assureur va évaluer le risque couvert. Toute omission, erreur ou fausse déclaration conduit à la déchéance de la garantie. La sélection médicale permet de répartir les assurés dans des groupes homogènes où, selon le principe de la mutualité, le grand nombre des assurés paie pour une minorité de malchanceux. A ce principe a pu être apportée en pratique cette restriction discutable que les " bons risques" ne sont pas tenus de payer pour les " mauvais risques" , l'équité étant distinguée de l'égalité. Ainsi les risques aggravés forment-ils dans la pratique des systèmes privés d'assurance-vie et d'assurance-maladie un groupe à part dont les primes sont majorées ou les garanties diminuées. Les assureurs sont aussi amenés à refuser de couvrir les risques aggravés. A l'inverse, les systèmes d'assurance sociale ou mutuelle sont fondés sur les principes d'égalité et de solidarité, l'ensemble des assurés prenant en charge le surcoût lié aux " mauvais risques" . Cependant, même dans les pays où, comme en France, la population bénéficie largement de ces systèmes, les contraintes économiques et la logique libérale font peser de lourdes menaces sur leur pérennité, et conduisent au développement du recours à l'assurance privée.

Dans le double contexte du rapide essor des tests génétiques et du dynamisme des logiques libérales, il paraît fort peu vraisemblable que les systèmes assurantiels privés, déjà demandeurs de renseignements familiaux pour évaluer au plus juste le risque à assurer, soient d'eux-mêmes enclins à renoncer à prendre en compte ou à réclamer les informations beaucoup plus précises et étendues que la génétique nous permet désormais d'obtenir. Or, aller dans cette voie serait franchir un pas d'une extrême gravité vers la mise en cause des principes fondamentaux d'égalité en droits et de solidarité entre tous les êtres humains. Il s'agit là de l'essentiel : s'il peut être tenu pour admissible, sur des points secondaires (" petit risque"), de s'accommoder des lois du marché pour une population à niveau de vie convenable, il ne l'est plus de pousser vers ce régime d'assurance non socialisé le " gros risque" , sous prétexte qu'il serait désormais génétiquement décelable et évaluable. Comme d'autres instances de réflexion sur ce problème, le Comité consultatif national d'éthique estime nécessaire de maintenir l'actuelle interdiction légale en France de faire un tel usage des tests génétiques. L'esprit même des Droits de l'Homme est ici en jeu.

La loi interdit clairement à l'assureur de demander à l'assuré de se soumettre à un test génétique, mais peut-il demander à l'assuré de lui faire connaître les résultats d'un examen qu'il aurait subi pour des raisons médicales ou de recherche ? L'élément déterminant du contrat d'assurance étant l'échange loyal d'informations, la connaissance par le seul assuré, d'un risque génétique, pourrait en effet avoir pour conséquence de déséquilibrer la relation contractuelle au détriment de l'assureur et des autres assurés. Mais la loi qui sanctionne le détournement des informations génétiques recueillies à des fins médicales ou de recherche, semble interdire à l'assureur de faire une telle demande. Les sociétés d'assurance se sont elles-mêmes engagées dans le même sens pendant la durée d'un moratoire de 5 ans.

Cette interdiction absolue qui peut aboutir à une asymétrie de l'information, se justifie par les risques qu'une utilisation des examens par les assurances feraient courir pour la protection de la vie privée des individus directement concernés et également de leur famille. Elle se justifie également par la menace qu'elle ferait courir sur le maintien du système de mutualisation. Cette menace dépend beaucoup de la manière dont vont être utilisés les examens dans le domaine médical. S'ils continuent à être utilisés uniquement dans les familles à risque, comme c'est le cas actuellement, ils ne toucheront qu'une faible proportion d'assurés et n'auront probablement pas d'influence sur les mécanismes de l'assurance.

Si les examens sont utilisés dans le cadre de dépistage génétique de l'ensemble de la population, ils offriront une possibilité de plus en plus grande de différencier les catégories d'assurés qui deviendront progressivement gestionnaires de leur risque individuel au détriment du système de mutualisation. Cependant la multiplication des tests aboutira probablement à un rééquilibrage de la répartition des risques génétiques dans l'ensemble de la population, d'autant plus que certains facteurs prédisposant à une maladie peuvent être protecteurs pour une autre affection. Mais même si les facteurs génétiques ne sont pas des critères parfaitement pertinents pour évaluer les risques, l'engouement actuel évident pour l'approche génétique des problèmes de santé, fait qu'ils risquent d'être surévalués par rapport à d'autres critères plus difficiles à quantifier scientifiquement, comme ceux qui ont trait aux comportements ou à l'environnement. L'utilisation des informations génétiques peut d'ailleurs être le fait des assurés eux-mêmes, si elle leur est favorable pour obtenir un contrat avantageux. Comme en matière d'emploi, il semble difficile, par la seule voie législative, d'empêcher un assuré de dire tout ce qu'il sait de lui lorsqu'il peut en tirer bénéfice.

En réalité, que ce soit dans le domaine des assurances ou celui de l'emploi, tous les mécanismes économiques de nos sociétés " libérales" conduisent, tôt ou tard, à une utilisation large de l'information génétique. Il semble qu'à long terme, seule une discussion par la société de la place que doit jouer la solidarité dans l'organisation collective, est de nature à prévenir les graves effets prévisibles de l'irruption d'un nombre toujours croissant de tests génétiques dans les procédures de la vie sociale.

IV. Éléments de réflexion sur la responsabilité de la société vis-à-vis des individus

La connaissance génétique par utilisation de tests ouvre un nouveau chapitre dans le domaine de la santé publique et des responsabilités des pouvoirs publics à cet égard. Les chapitres précédents de ce rapport l'ont déjà montré sur plusieurs points.

L'organisation à l'échelle sociale de l'utilisation des tests va poser à la société, dans ses différents rôles organisationnels, publics ou privés, d'importantes questions éthiques qui ont essentiellement trait à l'évaluation et à l'information.

Il faudra établir des règles pour le transfert technologique des tests génétiques au domaine de la santé publique et aux utilisateurs de l'information génétique en prenant en compte ces questions. Avant tout, l'égalité dans les possibilités d'accès à ces examens doit être assurée dans le cadre d'un système de protection sociale.

1. Évaluation

- ÉVALUATION DES TESTS GÉNÉTIQUES

Les conditions de rigueur et de fiabilité qu'il faut établir pour l'application de ces examens seront l'objet des décrets d'application prévus par l'article 1 de la loi du 4 février 1995 " portant diverses dispositions sociales" .

L'évaluation des tests génétiques qui repose sur leur fiabilité, leur spécificité et leur sensibilité, répond aux règles habituelles des examens de biologie.

La diversité et la technicité des examens génétiques demande une spécialisation des laboratoires, condition indispensable pour une constance dans la qualité technique des résultats et leur interprétation.

Il est indispensable de mettre rapidement en place des procédures d'agrément et de contrôle de qualité.

- ÉVALUATION DE L'APPLICATION ÉTENDUE DE CES TESTS

Lorsqu'il s'agit d'examens destinés à être effectués sur un grand nombre de sujets, des études pilotes préalables de faisabilité et de fiabilité sont indispensables. Il faudra analyser avec discernement leurs résultats car une étude pilote se réalise dans des conditions privilégiées (qualité et motivation des équipes et, souvent, des sujets participants) qui ne seront pas celles d'une application en routine d'un test.

Cette évaluation pose des problèmes :

- quelle est la valeur prédictive de ces tests et sur quels critères l'apprécier ?

- quelle est la valeur des mesures préventives et curatives qui vont être recommandées à la population sélectionnée par les tests génétiques ?

Valeur prédictive des tests

L'évaluation de la valeur prédictive des tests est fondée sur deux notions :

a) la valeur prédictive positive pour l'individu testé : c'est la proportion de sujets atteints parmi les personnes dont le test est positif.

- elle peut être très grande, lorsqu'il s'agit du diagnostic présymptomatique d'une maladie monogénique dominante comme la maladie de Huntington.

- elle peut être faible, comme c'est le cas actuellement des tests génétiques de prédisposition à l'infarctus du myocarde.

- elle peut être d'une évaluation difficile, du fait de la coexistence de formes héréditaires décelées par le test génétique et de formes sporadiques plus nombreuses comme dans le cas du cancer du sein.

b) la prévalence des sujets porteurs du gène de susceptibilité, c'est-à-dire la fraction de la population générale qui sera à risque et qui pourrait bénéficier de mesures préventives lorsque le facteur génétique de risque est reconnu, ceci soit pour l'individu lui-même, soit pour sa descendance.

Dans quelques cas, même avec une faible prévalence dans la population, la valeur prédictive positive du test et la valeur de la prévention justifient le dépistage ; c'est le cas de la phénylcétonurie. A l'inverse, faudra-t-il sélectionner sur des tests probabilistes un groupe de sujets à risque accru pour une maladie fréquente, alors qu'une conduite préventive générale peut diminuer fortement le risque de cette maladie. Ce serait le cas, par exemple, de l'infarctus du myocarde, où une stratégie incitative de prévention à l'ensemble de la population, préviendra plus d'affections qu'une stratégie centrée sur un groupe à risque.

Cette tension entre le bénéfice pour l'individu ou pour la population, sera l'aspect le plus délicat pour le choix d'une politique de santé.

Évaluation des méthodes préventives et curatives

L'évaluation des méthodes préventives appliquées à des populations sélectionnées par des tests génétiques de susceptibilité, sera particulièrement difficile dans le domaine des maladies multifactorielles. Mais cette évaluation est indispensable, même si elle demande une surveillance sur de nombreuses années.

L'exemple des difficultés de l'évaluation de l'intérêt de la mammographie dans le dépistage systématique du cancer du sein à son début, montre toute la difficulté de ces évaluations.

- LES CRITÈRES DE L'ÉVALUATION

L'évaluation ne doit pas être seulement fondée sur des critères médicaux comme la survenue de la maladie, sa gravité, la durée de vie après le diagnostic..., données qui sont quantifiables mais demandent une longue et rigoureuse évaluation. Il faudra aussi tenir compte des effets néfastes à long terme. C'est une question qui se pose, par exemple, pour les traitements immunodépresseurs en vue de prévenir le diabète de type I.

Il faut aussi tenir compte de différents aspects de la qualité de la vie, beaucoup plus difficile à évaluer :

- qualité de la vie lors du dépistage génétique et conséquences de la connaissance du résultat sur le comportement personnel (anxiété, stigmatisation) et sur la vie familiale et professionnelle (projet de procréation, études, carrière)

- qualité de vie liée aux contraintes d'une prévention : diagnostic prénatal et interruption de grossesse comme seule " solution" pour les maladies monogéniques, poids physique et psychique de l'observance des mesures préventives pour les maladies multifactorielles.

- EVALUATION DES COMPORTEMENTS VIS À VIS DES DÉPISTAGES ET DES PRÉVENTIONS

Un programme de dépistage génétique et de prévention ne pourra être efficace que si le protocole envisagé est accepté par la population à laquelle il est destiné et par le corps médical.

Au niveau de la population

La perception du risque de survenue d'une maladie grave est très variable selon les individus et les groupes. Elle dépend de nombreux éléments : fréquence générale de la maladie, cas connus dans la famille ou dans l'entourage, caractères de l'expression clinique de la maladie permettant de reconnaître les sujets atteints (par exemple trisomie 21, myopathie...), médiatisation de certaines maladies grâce à des associations actives.

A l'inverse, certaines affections, même fréquentes, restent mal connues pour diverses raisons : pas d'expression phénotypique caractéristique (mucoviscidose), secret des familles traumatisées (c'est souvent le cas du retard mental, par exemple, le syndrome de l'X fragile).

Le comportement vis-à-vis des pratiques de prévention pourra bénéficier des études déjà réalisées. Ainsi, les études réalisées dans le cadre du diagnostic prénatal de maladies génétiques graves, montrent une forte acceptation du diagnostic et de l'éventualité d'une interruption de la grossesse.

En ce qui concerne les maladies multifactorielles et en particulier les cancers, on dispose déjà d'études sur la participation aux dépistages du cancer du col de l'utérus et du cancer du sein qui montrent les difficultés de ces pratiques.

L'acceptabilité d'un protocole de dépistage est déterminante pour l'issue de l'action. Le taux de participation et la proportion des sujets qui se soumettront au protocole dans son intégralité (taux de compliance) sont déterminants. Les expériences acquises dans le dépistage du cancer du sein montrent qu'un taux de 60 % doit être requis pour que les bénéfices de l'action soient acceptables sur un plan collectif.

Dans le corps médical

La participation de l'ensemble du corps médical est indispensable pour l'efficacité d'une politique de dépistage et de prévention. Mais la prévention a une implication sociale qui change les rapports du médecin et du patient.

Outre les connaissances du praticien concernant la valeur de ces méthodes et son analyse personnelle, plusieurs éléments peuvent influencer sur son comportement :

- la crainte de la mise en jeu de sa responsabilité s'il n'informe pas ses patients.
- la difficulté de l'information des familles. Le praticien se trouve face à une situation complexe : d'une part, le devoir de respecter le secret médical et de ne pas informer directement des membres de la famille d'un risque décelé chez un de ses patients qui refuse de les prévenir et d'autre part, l'éventualité d'une plainte des membres de la famille vis-à-vis du praticien qui ne les a pas informés du risque et qui vivent un drame médical qu'ils auraient pu prévenir s'ils avaient été informés en temps utile.
- l'intérêt financier.

Les réactions du corps médical vis à vis des indications des mammographies dans le dépistage du cancer du sein illustre ces comportements. Différentes études ont conduit à ne pas recommander de mammographies avant l'âge de 50 ans du fait de l'absence de bénéfice de ce dépistage pour les femmes de 40 à 50 ans. Malgré ces recommandations, on a constaté (en Suède et en Caroline du Nord) que les praticiens continuent à recommander individuellement ces mammographies en dehors des programmes de santé.

- L'ÉVALUATION DU COÛT

Il est souvent dit que la prévention coûte moins cher que les soins et qu'il en résultera des économies pour le budget de la santé.

De même, on peut lire dans des articles scientifiques sur des tests génétiques, que la généralisation de ces tests permettra d'abaisser très fortement le prix de revient de chaque test. En fait, le test lui-même ne représente qu'une faible partie du coût.

Dans l'évaluation des coûts, il faut envisager le coût des différentes étapes de la prévision et de la prévention, intégrer les ressources mobilisées pour organiser l'action et les coûts indirects comme la perte des revenus induite par l'absentéisme.

a) Le coût du dépistage génétique lui-même avec toutes ses composantes :

- les prélèvements, leur acheminement, le test lui-même, le stockage des prélèvements et des données, les contrôles de qualité.

- l'information avant le test, la communication des résultats par un personnel qualifié, les explications diverses, notamment les réponses aux questions par téléphone, le secrétariat...

Dans le cas du conseil génétique (pour des maladies génétiques), on a calculé que le temps moyen d'un personnel compétent, consacré à chaque sujet, est de une à deux heures. Dans certaines situations, comme la maladie de Huntington, ce temps sera encore beaucoup plus long.

Les études sur des dépistages des hétérozygotes de mucoviscidose dans la population insistent sur le coût relativement faible de ces tests dès qu'ils sont pratiqués en série. Mais l'on n'envisage pas les conditions et le coût de l'information qu'il faudra fournir individuellement aux sujets au moment des résultats. Aux Etats-Unis, on estime que si une telle politique était généralisée, l'information aux parents saturerait complètement les possibilités des services de génétique et le coût pour dépister un foetus atteint, atteindrait 300 000 dollars.

b) Le coût de la prévention chez les sujets sélectionnés par un test de susceptibilité.

Cette prévention va souvent comporter une deuxième étape de sélection de sujets à risque par des examens répétés (mammographies, coloscopies, recherche de sang dans les selles...), qui, eux aussi, ont un coût.

c) Le coût, défini en terme de répercussion, des contraintes de la prévision et de la prévention sur la vie des personnes impliquées dans les dépistages.

Toutes ces évaluations vont influencer sur une politique de santé où seront en conflit l'intérêt de l'individu et le souci de la société de faire face au coût de cette politique au bénéfice du plus grand nombre d'individus.

Il apparaît qu'en termes d'économie de la santé, l'intérêt pour la collectivité de prendre en charge de tels diagnostics doit être justement apprécié par rapport à d'autres chefs de dépenses.

Dans la mesure où s'imposent des choix qui optimisent les dépenses et hiérarchisent les objectifs, le politique doit prendre une attitude non équivoque sur la place qu'il donne au diagnostic génétique.

En l'état actuel et sous réserve de la non-limitation de la recherche et de l'ouverture du droit au test sous contrôle médical motivé, il ne paraît pas que cette place doive être prépondérante par rapport à d'autres coûts, soit que la fiabilité du test soit discutable, soit qu'il n'existe pas de traitement, soit que la pathologie ne soit pas à relier systématiquement et de façon univoque au gène.

Autant il paraît nécessaire d'améliorer la prise en charge collective de la médecine réellement préventive, autant il serait hasardeux en raison d'un coût non calculable et d'une efficacité non connue de couvrir la prédisposition génétique par les mesures dites préventives.

2. L'information

La responsabilité de la société dans ce domaine se situe à différents niveaux : l'information médicale donnée aux sujets concernés, l'information pédagogique, l'information du public.

- L'INFORMATION MÉDICALE INDIVIDUELLE

La formation du personnel médical compétent

Le caractère récent des progrès de la génétique humaine en général et particulièrement ceux de la génétique moléculaire, font que la majorité des praticiens n'ont pas eu un enseignement dans ces domaines au cours de leur cursus universitaire.

Le caractère parfois ésotérique du langage des biologistes moléculaires avec un jargon à base de sigles, ainsi que les modes de réflexion différents entre la génétique clinique et la génétique épidémiologique, augmentent encore les difficultés du praticien à s'adapter à cette médecine de prévision.

Il est pourtant indispensable que chaque patient bénéficie d'une information de qualité, autre que celle diffusée par les médias ou transmise par son entourage. D'où la nécessité d'une formation du personnel de santé en génétique clinique et en génétique épidémiologique dans le cadre des cursus universitaires mais surtout, dans l'immédiat, dans la formation continue des praticiens en exercice, spécialistes ou généralistes.

Les questions éthiques concernant la conservation des informations

Les règles habituelles relatives à la confidentialité des informations et à l'informatisation des données, ont déjà été mentionnées plus haut.

Un problème particulier est posé par la conservation des informations concernant des caractères génétiques, en vue de leur transmission d'une génération à la suivante, c'est à dire 20 à 30 ans après.

Pour illustrer ce problème citons deux exemples :

- lors d'un diagnostic prénatal chez un couple où l'un des géniteurs est porteur d'une translocation chromosomique équilibrée, on diagnostique chez le fœtus la même translocation équilibrée et la grossesse est menée à terme. Comment conserver cette information pour que dans 20 ou 30 ans ce sujet soit lui-même informé du risque que peut courir sa descendance ? Il serait paradoxal que par négligence ou oubli, il ne bénéficie pas d'un diagnostic dont ses parents ont bénéficié.

- un problème identique se pose pour les familles atteintes d'une maladie liée à l'X et chez lesquelles a été faite une large étude familiale. Comment et qui informera les filles conductrices lorsqu'elles atteindront l'âge de procréer ?

Il y a donc un double problème :

- comment conserver les données familiales pendant au moins une génération ?

- comment faire bénéficier les sujets à risque de cette information quand elle leur sera utile ?

Dans les pays où a été entrepris un dépistage des hétérozygotes pour une maladie récessive fréquente et grave, comme la bêta-thalassémie en Italie ou en Grèce, la population est actuellement sensibilisée au problème car la maladie a sévi parmi elle. Mais, déjà, grâce au dépistage et aux interruptions de grossesse, il n'y a eu que très peu de naissances d'enfants atteints depuis dix ans et les plus âgés ont disparu. La mémoire de la fréquence et de la gravité de cette maladie s'efface, mais le risque reste le même dans la population ; il faudra donc poursuivre une information sur ce risque.

- L'INFORMATION PÉDAGOGIQUE

Il faut insister sur la nécessité d'une information pédagogique sur la diversité des caractères génétiques et leur mode de transmission.

On peut rappeler qu'après Pasteur les écoliers ont appris les dangers de l'infection. Un bon enseignement pourra éviter les risques de stigmatisation chez les sujets porteurs de caractères génétiques qui sont, soit un des éléments du " fardeau" génétique de chacun (nous sommes tous hétérozygotes pour quelques mutations délétères), soit, une des expressions dans la population générale, d'un caractère commun.

L'enseignement secondaire peut être la place de choix pour préparer à cette compréhension dans le cadre de l'enseignement de la biologie et de la philosophie. Les réunions avec les élèves de lycées ont montré combien ils étaient aptes à aborder ces sujets.

L'existence d'un mouvement associatif représentant les familles concernées par une maladie génétique doit aussi être rappelée. Ce phénomène présente des aspects positifs en matière d'information et d'autres que l'on peut considérer plus discutables. Dans certains cas, les relations de confiance et de solidarité instaurées entre leurs membres permettent aux associations d'être d'excellents transmetteurs d'informations médicales et scientifiques utiles. De même, elles peuvent faire comprendre aux médecins des aspects non-médicaux de l'expérience de la maladie, ce qui peut contribuer à une meilleure connaissance mutuelle, et permettre d'expliquer et de corriger d'éventuels malentendus entourant des propositions thérapeutiques ou préventives. Le cas de la maladie de Huntington est souvent cité comme un modèle à cet égard, le mouvement associatif ayant participé pleinement, avant même l'annonce des premiers marqueurs, à la réflexion sur les conditions éthiques devant être respectées dans les programmes de dépistage présymptomatique.

Mais " Il est extrêmement important que les responsables de ces associations soient sans cesse en garde contre les dangers de mésinformation que risque d'accentuer une volonté de performance dans la collecte de fonds, spécialement celui de susciter de faux espoirs" (Avis n°45 du CCNE du 31 mai 1995 sur les questions éthiques posées par la transmission de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale).

- L'INFORMATION DU PUBLIC

Enfin, il faut veiller à la qualité de l'information d'actualité, qui, dans la recherche du sensationnel, peut être à l'origine de faux espoirs. L'avis n°45 du CCNE de mai 1995 précité, a montré la responsabilité des scientifiques et des organes de presse dans ce domaine.

Outre les recommandations générales figurant dans cet avis, il faut insister sur le point 9 : " lutte contre les pressions économiques et financières" . Du fait que les méthodes de diagnostic de susceptibilité et les stratégies de prévention s'adressent à un grand nombre de sujets voire à toute la population, il s'agit d'un marché considérable et " le rôle croissant de l'argent est de nature à porter atteinte à la loyauté et à l'indépendance de l'information".

L'influence de la pression médiatique sur les politiques de prévention est déjà nette dans certains domaines comme celui de la lutte contre le tabagisme. Elle se développe dans le domaine des tests génétiques où les industries qui ont investi dans la recherche en génétique moléculaire, veulent rentabiliser leur investissement en diffusant l'application des

tests à une large population. Ce serait, par exemple, le cas des tests génétiques pour le cancer du sein, d'un grand intérêt pour les formes familiales, mais non recommandables, pour l'ensemble des femmes.

Annexe : Exemples de dépistages génétiques

1. Dans le cadre d'études familiales

- SITUATIONS DANS LESQUELLES AUCUNE MESURE DE PRÉVENTION NE PEUT ÊTRE PROPOSÉE

Dans ces situations, le test présymptomatique permet de connaître les sujets ayant hérité du gène muté, mais aucune mesure de prévention pour eux-mêmes ne peut être proposée.

C'est le cas de la maladie de Huntington. Grâce à une longue réflexion des associations de familles touchées par cette maladie et des équipes médicales, un protocole a été établi pour l'application de tests présymptomatiques.

Dans tous les centres, la prise en charge du candidat qui souhaite savoir si il est porteur ou non de la mutation est assurée par une équipe multidisciplinaire qui associe généticien, neurologue, neuropsychologue, psychologue, assistante sociale et infirmière. Ils s'assurent de la bonne compréhension de la démarche et de ses enjeux par le candidat, et évaluent avec lui les répercussions possibles du résultat sur sa vie privée et professionnelle. Le déroulement du test comporte plusieurs phases : information, évaluation, résultat et suivi. Plusieurs entretiens avec les intervenants sont étalés sur une période de quelques mois avant la réalisation du test.

Cette phase précédant le test est essentielle. Elle permet de donner des informations sur la maladie et sa transmission et de s'assurer de leur compréhension par le candidat. Il est indispensable que celui-ci assume la responsabilité de sa demande. La phase d'évaluation permet d'apprécier si le candidat présente une personnalité pathologique où un syndrome dépressif qui nécessiterait un traitement avant la poursuite du test. L'absence de signes neurologiques et d'altération des fonctions intellectuelles est vérifiée.

Enfin, le candidat est mis en situation pour qu'il puisse anticiper les problèmes posés par le résultat, que celui-ci soit défavorable ou non. La phase du suivi s'est avérée nécessaire dans toutes les hypothèses, mais les responsables du programme français ont constaté que très souvent les sujets " disparaissent dans la nature" après avoir reçu leur résultat, ne souhaitant pas revenir pour le suivi. Il y a néanmoins consensus pour considérer que le suivi doit être systématiquement proposé et que les moyens doivent exister pour l'assurer.

Pour ce qui est de la prise en charge médicale, tant qu'il n'existera pas de traitement pour la Maladie de Huntington, elle doit être le fait d'une équipe multidisciplinaire qui accompagne le candidat dans cette démarche difficile, motivée par le désir de connaître son statut réel. Cette équipe multidisciplinaire devra informer les sujets testés de tous les progrès éventuels dans la prévention ou le traitement de la maladie.

- Situations dans lesquelles des mesures de prévention peuvent être proposées

Dans ces situations, le test présymptomatique permet d'envisager, chez les sujets ayant hérité du gène muté, une surveillance médicale préventive et éventuellement des interventions à visée curative.

C'est le cas de la polypose adénomateuse familiale (coloscopies pour déceler l'apparition de polypes et leur ablation avant leur transformation cancéreuse, ou colectomie).

Dans ces situations, le bénéfice des diagnostics génétiques présymptomatiques concerne

aussi les sujets qui n'ont pas hérité du gène muté et qui n'ont pas à subir une surveillance particulière (par exemple les coloscopies répétées).

Dans ces dépistages familiaux, se posent les questions éthiques suivantes :

- a) le mode d'information des membres de la famille sur l'existence du risque et sur les possibilités de diagnostics présymptomatiques.
- b) l'information de chaque sujet à risque sur les examens, leur valeur, la compréhension des résultats et des conséquences pour leur vie, ainsi que sur les contraintes qu'impliquent les mesures de surveillance.
- c) le moment de mise en route des surveillances et leur rythme.
- d) la décision d'une stratégie thérapeutique
- e) l'évaluation de ces stratégies sur un long terme, par exemple, dans le cas de cancers familiaux, la survenue d'autres localisations cancéreuses.

Il existe des situations où les formes héréditaires de la maladie ne représentent qu'une faible proportion des cas en comparaison des formes sporadiques. C'est le cas des formes héréditaires du cancer du sein. Il faut alors insister sur l'information à donner aux jeunes femmes qui n'ont pas hérité du gène muté. Pour elles, le risque de formes sporadiques de cancer du sein subsiste (1 sur 10 environ) et elles doivent donc envisager le même mode de surveillance que la population générale. Il ne faut donc pas les rassurer complètement. D'une façon générale, les sujets testés doivent comprendre que l'existence d'un gène de prédisposition au cancer, ne permet pas de prévoir quelle tumeur pourrait apparaître, quand elle apparaîtra et même si elle surviendra. L'absence d'un gène de prédisposition ne garantit pas une vie sans cancer.

- PROGRAMMES DE DÉPISTAGES DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Le développement des tests présymptomatiques ou probabilistes de l'apparition de maladies graves pour l'adulte pourrait conduire à envisager leur application à des dépistages dans la population générale et à la mise en oeuvre de méthodes de surveillance.

L'existence de marqueurs génétiques de la forme familiale du cancer du sein conduit à envisager un dépistage des femmes portant une des mutations dans la population générale, leur fréquence étant estimée à 1 sur 250 femmes. Il s'agirait d'un ensemble de caractères génétiques dominants les plus fréquents dans la population, ce qui, a priori, justifierait l'application de ce dépistage.

En admettant une solution technique à l'analyse des mutations dans plusieurs gènes, les questions éthiques soulevées par cette stratégie sont nombreuses. Elles concernent :

- a) la valeur prédictive du test génétique :

- à quel âge aurait lieu ce dépistage et la mise en oeuvre de politiques de surveillance pour les femmes ainsi dépistées ? Réalisé trop tôt, un dépistage peut entraîner une anxiété pendant plusieurs années.

- si les femmes porteuses d'un gène muté ont un risque très élevé de développer un cancer (environ 80 %), les formes sporadiques de cancer du sein sont beaucoup plus fréquentes puisqu'elles concernent environ 1 femme sur 10. Ainsi sur 250 femmes testées, pour déceler 1 femme avec une forme familiale, on observera par la suite une vingtaine de cancers du sein parmi celles qui ne sont pas porteuses du gène muté. Est-ce un bénéfice pour ces femmes qui ont été rassurées par un résultat négatif ? Est-ce un bénéfice pour la santé publique ?

b) les mesures préventives proposées aux femmes porteuses de la mutation :

- il faut évaluer le bénéfice d'une surveillance médicale précoce grâce à un dépistage génétique, en comparaison des méthodes actuelles de surveillance comme les mammographies dont le bénéfice en années de survie et en qualité de vie est encore l'objet de discussions.

- il faut évaluer les éventuels effets nocifs des mammographies répétées.

- il faut évaluer l'intérêt de certaines mesures préventives comme l'ovariectomie et la mastectomie bilatérale préventive ainsi que leurs conséquences physiques et psychiques.

Par ailleurs, dans l'analyse des politiques concernant la mise en place de diagnostics probabilistes et de stratégies de prévention, on doit tenir compte de la pression économique qui concerne un secteur de la médecine qui est un marché potentiel considérable.

D'une part, la mise au point de ces tests nécessite d'énormes investissements de recherche, ce qui entraîne un désir de les rentabiliser.

D'autre part, ces tests représentent des possibilités de revenus pour les professions médicales.

Notes

1. Voir en annexe page 20, le tableau des principales prédispositions monogéniques majeures au développement des tumeurs à transmission dominante.

2. - Résolution du Parlement européen du 16/3/1989 sur les problèmes éthiques et juridiques de la manipulation génétique, art. 13 à 20

- Conseil de l'Europe : Recommandation du Comité des Ministres du 10/2/1992 sur les tests et le dépistage génétique à des fins médicales, principes 6 et 7.

3. Actuellement, seule l'Autriche, possède une loi interdisant l'usage des tests génétiques par les employeurs et les compagnies d'assurances (Loi du 12/7/1994).

En Belgique, la loi du 25/6/1992, interdit aux assureurs de demander des tests génétiques préalablement à la conclusion d'un contrat.

Au Danemark, un projet de loi prévoit l'interdiction de l'utilisation des tests génétiques par les employeurs et les assureurs.

Aux Pays-Bas, les entreprises d'assurances ont adopté en 1990 un moratoire de 5 ans pendant lequel elles s'engagent à ne pas utiliser les tests génétiques lorsque le risque est assuré pour une somme inférieure à un certain montant.

Au Royaume-Uni, le Nuffield Council on Bioethics recommande aux assureurs de ne pas exiger de tests génétiques préalablement à la conclusion d'un contrat. Il recommande également un moratoire pendant lequel les assureurs n'utiliseraient pas les résultats des tests de dépistage génétique, lorsque les risques sont assurés pour des sommes peu importantes.

Il ne préconise pas de législation spécifique interdisant l'utilisation des tests génétiques par

les employeurs, mais recommande que ces tests ne soient employés que pour les maladies professionnelles et à certaines conditions.

La résolution du 16/3/1989 du Parlement européen ainsi que la recommandation du 10/2/1992 du Conseil de l'Europe préconisent l'interdiction de l'usage des tests génétiques par les employeurs et les assureurs.

4. Cette remarque est également valable pour les médecins des assurances.