



Comité Consultatif National d'Éthique  
pour les sciences de la vie et de la santé

**AVIS N° 124**

Réflexion éthique sur l'évolution des tests  
génétiques liée au séquençage de l'ADN  
humain à très haut débit

*Avis rendu public le 21 janvier 2016*





---

## Membres du groupe de travail

\*\*\*

Christiane BASSET  
Laure COULOMBEL  
Frédérique DREIFUSS-NETTER  
Cynthia FLEURY (rapporteuse)  
Patrick GAUDRAY (rapporteur)  
Claude MATUCHANSKY (jusqu'en 2014)  
Francis PUECH  
Philippe ROUVILLOIS (jusqu'en 2014) \*  
Dominique STOPPA-LYONNET

---

\* Cet avis est dédié à la mémoire de Philippe Rouvillois



## Personnalités auditionnées

\*\*\*

Laurent ALEXANDRE :	Chirurgien urologue, président de DNAvision, Belgique
Henri ATLAN :	Professeur Emérite de Biophysique et Directeur du Centre de Recherche en Biologie Humaine, hôpital universitaire Hadassah, Jérusalem, Israël
François BAUMANN :	Médecin généraliste, fondateur et ancien Président de la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG)
Roger BESSIS :	Echographiste, ancien président du Collège français d'échographie fœtale
Louis BUJAN :	Président des Centres d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme (CECOS). Groupe de Recherche en Fertilité Humaine ; CHU Paule de Viguier TOULOUSE
Anne CAMBON-THOMSEN :	Directrice de recherche au CNRS, médecin spécialisée en immunogénétique humaine, Inserm - Université Paul Sabatier d'épidémiologie et analyses en santé publique, Toulouse
Françoise CLERGET-DARPOUX :	Directrice de recherche à l'Inserm, Inserm/Université U 781, Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris
Alexandra DURR :	Praticien hospitalier, conseil génétique des maladies neurologiques héréditaires. Département de génétique. Hôpital de la Salpêtrière, Paris
Romain FAVRE :	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, coordinateur du Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal de Strasbourg.
Fondation Jérôme LEJEUNE :	Jean-Marie LE MENE, président, et Henri BLEHAUT, directeur de la recherche
Stanislas LYONNET :	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Institut Imagine UMR-1163 INSERM et Université Paris Descartes, Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris
Jean-Louis MANDEL :	Généticien, professeur au Collège de France
Anne-Laure MORIN :	Avocate chez ALM-avocats
Arnold MUNNICH :	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Institut Imagine UMR-1163 INSERM et Université Paris Descartes, Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris
Christine NOIVILLE :	Directrice de recherche au CNRS. Présidente du HCB. Directrice du Centre de recherche en droit des sciences et des techniques (UMR8056, Université Paris 1)
Nicole PHILIP :	Professeure des Universités - Praticien Hospitalier, Service de Génétique de l'Hôpital de la Timone à Marseille
Dominique POLTON :	Conseillère auprès du directeur général de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), présidente de la commission des comptes de la santé



- Michel VIDAUD : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, directeur de l'EA7331 Génétique, physiopathologie et approches thérapeutiques des maladies héréditaires du système nerveux - Université Paris Descartes, membre du conseil scientifique de la CNAMTS
- Géraldine VIOT : Pédiatre généticienne, CHU Paris Centre - Groupe hospitalier Cochin St Vincent de Paul, Hôpital Cochin, 75014 Paris



## SOMMAIRE

\*\*\*

<b>Avant-propos</b> .....	p. 7
<b>I/ Pourquoi un nouvel avis ?</b> .....	p. 8
<b>II/ En quoi le contexte actuel modifie-t-il la réflexion éthique sur la génomique humaine ?</b> .....	p. 11
<b>A. Contexte scientifique</b> .....	p. 11
1- Génétique, entre science et pratique.....	p. 12
2- Complexité biologique et déterminisme génétique .....	p. 13
3- Les limites de la génomique : l'apport de l'épigénétique .....	p. 14
4- Du génotype au phénotype dans les domaines de la santé et du bien-être .....	p. 15
5- Quelles informations et quels risques ?.....	p. 17
<i>a- Un changement d'échelle temporel et quantitatif.</i> .....	p. 17
<i>b- Les incertitudes du séquençage : défis de la qualité et de l'interprétation.</i> .....	p. 19
<i>c- Le défi de la gestion des données.</i> .....	p. 19
<b>6- Domaines d'application</b> .....	p. 21
<i>a- Démarche médicale</i> .....	p. 21
<i>b- Utilisation non médicale</i> .....	p. 23
<b>B. Contexte juridique</b> .....	p. 24
<b>C. Contexte socio-économique</b> .....	p. 27
1- De nouvelles formes de revendication .....	p. 27
2- Une marchandisation croissante de la technique .....	p. 28
3- L'archivage et la marchandisation des données individuelles .....	p. 28
4- Les relations entre recherche publique et innovation valorisable.....	p. 29
5- L'influence sur la prise en charge médicale .....	p. 29
<b>III / L'avenir de l'information génétique à l'heure du séquençage d'ADN à très haut débit</b> .....	p. 31
<b>A. Aux frontières de la recherche et de la médecine, construire un savoir sur des incertitudes</b> .....	p. 31
1- Théorie de l'incertitude et risque .....	p. 31
2- Comment construire une pratique médicale avec, et même sur des incertitudes scientifiques ? ..	p. 32
<b>B. Le génome à la frontière de l'intimité de la personne, du patrimoine et du bien commun</b> .....	p. 34
1- Peut-on anonymiser les données de séquence ? .....	p. 34
2- Quelle place les progrès techniques en génétique laissent-ils à la liberté et/ou l'autonomie? ....	p. 35
3- Du diagnostic au dépistage, de l'individuel au collectif .....	p. 36
4- Le dépistage préconceptionnel, entre liberté individuelle et contrainte sociale .....	p. 38
5- La génomique prédictive engendrera-t-elle des devoirs comportementaux ? .....	p. 40
<b>C. Le génome aux limites de l'information et du consentement</b> .....	p. 41
1- Les défis éthiques de l'information génétique .....	p. 42
2- Mésusage de l'information génétique et risques associés .....	p. 43
3- Risques psychologiques .....	p. 44
4- Quels consentements ? Pour quels usages ? .....	p. 44
5- Droit de savoir, droit de ne pas savoir .....	p. 46
<b>IV / Principales questions ouvertes par cette réflexion</b> .....	p. 48
<b>A. Place de la génétique dans l'évolution de la pratique médicale</b> .....	p. 49
1- Place et rôle de la génétique en question.....	p. 49



2- Une médecine de précision .....	p. 50
3- Un autre rapport à la maladie .....	p. 51
4- Un autre rapport à la prévention de la maladie .....	p. 51
5 Place et rôle du médecin .....	p. 52
<b>B. Réflexion nécessaire sur le respect et la protection de la vie privée .....</b>	<b>p. 53</b>
1- La protection juridique des données personnelles .....	p. 53
2- Les limites d'une utilisation des données personnelles .....	p. 54
3- Le rapport santé publique/vie privée .....	p. 55
4- Les modifications des procédures d'information et de consentement .....	p. 56
5- Une conciliation entre partage des données et vie privée .....	p. 57
<b>C. Risque de captation par la génétique de la prévention en santé publique .....</b>	<b>p. 59</b>
<b>V / Annexes .....</b>	<b>p. 61</b>
<b>A. Analyse du contexte juridique.....</b>	<b>p. 61</b>
1- L'examen des caractéristiques génétiques .....	p. 61
<i>a- Les conditions de réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne .....</i>	<i>p. 61</i>
<i>b- L'interdiction de l'utilisation des résultats du test génétique susceptible d'engendrer une discrimination .</i>	<i>p. 65</i>
2- Les diagnostics anténataux .....	p. 67
3- La protection des données personnelles .....	p. 69
<b>B. Les avis du CCNE pertinents sur les tests génétiques et leurs applications .....</b>	<b>p. 75</b>
<b>C. Dimension internationale .....</b>	<b>p. 81</b>



## Avant-propos

En avril 2013, le CCNE publiait un avis (N° 120) sur les « questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel ». Le comité soulignait qu'il s'agissait de la première étape d'une réflexion plus vaste sur l'ensemble des questionnements associés à la généralisation du séquençage d'ADN à haut débit et à ses implications médicales et sociétales.

Dans cet avis, le CCNE observait<sup>1</sup> que, dans un avenir proche, il pourrait être techniquement plus simple, et sans doute moins onéreux, d'effectuer un séquençage dit génome entier<sup>2</sup> que de sélectionner de courtes régions d'intérêt et d'en réaliser un séquençage ciblé. Cette évolution peut, et doit même faire aujourd'hui l'objet d'un point d'étape. Identifier une mutation ou anomalie du génome (d'un chromosome, par exemple) à l'origine d'une maladie est un premier pas scientifiquement et médicalement nécessaire face aux attentes des familles victimes d'une maladie d'origine génétique (« nommer la maladie » participe du projet thérapeutique<sup>3</sup>). Elle permet également d'entrevoir, à moyen ou long terme, des possibilités de soin, voire de guérison des maladies d'origine génétique ou des handicaps diagnostiqués.

La génomique à l'heure du séquençage d'ADN à très haut débit participe à la mise en place de gigantesques bases de données concernant la santé des personnes (« big data ») qui représentent des enjeux éthiques considérables, notamment dans le domaine du droit à la vie privée. D'autre part, la connaissance et la compréhension croissantes du génome ouvrent la voie à des méthodes de plus en plus spécifiques et sophistiquées d'intervention sur l'ADN humain<sup>4</sup>, ce qui n'est pas sans soulever de vastes questionnements éthiques tant dans le domaine des cellules somatiques (thérapie génique cellulaire) que de celui des cellules reproductrices ou de l'embryon (thérapie génique germinale). Le comité s'est dès à présent engagé dans une réflexion sur ces deux aspects, mais il a souhaité consacrer le présent avis à l'évolution des tests génétiques permise par le séquençage d'ADN à très haut débit.

Situés au carrefour de la recherche fondamentale et de la médecine clinique, les progrès techniques accomplis et en cours dans le domaine de la génomique humaine, nous interrogent sur de nombreux aspects de notre vie, à la fois personnelle, familiale et collective. Le CCNE propose une réflexion d'amont sur les conditions pour qu'un système de régulation soit efficace et respectueux des personnes.

---

<sup>1</sup> Cette observation n'était assortie d'aucun jugement de valeur morale.

<sup>2</sup> En fait, on séquence rarement la totalité de l'ADN d'une personne en dehors d'applications de recherche. L'expression « génome entier » signifie que de très grandes régions du génome sont séquencées de manière globale (sans sélection particulière).

<sup>3</sup> Audition du Pr. Arnold Munnich, 12/05/2014.

<sup>4</sup> Certains parlent de « correction ».



## I/ Pourquoi un nouvel avis ?

L'amélioration de la santé humaine est un objectif dont la légitimité est admise par une très grande majorité de personnes, et « *nul ne peut nier que la Science a, au cours de l'histoire, été source de progrès et contribué à l'amélioration du bien-être de l'homme* »<sup>5</sup>. Les tests génétiques, réalisés ou non à des fins médicales, et les avancées de la recherche en génétique ouvrent aujourd'hui sur un ensemble considérable de connaissances et sur de grands espoirs d'amélioration des performances de la médecine, tels que l'optimisation thérapeutique, la médecine préventive, ou même l'économie de la santé.

L'intérêt porté à la prévention, voire la prédiction a toujours existé, mais le réel changement revient aux moyens dont on dispose aujourd'hui pour y parvenir. Il s'agit d'un domaine où « *les avancées scientifiques et technologiques risquent de nous amener à fonder le choix de nos conduites, non pas sur une réflexion éthique, mais sur l'obtention de données générées automatiquement par la mise en place de nouvelles techniques, si elles n'ont été ni prévues, ni planifiées* »<sup>6</sup>. Ces avancées peuvent donc créer des problèmes avant d'être source de progrès<sup>7</sup>. La génétique est devenue à la fois la science de tous les dangers (manipulation de l'humain, eugénisme,...) et celle des tous les espoirs (diminuer le fardeau des maladies et handicaps d'origine génétique).

Plus que la nouveauté du domaine, c'est l'évolution rapide des progrès techniques qui est l'occasion d'une réflexion nouvelle, portée aujourd'hui au premier plan des préoccupations de la société. La technique est celle dite du « séquençage à très haut débit », qui permet le déchiffrement automatisé en parallèle de séquences de nucléotides provenant de l'ADN (génomique) mais aussi de l'ARN, et dont plusieurs caractéristiques nouvelles soulèvent des enjeux éthiques : il est rapide et de moins en moins coûteux, pouvant donc être global, il génère des masses considérables de données dont l'interprétation, notamment en termes d'impact médical, est facilitée par son application à des cohortes incluant des milliers d'individus. La gestion, le stockage et surtout l'interprétation de ces données requièrent des moyens informatiques, mais aussi statistiques, mathématiques considérables, qui sont eux-mêmes de vrais défis, et qui constituent de réels enjeux de pouvoir, notamment économique.

Ce type de séquençage « global » pourrait, à brève échéance, devenir plus accessible, même pour

---

<sup>5</sup> CCNE, avis N° 109 (2010) : *Communication d'informations scientifiques et médicales, et société : enjeux éthiques*.

<sup>6</sup> CCNE, avis N°97 (2007) : *Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose)*.

<sup>7</sup> « *There is one quality more important than **know-how** [...]. This is **know-what** by which we determine not only how to accomplish our purposes, but what our purposes are to be* ». [Il existe une qualité plus importante que le savoir-faire [...]. Il s'agit du savoir-quoi par lequel nous déterminons non seulement comment réaliser nos objectifs, mais ce que nos objectifs doivent être]. Wiener N. *Cybernetics and society*, 1954





réaliser l'analyse d'un gène particulier. En effet, si l'on regarde l'évolution du coût du séquençage depuis la première séquence « complète<sup>8</sup> » d'ADN humain publiée il y a douze ans, on distingue trois phases. La première, jusqu'en 2007/2008 suit une pente similaire à ce que l'on qualifie communément de « loi de Moore »<sup>9</sup>, la deuxième, de 2008 à 2012 correspond à un bond technique, associé à une diminution du coût d'un facteur d'environ 2000, et la troisième, depuis 2012, à une certaine stabilisation de l'évolution du coût de séquençage. Le temps écoulé depuis cette première séquence, ainsi que cette forme de stabilisation de « l'état de l'art » permet de dresser une sorte de bilan, de retour sur expérience sur ce que le séquençage lui-même permet. Les découvertes scientifiques auxquelles celui-ci donne accès évoluent en permanence. **Peut-être le temps où le génome de chaque individu représentera un standard de son dossier médical, régulièrement ré - analysé, n'est-il pas si loin.**

Au-delà du changement d'échelle et de la prééminence d'une gestion de données personnelles qui risquent d'échapper à l'individu, c'est la nature des informations obtenues de ce séquençage dont toutes ne sont pas sollicitées, et l'incertitude de leur signification pour la santé de l'individu, qui nous confrontent aux vraies limites du savoir. Dès lors, c'est la question du retour de l'information vers la personne, que celle-ci l'ait obtenue dans un cadre médical ou pas, et de l'incertitude qui lui est associée, qui est posée. **Au-delà, cette évolution technique risque de nous faire passer d'une génétique dont l'objet central était d'expliquer la maladie, à une génétique dont l'objectif principal deviendrait la prédiction de cette maladie, avec le risque d'atteinte à la liberté que cela comporte dans un objectif de santé publique possiblement interventionniste<sup>10</sup>.**

<sup>8</sup> « La séquence du génome humain aujourd'hui accessible dans les bases de données est aussi complète que les techniques actuelles le permettent. », précise le Génoscope, soulignant que la notion de complétude dépend entièrement de l'état de la technologie à un instant donné.

(<http://www.genoscope.cns.fr/spip/Le-projet-Genome-humain.html?artsuite=1#FAQ2>),

<sup>9</sup> Originellement, la Loi (empirique) exprimée par Gordon Moore en 1965, prédisait que la complexité des semi-conducteurs doublait tous les ans à coût constant. Cette « loi » qui fut réactualisée plusieurs fois, a été banalisée pour exprimer qu'un phénomène (vitesse, capacité, diminution du coût,...) doublait tous les dix-huit mois, une valeur qui n'existe dans aucun des exposés de Moore.

<sup>10</sup> Sauts qualitatifs/quantitatifs amorcés par la génomique actuelle :

- Passage de la mesure d'un paramètre de l'individu à la mesure de l'ensemble des paramètres, passage d'un petit nombre de marqueurs génétiques distincts, choisis et interprétables par le médecin (pour documenter une hypothèse médicale diagnostique), à un séquençage global non ciblé du génome, sans *a priori*.
- Glissement d'une analyse ciblée sur une maladie (en réponse à un symptôme) à une analyse ciblée sur l'individu en bonne santé prescrite sans hypothèse diagnostique, pour dépister un risque encouru par l'individu dans le cadre de l'amélioration de son bien-être (prévention de la maladie). Dans ce cas, on risque de sortir du cadre médical où c'est l'individu qui fait la démarche et reste maître, à une situation où c'est la société qui impose une norme.
- Risque de mésusage pour l'homme de ce « pur exercice technologique ».
- Passage à une gestion bioinformatique qui doit intégrer la discussion de la protection de la vie privée (anonymisation). La quantité massive de données produites par les techniques de séquençage actuelles



Ces interrogations conduisent le CCNE à reprendre une réflexion éthique globale et sans *a priori* sur un ensemble de questionnements que l'Unesco résumait en 2002 dans une question apparemment simple : « *Génétique, jusqu'où peut-on aller trop loin ?* »<sup>11</sup>, et qui cache la difficile question, qu'il ne saurait être question d'éluider : **jusqu'où a-t-on le droit d'aller ?**

---

n'est plus gérable par les techniques de publication ou d'archivage traditionnelles et individuelles. Les techniques bioinformatiques et les banques de données ajoutent au risque d'érosion de la vie privée et de la protection des données.

<sup>11</sup> Le Courrier de l'UNESCO, mai 2002. Il est notable que la mission première de cette publication est de promouvoir les idéaux de l'UNESCO et servir de plate-forme au dialogue entre les cultures.



## II/ En quoi le contexte actuel modifie-t-il la réflexion éthique sur la génomique humaine ?

### A- Contexte scientifique

On sait depuis 70 ans que l'ADN est le support principal de l'hérédité, et c'est en 2003 que la première séquence *complète* d'un ADN humain (nucléaire) a été établie. Les techniques pour arriver à ce résultat ont évolué dans des proportions inimaginables pour nous permettre, seulement dix ans après, de disposer des séquences d'ADN de plusieurs milliers de personnes<sup>12</sup>, d'être capables de réaliser aujourd'hui l'opération en quelques heures, pour à peine plus d'un millier d'euros<sup>13</sup>, ou de séquencer l'ADN d'un fœtus à partir d'un prélèvement de sang maternel<sup>14</sup>.

On commence aujourd'hui à savoir « lire » les lettres de « l'alphabet ADN » contenu dans le génome ; on parle de l'acquisition de la séquence, qui apparaît à présent comme la partie simple et relativement peu onéreuse du

séquençage. Ceci ne signifie pas qu'on en comprenne le message ; nous apprenons chaque jour à mieux le « connaître ». Pour reprendre la même image, l'ADN n'est que l'enchaînement des lettres ; il faut y découvrir les mots (les gènes), le sens des mots et des phrases, reflète des différentes façons dont les utilisent les cellules et les organes, voire les organismes entiers. En toute rigueur, c'est plutôt le produit des gènes que les gènes eux-mêmes qui construisent le sens des phrases et donc la fonction. Le choix des mots dépend d'interactions très complexes et non exclusivement génétiques chez l'individu normal et qui sont perturbées dans la plupart des maladies fréquentes, alors que les maladies d'origine génétique dues à l'absence ou au remplacement

#### ADN :

Molécule constituée d'un assemblage de quatre types de "briques" ou bases moléculaires distinctes : adénosine, thymidine, cytosine, guanosine, symbolisées par leurs initiales A, T, C, G. Dans un génome humain, il y a environ six milliards de ces bases réparties en 46 sous-unités constituant chacun de nos chromosomes.

Oswald Avery, Colin MacLeod et Maclyn McCarty ont démontré en 1944 que l'ADN était le support primaire de l'hérédité. La structure de la molécule d'ADN dite en double hélice a été établie par James D. Watson et Francis H.C. Crick en 1953.

#### Génome :

Ensemble de l'information génétique d'un individu. Structure et organisation moléculaire complexe qui spécifie cette information. On estime que 1,5 % du génome humain est représenté par les parties codant pour des protéines (exome) de nos 23 000 gènes. Des efforts intenses de recherche sont réalisés pour identifier les rôles des 98,5 % restant du génome humain ; c'est en particulier le projet du consortium international ENCODE (*Encyclopedia of DNA elements*). Certaines de ces régions non codantes jouent un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes, d'autres contribuent à la plasticité du génome (éléments génétiques mobiles) et probablement à son évolution.

<sup>12</sup> *The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. 2015. Nature; 526: 68-74. The UK10K Consortium. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. 2015. Nature; 526: 82-90.*

<sup>13</sup> Pendant ces dix années, tant le coût de ce séquençage que le temps nécessaire pour l'obtenir ont été divisés par deux millions.

<sup>14</sup> CCNE, avis N° 120.



de lettres dans un seul gène, maladies dites « monogéniques », souvent graves, sont rares, voire très rares.

### 1- Génétique, entre science et pratique

La technologie génomique et ses succès, anticipant l'interprétation du génome individuel, ouvrent la voie à une médecine dite "prédictive". Ne nous poussent-ils pas à "brûler les étapes", à ignorer l'immensité des questions qui restent ouvertes, voire à négliger la génétique comme science, comme théorie scientifique de l'hérédité ?

« Peu curieux sur le passé, nous interrogeons avec avidité ceux qui nous promettent de nous apprendre quelque chose de l'avenir. »

Pierre-Louis Moreau de Maupertuis (1698-1759), in *Vénus physique*, 1745.

Ainsi, avant d'être un outil, la génétique est une science fondamentale qui étudie la transmission verticale de caractères, éléments d'un phénotype<sup>15</sup>, et se décline dans plusieurs champs disciplinaires :

- La génétique des populations qui cherche à élucider les forces et interactions qui agissent au sein de la diversité biologique des populations et des espèces ; elle repose sur des modèles mathématiques et statistiques
- La génétique quantitative qui tente d'expliquer la variation de caractères héréditaires quantitatifs (la taille, par exemple)
- La génétique du développement qui s'intéresse à la formation de l'organisme à partir de l'œuf fécondé. Elle utilise de nombreuses espèces modèles, comme la souris, la drosophile, le nématode *Caenorhabditis elegans*, le poisson zèbre, ou, dans le domaine végétal, l'arabette des dames (*Arabidopsis thaliana*).
- La génétique évolutive qui s'intéresse aux gènes qui jouent un rôle important dans la plasticité du génome et son adaptation aux modifications de l'environnement.
- La génétique génomique qui étudie l'organisation spatiale des génomes et sa relation avec leurs modalités d'utilisation par les cellules (fonction biologique).
- La génétique médicale qui étudie la transmission héréditaire des maladies humaines d'origine génétique, dans une perspective de prévention et de traitement (appliquée).

Pour la génétique médicale, les caractères transmissibles sont le plus souvent des maladies, des handicaps, des variations par rapport à une référence dans le domaine de la santé, voire par rapport à une normalité souvent bien difficile à établir. Elle est, dans la pratique, fondée sur des

<sup>15</sup> Le phénotype est l'ensemble des caractères observés chez un individu, par opposition à la composition génétique sous-jacente (génotype). Le phénotype relève de traits morphologiques ou physiologiques, voire comportementaux. La relation entre phénotype et génotype n'est pas univoque puisqu'il n'y a pas d'identité phénotypique totale entre deux jumeaux vrais (monozygotes).



tests génétiques, parfois abusivement qualifiés de diagnostics génétiques<sup>16</sup>. Leur finalité varie d'un trait héréditaire à un autre (en particulier en fonction de la sévérité de la pathologie qui lui est associée), de son caractère mono ou multigénique, de son mode de transmission (récessif ou dominant), de la pénétrance des mutations<sup>17</sup> ou de leur corrélation avec différentes formes de la maladie (relations « génotype / phénotype »), ...

Pour certaines conditions génétiques, certaines maladies, l'étude génétique donne accès à des mesures thérapeutiques ou préventives efficaces. Elle est donc justifiée médicalement. Mais ce n'est pas le cas pour toutes, et l'on peut légitimement s'interroger sur le sens que peut avoir la connaissance d'une prédiction ou d'un risque génétique qui ne conduit à aucune proposition thérapeutique.

Il est important de noter que la prédiction, particulièrement en médecine, désigne « l'anticipation d'événements seulement probables et reconnus comme tels », et donc qu'elle ne prédit rien au sens où elle dirait ce qui va advenir<sup>18,19</sup>. Dès lors, ne faut-il pas davantage parler de médecine probabiliste et la charger d'une finalité préventive ?

## 2- Complexité biologique et déterminisme génétique

À l'heure où le développement de la biologie commençait à vouloir rompre avec le réductionnisme moléculaire, et nous faire aborder la complexité biologique, le CCNE mettait en garde : « *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 d'une 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 génétique pour parvenir à l'essence de l'être. Or une telle conception est scientifiquement inacceptable et éthiquement dangereuse* »<sup>20</sup>. Pourtant, les prouesses techniques en matière de tests génétiques, génératrices d'une illusion de simplicité, et utilisant un langage fait de codes et de prédispositions, semblent nous entraîner du rédu-

---

<sup>16</sup> On ne peut, *stricto sensu* parler de diagnostic génétique que dans le cas de maladies monogéniques, lorsque l'identification d'une mutation permet de caractériser la maladie.

<sup>17</sup> La pénétrance d'une maladie d'origine génétique est la fréquence à laquelle le porteur d'une mutation génique exprime la maladie. Elle repose sur une combinaison de facteurs à la fois génétiques et environnementaux.

<sup>18</sup> CCNE, avis N° 95 (1995) : Problèmes éthiques posés par des démarches de prédiction fondées sur la détection de troubles précoces du comportement chez l'enfant : « *L'histoire des sciences nous révèle la vanité de tenter de réduire à tel ou tel critère la détermination de l'avenir d'une personne. Une grille de lecture unidimensionnelle constitue une "Malmesure" de l'homme* (Stephen Jay Gould. La Mal-mesure de l'homme, 1981) ».

<sup>19</sup> Weil-Dubuc Paul-Loup, « Dépasser l'incertitude » Le pari hasardeux de la médecine prédictive, in *Esprit*, 2014/7 Juillet, p. 20-29.

<sup>20</sup> CCNE, avis N°46 (1995) : Avis et recommandations sur "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention".



tionnisme<sup>21</sup> à un certain déterminisme, comme si nos gènes « faisaient tout » et nous affranchissaient, s'affranchissaient des relations que nous entretenons avec notre environnement, notre éducation, toute cette histoire qui fait de nous des humains<sup>22</sup>. Le génome ne fixe pas notre destin, et la connaissance du génome ne nous est pas encore d'une grande utilité dans la prise en charge des maladies complexes et multifactorielles qui forment l'essentiel de la charge de santé publique dans une population vieillissante.

La complexité biologique ne peut, pas plus que d'un déterminisme génétique, s'accommoder de l'idée qu'un génome standard serait définissable. Imaginer qu'il existerait un « génome normal », figé en quelque sorte lors de l'évolution de l'humain par rapport aux primates non humains, et qu'il conviendrait de préserver, est une illusion. Parler de gènes normaux et de gènes mutés est une aberration, puisque tous nos gènes, produits de cette évolution, sont, par définition, des gènes mutés. Il existe des mutations rares ou fréquentes, on parle plutôt de **variants** dont certains provoquent des maladies et d'autres pas.

### 3- Les limites de la génomique : l'apport de l'épigénétique

*« Dans les maladies humaines, le génome et l'épigénome agissent de concert. Prétendre aborder la maladie en n'utilisant que l'information contenue dans le génome est un peu comme essayer de travailler avec une main attachée dans le dos »<sup>23</sup>.*

Les techniques de séquençage à haut débit commencent à devenir applicables à l'analyse de l'épigénome, la « seconde dimension de la séquence génomique ». Si la séquence du génome entier ou de l'exome d'un individu renseigne sur le programme général à la disposition des cellules, il ne préjuge pas de l'exécution réelle de ce programme dans chaque cellule au cours du temps et en fonction des signaux de l'environnement, programme qui conduit alors au **phénotype**. La diversité des phénotypes de nos cellules/tissus et le maintien de leur identité spécifique sont organisés par l'épigénome.

<sup>21</sup> Réductionnisme dénoncé par François Jacob, dans sa préface du livre d'Evelyn Fox Keller *Le siècle du gène*, Paris, Gallimard, 2003 « *Peut-être a-t-on voulu, au cours du temps, attribuer au gène trop de propriétés, trop de capacités, trop de pouvoir. Il semble bien que le rôle qui lui avait été imparti doive être redistribué parmi plusieurs acteurs cellulaires. En fait, au cours du dernier siècle, la recherche en biologie a été essentiellement analytique. Le gène, puis le génome témoignent du succès du réductionnisme. Mais il semble bien que le temps soit venu de modifier cette tendance. Il n'est plus possible d'attribuer au seul gène toutes les propriétés qu'on a voulu y voir. C'est maintenant le monde des interactions entre les composants de la cellule qui devient le centre de l'intérêt et de l'étude biologique. Ce qui ne diminue pas pour autant le déterminisme génétique qui pèse sur les individus.* »

<sup>22</sup> « *Le déterminisme génétique consiste à soutenir que l'état futur d'un organisme est prédictible sur la base de sa composition génétique. C'est impossible en l'absence de spécification d'un environnement* ». Jean Gayon. « *Prédire ou Expliquer ?* » Sciences et Avenir Hors-Série, L'empire des gènes - 2003.

<sup>23</sup> « *In human diseases, the genome and epigenome operate together. Tackling disease using information on the genome alone has been like trying to work with one hand tied behind the back* ». Editorial de la revue *Nature* ; 518, 273 (19 February 2015).



Ce dernier englobe toute une série de modifications, qui structurent l'organisation de l'ADN et des protéines qui l'entourent dans le noyau. Cette organisation dicte les modalités d'utilisation (ou la non-utilisation) des gènes par les cellules<sup>24</sup>.

Le propre de ces modifications est que, contrairement à la séquence (invariante) du génome, elles sont dynamiques, plastiques et potentiellement réversibles en fonction de l'environnement et dans le temps. Ces variations épigénétiques sont hérissables d'une cellule à sa descendance, donc pendant la vie de l'individu. Des travaux récents suggèrent qu'elles peuvent être transmissibles dans les cellules germinales, donc d'un individu à ses descendants, ce qui ouvre la voie à la possibilité d'une certaine *hérédité des caractères acquis* sur quelques générations<sup>25</sup>.

Toutefois, il est hors de portée aujourd'hui d'analyser l'épigénome de façon globale<sup>26</sup>, hors d'indications précises (cancers, certaines pathologies infantiles). Mais il est envisageable à l'avenir qu'une telle analyse contribue à définir – plus précisément qu'avec la seule séquence génétique – une susceptibilité *via*, par exemple, des indicateurs d'un risque d'exposition environnementale (nutrition, climat, toxiques, etc.), et donc identifier avec plus de certitude quels individus sont à risque et pourraient bénéficier d'une prévention.

#### 4- Du génotype au phénotype dans les domaines de la santé et du bien-être

En dehors des maladies monogéniques, le seul séquençage du génome n'est que peu informatif pour prédire un risque, car dans les maladies complexes, la contribution génétique est faible et surtout difficile à évaluer. Il apparaît aujourd'hui que l'analyse génomique seule, sans analyse phénotypique de qualité, n'a que peu de sens pour appréhender le cours d'une maladie chez un individu. Les informations qu'apporte l'analyse du « phénotype » sont au moins aussi importantes que celles du génome et c'est le croisement des deux types de données – géno-

##### Epigénétique, épigénome

L'épigénome regroupe les mécanismes de régulation par lesquels le génotype (séquence du génome) conduit à la diversité des phénotypes et au fonctionnement de la cellule et de l'organisme. Dans un organisme, les quelque 200 types de cellules différentes ont le même génome, les mêmes gènes, mais elles ne font pas toutes la même chose. Un choix est effectué qui sélectionne les gènes qui seront utilisés (ou non) par une cellule/tissu à un moment particulier, voire en réponse à une modification de son environnement. Cette régulation est mise en œuvre au travers de marques épigénétiques qui sont de différentes natures :

- Modifications chimiques de l'ADN lui-même (méthylation)
- Modifications des protéines autour desquelles l'ADN est enroulé (les histones), structure de la chromatine
- Régulateurs (protéines, ARN) qui se collent à l'ADN et modifient l'utilisation ou non des gènes.

<sup>24</sup> Lorsqu'une cellule utilise un gène, ce gène est transcrit en un ARN, lui-même traduit en une protéine.

<sup>25</sup> Bien documentée chez les plantes, la transmission transgénérationnelle de caractères liés à des marques épigénétiques est un sujet de débat scientifique chez les mammifères, l'homme en particulier. Une revue récente sur cette question a été publiée sous le titre "Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics". Szyf M. 2015. *Trends Mol Med*, ; 2 : 134-144.

<sup>26</sup> L'analyse du « méthylome » (identification de toutes les séquences CpG de l'ADN porteuses d'un groupe méthyl) est déjà exploitée en clinique.



miques et phénotypiques - qui caractérise au mieux l'état physiologique d'un « individu ». **C'est l'objectif des grandes cohortes internationales que d'offrir ces corrélations génotype/phénotype.**

Les techniques d'analyse à haut débit permettent aujourd'hui de déterminer avec précision des milliers de paramètres, parallèlement. S'il s'agit aujourd'hui des bases individuelles d'une séquence d'ADN, ou de la séquence des ARN régulant l'expression génique, demain ce sera le cas des modifications épigénétiques ou des métabolites ou des protéines dans un échantillon de sang ou d'urine<sup>27</sup>. On pourrait donc disposer d'un ensemble de paramètres caractérisant l'état physiologique global d'un individu à un moment donné dans un environnement donné.

Le phénotype diffère des données génétiques en ce qu'il reflète l'état réel de l'individu (et non ce qu'on peut déduire de la séquence de ses gènes) et qu'il est dynamique (il varie dans le temps et en fonction de l'environnement) et donc réversible, alors que le génome est relativement « immuable » au cours de la vie.

On peut y associer le séquençage du « microbiome », l'ensemble des génomes de ces multiples bactéries qui nous colonisent, qui influent de façon considérable sur notre état physiologique, et est, lui aussi, éminemment variable. On pourrait donc passer d'une biologie restreinte à l'étude d'un ou quelques gènes et de quelques paramètres biochimiques, à une biologie plus globale embrassant de façon intégrée l'étude de réseaux de molécules intervenant dans la complexité des individus, et donc de leurs maladies.

L'association de l'analyse du génome (qui estime un risque), et de la mesure combinée de données

phénotypiques réelles (transcriptome, protéome, métabolome) à un moment donné, pourrait permettre - en fonction de l'estimation du risque, - de suivre l'émergence d'une maladie, sa progression et son traitement en tenant compte de la complexité de l'environnement individuel.

#### Microbiote ou microbiome

Le microbiome intestinal est désormais étudié comme un organe à part entière (on envisage, notamment, la réalisation de « transplantations fécales »), qui entretient des interactions complexes avec l'organisme qui l'héberge (système immunitaire, par exemple). On l'implique dans des pathologies humaines comme l'obésité, le diabète, la maladie de Crohn, mais également dans des troubles du comportement alimentaire, voire la dépression. Certaines études indiquent qu'il existerait une « signature bactérienne » associée à de nombreuses maladies, notamment hépatiques, de la cirrhose au cancer. On aborde la composition et la complexité du microbiote par le séquençage à grande échelle du « métagénome » (ensemble des séquences génomiques contenues dans un biotope donné, toutes espèces confondues), puisque nombre des bactéries qui le composent ne peuvent être isolées et cultivées *in vitro*.

<sup>27</sup> L'analyse de l'ensemble des ARN d'une cellule ou d'un échantillon est désignée par le terme transcriptome (l'ARN est transcrit de l'ADN). Par analogie, la détermination des protéines d'un échantillon est le protéome. Le microbiome désigne la détermination de la séquence ADN de toutes les bactéries présentes dans un échantillon de selles (donc dans le tube digestif). Le métabolome est l'étude de l'ensemble des molécules de faible poids moléculaire synthétisées par un organisme. Ce métabolome offre, à un instant donné, une image de l'état métabolique de l'individu, qui est la résultante des contributions génétiques et environnementales. Ce profil pourrait tout à fait être exploité dans une approche de médecine personnalisée ou de démarche de santé publique





Ces corrélations génotype/phénotype à grande échelle, techniquement possibles aujourd'hui, sont encore du domaine de la recherche. On en attend qu'elles permettent d'identifier les causes des pathologies qui ont une composante génétique et, dans un premier temps, d'identifier des biomarqueurs qui leur sont corrélés ; on attend également de pouvoir définir la part environnementale, épigénétique, afin d'offrir des perspectives d'approche thérapeutique ciblée sur les dysfonctionnements et non sur la seule cause génétique *per se* <sup>28</sup>.

Mais, comme les tests génétiques, elles risquent de faire passer d'une démarche médicale face à un symptôme (maladie) vers l'anticipation d'un risque médical (prédit par le génome), la surveillance de l'émergence de son expression clinique (analyse phénotypique), et la proposition (pouvant aller jusqu'à devenir coercitive) de mesures de santé publique.

### 5- Quelles informations et quels risques ?

En quoi l'avènement des nouvelles techniques de séquençage modifie-t-il les questions posées par les études génétiques. Quelles nouvelles informations et quels nouveaux risques ?

Le génome, codé par 4 bases, se prête particulièrement à l'analyse digitale automatisée, et la bioinformatique qui fait irruption dans la biologie et la médecine et y représente une évolution très importante, a joué un rôle considérable dans l'avènement du séquençage à haut débit (précision, vitesse et réduction du coût). Cette technique de séquençage n'est pas limitée à l'ADN génomique humain, elle s'applique aussi à l'ARN<sup>29</sup>, à l'ADN des bactéries commensales de l'intestin<sup>30</sup>, ou à certaines modifications épigénétiques de l'ADN. Elle conduit à des champs nouveaux de questionnements éthiques :

#### *a- Un changement d'échelle temporel et quantitatif.*

Jusqu'à présent, les études génétiques se limitent le plus souvent à la recherche dans l'ADN d'un patient d'un petit nombre de marqueurs génétiques distincts (< 10) choisis parce qu'on en suspecte l'implication lors d'une hypothèse médicale diagnostique. Le reste de la séquence d'ADN n'est pas « lue ».

Le séquençage dit de nouvelle génération ou encore très haut débit permet d'acquérir, simultanément et en un temps court, la séquence de centaines de gènes, voire d'acquérir la séquence de

---

<sup>28</sup> Un exemple : la conséquence respiratoire chez un enfant atteint de mucoviscidose (de génotype delta F508 homozygote) d'une exposition à une pollution particulaire oxydante, ne sera pas la même s'il est ou non porteur d'une mutation le rendant sensible au stress oxydatif.

<sup>29</sup> L'ARN utilise un alphabet de 4 lettres complémentaire de celui de l'ADN.

<sup>30</sup> Nous hébergeons de très nombreuses bactéries sur et dans notre corps (plus de dix fois plus que de cellules humaines), en particulier dans notre intestin, où l'on commence à découvrir qu'elles jouent un rôle qui dépasse largement celui de la digestion.



de l'exome ou du génome entier<sup>31</sup>. Il est essentiel de distinguer trois étapes : **l'acquisition, l'assemblage, l'annotation / interprétation** de la séquence<sup>32</sup>. Annotation et interprétation sont des étapes complexes et coûteuses, et donc rarement réalisées à l'échelle du génome entier. Dans une démarche diagnostique, on analyse seulement quelques dizaines ou centaines de gènes dont on soupçonne, et donc dont on recherche l'implication. Toutefois, les données « brutes » d'acquisition de séquence seront probablement le plus souvent conservées<sup>33</sup>. Elles pourront, à tout moment, être de nouveau annotées et leur interprétation aura la possibilité de progresser au rythme des connaissances nouvelles<sup>34</sup>. Cette démarche de recherche est imbriquée dans l'approche clinique, et garantit une dynamique de l'analyse et de l'interprétation de l'ensemble du génome ou de l'exome. La probabilité est grande d'identifier des variants qui n'ont pas de lien avec la maladie ayant suscité l'étude génétique, et dont l'interprétation peut-être incertaine. La gestion de ces « données incidentes ou secondaires »<sup>35</sup> est une des questions éthiques majeures posées par ces nouvelles technologies.

La question des données incidentes, ainsi que celle de l'évolutivité des connaissances, prennent un relief particulier dans le cas des études prénatales, avec la capacité nouvelle qu'ont les géné-

<sup>31</sup> Les gènes codant pour les protéines ne représentent qu'une petite fraction du génome, soit 1 à 2 %. L'exome désigne la séquence des 20 à 25 000 gènes qui codent pour des protéines. La fonction de la majorité des trois milliards de bases composant le génome nous est encore largement inconnue.

<sup>32</sup> **Acquisition de la séquence** : il s'agit de purifier l'ADN de cellules (notamment sanguines), et de le couper en petits fragments. On détermine ensuite automatiquement la séquence de ces petits fragments d'ADN par des méthodes différant selon les machines et les firmes. L'avancée technique majeure de ces dernières années réside dans la possibilité d'analyser en même temps la séquence de millions de fragments (*massive parallel sequencing*) appartenant au génome de plusieurs individus (chaque individu reconnu par un code barre spécifique), ce qui réduit considérablement le temps (et le coût) du séquençage.

**Assemblage** : cette étape consiste à aligner ces petits bouts de séquence brute pour déterminer leur enchaînement, et reconstruire le génome de l'individu. On pourrait comparer cette étape à l'assemblage d'un puzzle. Elle est réalisée par des ordinateurs.

**Annotation/interprétation** : il s'agit de rechercher des informations pertinentes dans la séquence obtenue. L'annotation du génome se déroule principalement en deux temps : l'annotation automatique (bioinformatique) et l'annotation manuelle (vérification fastidieuse). En clinique, il s'agit repérer les différences entre la séquence obtenue et une séquence de référence, et déterminer la signification de ces différences.

<sup>33</sup> Ce point est actuellement ouvert à discussion, certains prônant que les données de séquence ne soient pas conservées au-delà de l'analyse ou l'étude précise pour laquelle elles ont été acquises. *"Use it or lose it" as an alternative approach to protect genetic privacy in personalized medicine*. Wagner JK, Mozersky JT, Myeritz RE. 2014. *Urol. Oncol.* ; **32**: 98-101.

<sup>34</sup> Des variants génétiques de signification inconnue (VUS, « variant of unknown/uncertain significance ») peuvent être trouvés associés à certaines maladies d'origine génétique. La possibilité de les classer comme « mutations neutres » ou pathogènes dépend du nombre d'analyses génétiques réalisées sur le gène en question (importance des cohortes de patients), et donc sur la connaissance de leur association significative avec une maladie.

<sup>35</sup> Le terme « données incidentes », qui est toujours l'objet de discussions scientifiques, doit être réservé soit à des découvertes réellement fortuites, et celui de données secondaires à la recherche délibérée de variants pathogènes ne correspondant pas à l'indication première du test génétique, mais dont la connaissance permet la mise en œuvre de mesures de soin ou de prévention (Hehir-Kwa JY *et al.* *Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing*. 2015. *Eur J Hum Genet*;23(12):1601-6).



ticiens de pouvoir séquencer le génome d'un fœtus à partir d'un prélèvement de sang maternel. Cette question a été analysée par le CCNE dans son avis N°120.

*b- Les incertitudes du séquençage : défis de la qualité et de l'interprétation.*

Ce que le séquençage à très haut débit du génome (ou de l'exome) essaie d'identifier, ce sont des variants dont le lien de causalité avec l'expression d'une maladie (le variant aura ou n'aura pas de conséquences pathologiques) pourrait être prédit. L'essentiel est donc d'acquérir une certitude, ce qui est actuellement la principale limite et ce pour au moins deux raisons :

- Si l'acquisition de la séquence « brute » d'ADN d'un génome est rapide et peu coûteuse, elle est entachée de très nombreuses erreurs ; une séquence de qualité correcte devra être vérifiée environ 30 fois, et si elle est de très haute qualité (comme un exome à visée clinique) 100 ou 200 fois<sup>36</sup>.
- Il y a des centaines ou milliers de variants individuels dans chaque génome ; comment dès lors leur trouver une signification en termes de santé et de maladie ? Définir le caractère sans conséquence d'un variant ou son lien d'association statistique, voire de causalité avec un risque futur ou un phénotype (une maladie) est hasardeux. Pour établir un lien statistiquement significatif et éviter les faux positifs, on doit se fonder sur les analyses de cohortes<sup>37</sup> très importantes comportant plusieurs milliers d'individus dont on connaît le phénotype (atteint ou non atteint de telle ou telle maladie), dont le génome entier est séquencé et analysé, afin de faire un catalogue des variations et de leur lien avec les pathologies éventuelles. Si un lien de causalité peut être démontré dans beaucoup des cas de maladies rares monogéniques<sup>38</sup>, il est plus que ténu dans nombre de maladies complexes multifactorielles, qui sont aussi celles qui posent des questions majeures de santé publique, et qu'on souhaiterait ouvrir à une prévention. La faiblesse des corrélations justifie la nécessaire accumulation de données, et donc la participation d'individus informés volontaires et consentant à des études multidisciplinaires et internationales pour parvenir à cet objectif<sup>39</sup>.

*c- Le défi de la gestion des données.*

L'acquisition de séquences correspondant aux génomes entiers génère des quantités très importantes de données dont l'interprétation et la gestion informatique, automatisée, ne sont pas gérables par des approches traditionnelles et individuelles. Les résultats obtenus se chiffrant au-

---

<sup>36</sup> C'est ce que l'on appelle la redondance ou la profondeur.

<sup>37</sup> Citons le 1000 Genomes Project et le Exome Variant Server.

<sup>38</sup> Par simplification de langage, on parle de maladie monogénique pour qualifier une maladie d'origine génétique dont la cause principale repose sur l'existence d'une mutation d'un gène unique. Souvent, l'expressivité, ainsi que la pénétrance de la maladie dépendent d'autres facteurs génétiques ou autres que cette simple mutation.

<sup>39</sup> Cette participation est souvent qualifiée de **partenariat** dans la recherche.



jourd'hui en téraoctets, cette acquisition requiert une puissance informatique inédite jusqu'à maintenant, et la conception de logiciels appropriés.

La question de savoir quoi garder et pendant combien de temps se pose de façon cruciale, de même que le lien avec des données personnelles et phénotypiques. C'est le règne des bases de données<sup>40</sup>, dont le stockage international et l'accès ajoutent au risque d'érosion de la vie privée et aux difficultés de la protection des données<sup>41</sup>. Le risque semble encore plus grand dans le domaine en plein essor du partage des données sur internet et les réseaux sociaux. La question de la protection des données privées et de l'accès public ou restreint à des bases de données qui ne connaissent plus de frontières est actuellement une des sources principales de questionnement éthique<sup>42</sup>, certains considérant même que « *les normes éthiques qui gouvernent la recherche clinique ne sont appropriées ni pour le respect de l'intimité concernant des données très étendues, ni pour les questions de consentement au sein des réseaux sociaux actuels et des systèmes bioinformatiques* »<sup>43</sup>.

La réflexion sur la gestion des masses importantes de données (« big data ») est de plus en plus présente au niveau international. Le Conseil de l'Europe, par exemple, réfléchit aux questions éthiques posées par une médecine « big data » connectée, dont le sujet déborde très largement des seules données génétiques issues du séquençage d'ADN humain à très haut débit. Une des caractéristiques de ce mouvement est que les opérateurs principaux en sont de grands groupes (Google, Amazon, Facebook et Apple, par exemple) qui n'ont pas de tradition de travail avec les médecins et les biologistes. Une autre spécificité est que la puissance requise pour l'analyse et le stockage de ces données sélectionne un petit nombre d'entreprises qui, seules, sont en capacité de les assurer, créant à la fois une concentration de pouvoir qui peut aller jusqu'à apparaître hégémonique, et une forme d'appropriation de ces données qui est, de fait, contradictoire avec le fondement et la justification de ces analyses de masses importantes de données de santé, à savoir le libre partage des informations et leur ouverture en accès libre. Cette question est au cœur des préoccupations du CCNE, et sera reprise dans une étude indépendante du comité sur les questionnements éthiques liés à leur utilisation, au-delà même des questions de génétique qui font l'objet du présent avis.

---

<sup>40</sup> *dbGaP, The database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP)* a été développée par le NIH (Etats-Unis) pour archiver et distribuer les résultats des études de corrélation génotypes-phénotypes financées par le NIH. La base est gérée par le NIH ; 1000 Genomes Project possède une base de données accessible publiquement. (<http://www.1000genomes.org/data-#DataAccess>)

<sup>41</sup> Dans certains cas, par exemple *The Personal Genome Project (PGP)*, les participants acceptent le risque d'une identification à partir des données génétiques et personnelles qu'ils acceptent de rendre publiques (<http://www.personalgenomes.org/data/PGP12.05/>)

<sup>42</sup> "Use it or lose it" as an alternative approach to protect genetic privacy in personalized medicine. Wagner JK, Mozersky JT, Myeritz RE. 2014. *Urol. Oncol.* ; **32**: 98-101.

<sup>43</sup> Knoppers BM. "Consent to personal genomics and privacy". 2010. *EMBO rep.*; **11**: 416-419.



## 6- Domaines d'application

Les études génétiques sont le plus souvent entreprises lors d'une démarche médicale, plus rarement hors du cadre médical, en médecine légale ou en criminologie (*DNA forensics*) ou, plus récemment, dans le cadre de ce que l'on appelle la « génétique récréative ». Dans un contexte médical, l'analyse génétique cherche à identifier la cause de la maladie ou le profil génétique qui lui est associé, le lien de causalité n'étant pas toujours facile à établir. Dans les autres contextes, c'est l'*identité* de l'individu ou son histoire et son origine que l'on recherche en analysant son génome. L'ADN étant un support majeur de l'hérédité, sa séquence donne une information particulière (biologique) relative à l'histoire familiale (paternité/filiation/généalogie) et géographique (origine géographique, ancêtres, migration, etc.).

### a- La démarche médicale

Passer d'une génétique centrée sur la maladie à une génétique focalisée sur la santé, comprise comme un état de complet bien-être physique, mental et social<sup>44</sup> place la génomique humaine dans un contexte nouveau. Il ne s'agit donc pas d'un simple changement d'échelle, même si celui-ci apparaît majeur et permet d'envisager raisonnablement l'avènement d'une médecine ciblée sur le génome, ou médecine « de précision », qu'un fréquent abus de langage conduit à qualifier de « médecine personnalisée ».

Il faut clairement distinguer les modifications génétiques **constitutionnelles**, c'est-à-dire qui existaient dans la cellule œuf – ou zygote - et sont donc présentes dans toutes les cellules de l'organisme, des modifications dites « **somatiques** » qui, elles, sont acquises par quelques cellules au cours de la vie, par exemple lors de la cancérogenèse.

Les premières sont présentes dans les gamètes et souvent héritées des ascendants (elles peuvent également être acquises *de novo*) et transmissibles à la descendance. Elles impliquent donc la famille.

- Dans ce contexte de génétique constitutionnelle, les études génétiques ont permis des avancées considérables : le nombre de maladies mendéliennes attribuables à certaines mutations d'un gène unique est passé de 5 en 1982, à 150 en 1990, et presque 3 000 en 2011. Dans le cas particulier de la néonatalogie, il peut s'agir d'une recherche étiologique devant une symptomatologie clinique sans diagnostic précis (malformation, retard mental), qui n'aboutit que dans un quart des cas. Il peut aussi s'agir de la lecture systématique de l'ADN des nouveau-nés, sans signe d'appel précis, de manière à rechercher leurs vulnérabilités génétiques et à mettre en place, si elles se justifient, d'éventuelles mesures de prévention. La validité et

---

<sup>44</sup> Définition de l'OMS en 1946, voir infra paragraphe IV-1.3.



l'utilité cliniques, en particulier d'études systématiques se discutent au cas par cas et peuvent poser des problèmes éthiques ; la conservation des séquences, et leur possible ré-analyse tout au long de la vie, risquent d'avoir un sérieux impact en santé publique, surtout si une grande proportion de la population peut ainsi être suivie « génétiquement ». Certains prédisent un temps où chaque être humain verra son génome séquencé dès la naissance afin de permettre une prise en charge mieux « informée » de sa santé future. Dans le cadre du diagnostic prénatal, le CCNE a déjà discuté le développement des tests dits non invasifs (avis N°120), et fait observer que des questions du même ordre se posent concernant l'analyse préconceptionnelle (voir plus bas, paragraphe III-2-5).

- Il existe un second cadre de variations constitutionnelles : celui des maladies complexes multifactorielles (les maladies métaboliques, dont le diabète, les cancers<sup>45</sup>, les maladies cardiovasculaires, les maladies psychiatriques, etc.) dans lesquelles de multiples variations génétiques augmentent le risque de maladie sans être ni nécessaires ni suffisantes, la réalité de l'expression clinique de la maladie étant la conséquence de facteurs environnementaux dont le mode de vie de l'individu. Dans ce contexte, l'incertitude prévaut, et l'interprétation de ces variations – dont le nombre est considérable - est d'autant plus à risque que l'on s'éloigne d'un contexte clinique donné. C'est dans ce cadre que peut se discuter un jour une médecine dite *de prévention*, ou l'application d'une « biologie systémique ».

Les modifications dites « **somatiques** » sont, elles, spécifiques d'un tissu, absentes des gamètes et non transmissibles à la descendance, et qui surviennent avant tout en oncologie. L'analyse du génome d'une tumeur, par exemple, cherche à définir une « signature » propre à un cancer particulier ; elle étudie également l'hétérogénéité génétique d'un type tumoral entre les patients, ce qui permet à la fois d'affiner la compréhension du processus tumoral et de guider une prise en charge thérapeutique du patient ciblée sur le profil génétique de sa tumeur. Elle débouche directement sur la recherche de molécules thérapeutiques ciblant ces anomalies et permet également l'identification des patients susceptibles d'y répondre.

On voit d'emblée le chevauchement qui existe entre exploitation de recherches (ou d'une recherche) sans bénéfice immédiat pour le patient, et utilisation clinique des données. C'est l'une des ambiguïtés des analyses génétiques actuelles.

---

<sup>45</sup> De nombreux facteurs de susceptibilité aux cancers ont été identifiés à partir d'études d'association. Le risque conféré par chacun de ces facteurs est faible. Les interactions entre ses facteurs sont méconnues. Aujourd'hui, ces facteurs de susceptibilité n'ont pas d'application médicale. On distinguera de ces facteurs de susceptibilité des facteurs génétiques associés à un risque élevé de cancers et obéissant à une transmission mendélienne. Des tests génétiques sont réalisés dans la pratique médicale. Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, associées à un risque élevé de cancers du sein et de l'ovaire sont emblématiques de ces facteurs de prédisposition.



Il existe également une dimension d'application médicale pour des tests génétiques proposés en ligne sur internet. En général, le profil génétique est établi sur près de un million de SNIPs<sup>46</sup>, mais le séquençage du génome entier pourrait être proposé. Les résultats de ces études incitent les consommateurs à adapter leur style de vie aux susceptibilités génétiques révélées et éventuellement à mettre en place un suivi médical<sup>47</sup>. Les principales interrogations concernent l'exactitude (contrôle qualité et redondance), la validité et l'utilité clinique des données, la nécessité d'un conseil génétique, ou les abus possibles de l'utilisation de données personnelles<sup>48</sup>.

#### *b- Utilisation non médicale*

À côté des études génétiques très règlementées lorsqu'elles entrent dans le cadre d'une démarche médicale, des tests génétiques en accès libre (DTC, *direct to consumer*) se développent ainsi que de nombreuses applications non médicales dans un secteur complètement dérégulé, soumis aux lois du « commerce électronique », profitant des nouvelles technologies de l'information *via* internet<sup>49</sup>. Ce mouvement, surtout fort aux États-Unis, s'inscrit dans le courant de pensée de la responsabilité individuelle sans intervention du corps médical et sans prise en charge collective. La motivation principale de ceux qui achètent ces tests aux États-Unis est la découverte de leurs ascendances « *Découvrez vos racines profondes* » (citation du site *23andMe*) et la recherche d'une « parentèle » sur la base de liens génétiques. Dans cette indication de généalogie – contrairement à la prédiction médicale – les résultats sont effectivement solides, mais utilisent d'autres marqueurs. La publicité de ces études vise directement le consommateur, et la vente des tests et la communication de leurs résultats se font directement auprès du consommateur. Un professionnel de santé n'intervient généralement pas. Ceci entraîne des risques sanitaires, économiques et sociaux, et ouvre des questionnements éthiques.

---

<sup>46</sup> Snip : Snip ou SNP, *Single nucleotide polymorphism*, marqueur génétique constitué par la variation d'une seule base (une seule lettre) en un point donné de l'ADN. La détection des snips fréquents est très largement employée aujourd'hui.

<sup>47</sup> « *Savoir que mon risque de diabète est 20, 30 ou 40 % plus élevé que la moyenne - c'est-à-dire que mon risque absolu est de 1,2 à 1,4 % au lieu de 1 % habituel - est-ce vraiment là une indication essentielle, susceptible de me faire adopter un régime plus sain ?* » (B Jordan, MS 2010)

<sup>48</sup> 23&Me vient de céder à Genentech sa base de données génétiques (Maladie de Parkinson) pour 60 millions de dollars.

<sup>49</sup> « Le marché de ces analyses est dominé par quatre acteurs, tous situés aux États-Unis : *23andMe*, centré sur les aspects médicaux, revendique quatre cent mille clients ; le *Genographic Project* lancé par le magazine *National Geographic* est, lui, focalisé sur la génétique des populations et sur le profil d'ascendance de ses clients, plus de six cent mille à ce jour ; les deux derniers, *Ancestry.com* et *Family tree DNA*, se présentent principalement comme une aide aux recherches généalogiques, et 5 revendiquent respectivement cent vingt mille et six cent mille clients » (B Jordan. 2013. *Med Sci (Paris)*; 29 : 1167–1170). Ce marché est estimé à 250 millions US \$ en 2018.



Un autre aspect d'utilisation de l'ADN est ce que la littérature anglo-saxonne désigne sous le terme de *forensic DNA phenotyping*, c'est-à-dire l'établissement d'un phénotype à partir de l'analyse de l'ADN (portrait-robot). Actuellement, les empreintes génétiques classiques à visée criminologique sont établies à partir de séquences non codantes et n'apportent aucune information sur la personne. Il s'agirait donc d'un changement majeur si on utilisait des variations génétiques donnant une indication sur la couleur des cheveux, celle des yeux, la taille ou d'autres caractéristiques visibles.<sup>50</sup>

Rappelons aussi que le développement des nouvelles techniques de séquençage pourrait modifier le champ de la « génétique du comportement » (*behavioral genetics*) notamment en matière criminelle (voir encadré).

#### Une prédisposition à la violence ?

Les théories du « criminel-né » de la fin du XIXe siècle ont initié des débats et controverses entre des études prétendant consacrer l'idée de comportements innés, et celles mettant en avant les facteurs psychologiques et sociologiques du crime. Les premières ont servi de fondement à des théories de « *genetic defense* » en responsabilité pénale ou des programmes de dépistage d'un potentiel « gène du crime », qui, outre une pertinence douteuse et une efficacité limitées, conduiraient à de grands risques de stigmatisation et d'exclusion.

Dans un avis sur *les problèmes éthiques posés par des démarches de prédiction fondées sur la détection de troubles précoces du comportement chez l'enfant* (avis N° 95, janvier 2007), le CCNE s'inquiétait des dangers d'un postulat privilégiant « l'inné (facteurs génétiques, prédispositions cérébrales...) aux dépens de l'acquis (facteurs environnementaux économiques, sociaux, culturels, éducatifs, familiaux...) ». Suggérant une approche linéaire et réductrice des comportements humains, il soulève plusieurs problèmes épistémologiques et éthiques. »

## B- Contexte juridique<sup>51</sup>

Deux catégories de règles sont actuellement applicables :

1° Des règles françaises, pour la plupart issues des lois relatives à la bioéthique de 1994<sup>52</sup> portant à la fois sur le principe du recours aux tests génétiques limité aux seules fins médicales et de recherche scientifique<sup>53</sup> et sur l'organisation de l'identification des maladies génétiques à titre

<sup>50</sup> En matière criminelle, il s'agit, à partir de traces génétiques sur une scène de crime, de l'extraction de renseignements sur l'apparence physique de leur détenteur inconnu (sexe, couleur des yeux, de la peau, des cheveux,...). La chambre criminelle de la Cour de cassation, le 25 juin 2014 (Bulletin des arrêts de la Cour de cassation, chambre criminelle 2014, n° 166) a approuvé la décision d'une chambre de l'instruction d'ordonner une expertise, à partir de l'ADN prélevé sur la victime d'un viol aggravé, afin de révéler les caractères morphologiques de l'auteur et faciliter son identification.

<sup>51</sup> L'analyse de ce contexte juridique dans les domaines de i) l'examen des caractéristiques génétiques, ii) les diagnostics anténataux, et iii) la protection des données personnelles, est présentée dans l'annexe V-1 (*Analyse du contexte juridique*).

<sup>52</sup> Lois n°94-548 du 1<sup>er</sup> juillet 1994, n°94-653 et n°94-654 du 29 juillet 1994, en tenant compte des modifications successivement apportées par les lois n° 2004-800 du 6 août 2004 et n° 2011-814 du 7 juillet 2011, l'une et l'autre relatives à la bioéthique.

<sup>53</sup> Article 16-4 du Code civil : « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique ».





prédictif<sup>54</sup> ainsi que sur les diagnostics anténataux<sup>55</sup>, mais aussi de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 qui a reconnu le principe de non-discrimination du fait des caractéristiques génétiques et interdit l'utilisation des résultats des examens génétiques dans les domaines du contrat d'assurance et du contrat de travail, et enfin de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés qui prévoit des modalités de protection des données génétiques en tant que données de santé ;

2° Des règles européennes : celles de la Convention de sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés fondamentales du 4 novembre 1950 et celles de la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, dite convention d'Oviedo<sup>56</sup>, du 4 avril 1997<sup>57</sup>, qui fixe « *des normes générales communes pour la protection de la personne humaine dans le contexte du développement des sciences biomédicales* »<sup>58</sup>.

Pour comprendre leur portée, il ne faut pas perdre de vue l'influence réciproque de ces deux catégories de règles. En effet, d'une part, l'adoption en 1994 des lois relatives à la bioéthique en énonçant « les principes généraux qui fondent le statut juridique du corps humain pour assurer le respect de la dignité de la personne et protègent l'intégrité du patrimoine génétique<sup>59</sup>, et à travers lui, l'espèce humaine » et en fixant « *un cadre juridique à l'utilisation des tests génétiques et des tests d'identification génétique, afin de préserver les droits fondamentaux de la personne* » a mis la France en position de jouer un rôle de premier plan dans la rédaction de la Convention d'Oviedo ; mais d'autre part, le fait que celle-ci, en rattachant expressément l'utilisation des tests

---

<sup>54</sup> Articles L. 1131-1 à L. 1131-7, L. 1132-1 à L. 1132-7, L. 1133-1 à L. 1132-10 du code de la santé publique.

<sup>55</sup> Articles L. 2131-1 à L. 2131-5 du code de la santé publique.

<sup>56</sup> Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, <http://coe.int/Treaty/fr/Treaties/Html/164.htm>

<sup>57</sup> Ratifiée par la France en 2012 (Article 1<sup>er</sup> de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique : « *est autorisée la ratification de la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997* » et Décret n° 2012-855 du 5 juillet 2012) et, à ce titre, applicable en droit français, en raison de l'article 55 de la Constitution du 4 octobre 1958 : « *les traités ou accords régulièrement ratifiés ou approuvés ont, dès leur publication, une autorité supérieure à celle des lois [...]* ».

<sup>58</sup> Rapport explicatif, déc. 1996, § 4, <http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Reports/Html/164.htm>. Son protocole additionnel relatif aux tests génétiques à des fins médicales du 7 mai 2008 (<http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Treaties/Html/203.htm>) n'est pas applicable en France n'ayant pas encore, à la différence de la Convention d'Oviedo, été ratifié par la France.

<sup>59</sup> Article 16-4 du Code civil : « *nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine. Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite* ».



génétiques à l'interdiction de discrimination<sup>60</sup> posée par l'article 14 de la Convention européenne des Droits de l'Homme, a conduit le législateur français au titre de la « prohibition des discriminations »<sup>61</sup> à proposer deux nouvelles règles, l'une édictant un principe général prévoyant que « nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques » inséré dans le code civil, l'autre visant à modifier les dispositions du Code pénal<sup>62</sup> réprimant l'infraction de discrimination<sup>63</sup> en l'étendant aux caractéristiques génétiques. Toutefois, ces dispositions ne sont pas issues de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, mais de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits de la personne malade et à la qualité du système de santé, à la suite d'un amendement présenté par Alain Claeys fondé sur le fait que « la discrimination selon le patrimoine génétique n'est pas radicalement différente de celle basée sur la race »<sup>64</sup>.

Enfin, il convient d'y ajouter les règles édictées par la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne proclamée le 7 décembre 2000, puis intégrée dans le Traité de Lisbonne qui lui a donné force contraignante. La consécration de la Charte des droits fondamentaux traduit la volonté de l'Union européenne d'assurer le respect de ces droits qui font désormais « partie du droit de l'Union en tant que principes généraux ». Au titre de *la protection des données à caractère personnel*, son article 8 prévoit que « 1. Toute personne a droit à la protection des données à caractère personnel la concernant. 2. Ces données doivent être traitées loyalement, à des fins déterminées et sur la base du consentement de la personne concernée ou en vertu d'un autre fondement légitime prévu par la loi. Toute personne a le droit d'accéder aux données collectées la concernant et d'en obtenir la rectification. 3. Le respect de ces règles est soumis au contrôle d'une autorité indépendante ». Et, au titre de la non-discrimination, son article 21 interdit « toute discrimination fondée notamment sur le sexe, la race, la couleur, les origines ethniques ou sociales, les

---

<sup>60</sup> Fondée « ... notamment sur le sexe, la race, la couleur, la langue, la religion, les opinions politiques ou toutes autres opinions, l'origine nationale ou sociale, l'appartenance à une minorité nationale, la fortune, la naissance ou toute autre situation ».

<sup>61</sup> Article 1<sup>er</sup> du Projet de loi relatif à la bioéthique, AN n° 3166, 25 juin 2001, 61-62. Il relevait dans ses motifs la crainte d'un accroissement d'utilisation discriminatoire des résultats des examens génétiques, dans les domaines du contrat d'assurance ou du contrat de travail, « les prédispositions à des pathologies susceptibles d'être révélées étant de plus en plus nombreuses en raison des progrès intervenus en matière de tests génétiques et de l'apparition d'une offre de dispositifs de tests accessibles en dehors de la prescription et de la mise en œuvre par des professionnels de santé ».

<sup>62</sup> Articles 225-1 à 225-4 du Code pénal.

<sup>63</sup> Ce projet de loi étendait également l'interdiction des discriminations en matière de recrutement, de sanction et de licenciement prévues à l'article L. 122-45 du code du travail (actuel article L. 1132-1) aux discriminations fondées sur les caractéristiques génétiques.

<sup>64</sup> A. Claeys, *JO Débats* AN 3 oct. 2001, 5432 : il s'agit de l'amendement n°99, qui reproduit l'article 1<sup>er</sup> du projet de loi relatif à la bioéthique. Il se référait ainsi à la Convention européenne des droits de l'Homme, sans le dire explicitement.



*caractéristiques génétiques, ... »<sup>65</sup>.*

## C- Contexte socio-économique

### 1- De nouvelles formes de revendication

En principe, la médecine de précision fondée sur la génomique n'est nullement antinomique de la revendication individuelle d'autonomie, dans la mesure où chaque sujet espère pour lui et ses proches, la meilleure des médecines, la plus qualitative au niveau des techniques et des informations produites. Elle « *s'appuie sur les données individualisées du patient découvertes grâce aux formidables progrès de la science. Elle met fin en ce sens à la médecine de masse pour devenir une médecine presque sur mesure ; on passe de médicaments dits blockbusters qui soignent une pathologie indépendamment de l'hétérogénéité de ses caractéristiques d'un patient à un autre, au médicament dit stratifié, adapté dans son indication et dans son dosage au métabolisme du patient ou plus précisément d'un sous-groupe de patients* ». <sup>66</sup> .

En revanche, elle n'est pas une médecine « personnalisée » au sens où elle serait une « médecine de rapprochement avec le patient, de partage de son intimité » ; à l'inverse, elle « désincarne la personne pour en coder les particularités » et inscrit le patient dans une histoire qui ne se résume pas à sa propre personne, mais à ses ascendants et descendants. Dès lors, l'autonomie de la personne se voit déstabilisée dans la mesure où le partage d'informations personnelles peut lui être imposé, et de nouvelles informations peuvent être prises en compte par le sujet pour opérer des choix futurs de comportement et de vie, malgré l'incertitude de ces informations et la difficulté de leur interprétation.

En effet, malgré cette incertitude et cette difficulté d'interprétation des données génétiques, la nature invariante de la séquence d'ADN d'une personne au cours de sa vie peut lui donner l'impression que cette séquence représente un socle stable d'assise de sa personnalité, même s'il est certain qu'on ne peut pas réduire l'homme à sa biologie et encore moins à sa génétique. Il reste que, comme part de soi, le partage de sa part génétique peut être, et est revendiqué comme un droit, à l'heure où les réseaux sociaux sur internet modifient sensiblement le cadre de la « vie privée »<sup>67</sup>. C'est ainsi que ce qui est qualifié par certains de « génomique récréative », qui représente pour l'essentiel l'accès à la découverte de ses origines, de ses liens familiaux de sa généalo-

<sup>65</sup> Charte européenne des droits fondamentaux, [http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text\\_fr.pdf](http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_fr.pdf)

<sup>66</sup> « *La médecine personnalisée : un facteur de refonte des lois bioéthiques ?* », Sophie Paricard Université Toulouse 1- Capitole Institut de droit privé CUFR J - F Champollion, Albi, In Droit, Santé et Société, Journal de médecine légale, n° 6, décembre 2015, p. 96.

<sup>67</sup> Le réseau *Facebook* est, par exemple, associé à la plus grande base de données mondiale de visages à laquelle ses participants contribuent sans en avoir toujours parfaitement conscience.



gie, est ouvert publiquement sur des forums ; ainsi la notion de « cousinage » apparaît similaire, dans ce domaine, à celle d'« ami » sur certains réseaux sociaux.

Pour autant, le strict partage entre le récréatif et le médical n'est pas si évident que cela à poser. Il y a là une ambivalence dans la mesure où le caractère récréatif peut se heurter très rapidement à des découvertes plus ou moins signifiantes en termes d'information génétique, à plus ou moins fort potentiel prédictif dans le domaine médical.

## **2- Une marchandisation croissante de la technique**

Bien que nous n'ayons aujourd'hui qu'une vision parcellaire de la manière dont des facteurs génétiques influencent le risque de maladies dites communes, nous assistons dès à présent à des investissements financiers colossaux dans des centres de génomique moléculaire, des infrastructures destinées à améliorer l'efficacité, et surtout la qualité du recueil et du séquençage de l'ADN des patients et de leurs caractéristiques cliniques. Il s'agit d'une véritable course pour se positionner idéalement afin de jouer un rôle clef dans le développement de nouvelles approches médicales basées sur la génomique, et ainsi tirer profit des retours financiers immenses que, par exemple, une thérapeutique totalement nouvelle pourrait apporter.

*« Dans le monde, les estimations avancées par Illumina pour le NGS en oncologie clinique se montent à un marché d'une dizaine de milliards de dollars répartis en diagnostic clinique et diagnostic compagnon (8 milliards), un milliard pour les tests de prédispositions génétiques et un demi-milliard pour le suivi (détection de la maladie résiduelle). Le diagnostic prénatal non invasif compte pour un milliard, les diagnostics préimplantatoires un peu moins, suivis de loin par les profils diagnostiques en pédiatrie, le typage HLA, et le diagnostic préconceptionnel. Ces valeurs paraissent très élevées, mais il s'agit là du chiffre d'affaires évalué du point de vue d'Illumina, incluant donc la vente des machines en plus de la fourniture des réactifs et de la réalisation de certains tests en interne. Une autre estimation, effectuée par le cabinet DeciBio prévoit une valeur bien plus modeste, de l'ordre du milliard de dollars au total, avec comme secteurs principaux l'oncologie et le diagnostic prénatal non invasif. La marge d'incertitude est large. »<sup>68</sup>*

## **3- L'archivage et la marchandisation des données individuelles**

Le défi de l'archivage et de la bioinformatique est aussi un défi économique de ces techniques de séquençage. La bioinformatique a fait irruption dans la biologie et la médecine et représente là encore une mutation très importante. Le développement technique est celui des ingénieurs et des informaticiens car c'est l'interprétation des données de séquençage reposant sur des algorithmes d'analyse de plus en plus sophistiqués et puissants, autant que leur acquisition, qui est

---

<sup>68</sup> Jordan B. In *médecine/sciences*, Chroniques génomiques Mai 2014



le véritable défi. Ceci explique que les nouveaux acteurs du domaine, spécialistes de l'analyse informatique de grandes quantités de données, les « *big data* », ont une formation et un métier différents de ceux classiquement impliqués dans la biologie ou la génétique. L'exemple du géant informatique Google est, de ce point de vue, très éclairant, comme l'est le fait qu'il ait investi dans la création d'une des plus emblématiques sociétés d'analyse génétique en lien direct avec les consommateurs, *23&Me*. Cette concentration du pouvoir d'analyse et de stockage de données génétiques et personnelles facilite des entreprises d'appropriation de ces données, et donc de marchandisation, comme ce fut le cas, dans un passé récent, lorsque *23&Me* a vendu à l'entreprise de biotechnologie Genentech, pour quelques dizaines de millions de dollars, les informations personnelles et les prélèvements à des fins de re-séquençage, d'une cohorte de 14 000 personnes réalisée dans le cadre d'une étude de la maladie Parkinson.

#### 4- Les relations entre recherche publique et innovation valorisable

Depuis les années 2000, un transfert de la recherche publique vers la recherche privée s'est opéré via la multiplication des firmes de biotechnologies, dites de génomique, spécialisées dans la découverte de gènes humains, et de fait dans la recherche fondamentale, si bien qu'elles ne commercialisent pas des produits mais des connaissances scientifiques. C'est donc le changement même du statut de la connaissance scientifique qui est ici posé. L'octroi d'un droit de propriété sur les connaissances scientifiques produites "en amont" par la recherche fondamentale ne risque donc pas seulement de constituer un frein à leur diffusion, comme c'est le cas avec les mécanismes de brevets, qui, eux, s'appliquent à l'invention d'applications nouvelles<sup>69</sup>. On ne peut exclure l'hypothèse selon laquelle c'est le rythme même de production des connaissances sur le génome, et par conséquent des flux d'innovation découlant de leurs applications, qui est susceptible d'être ralenti. »<sup>70</sup> En fait, que la recherche soit publique ou privée, l'important est qu'elle respecte les critères d'investissement dans la production de connaissances d'intérêt général et dans la diffusion à grande échelle des résultats de recherche exploitables<sup>71</sup>.

#### 5- L'influence sur la prise en charge médicale

<sup>69</sup> Grossman G, Helpman E. 1991. *Innovation and growth in the global economy*, Cambridge (Mass.), MIT Press.

<sup>70</sup> Orsi F et Moatti JP. « D'un droit de propriété intellectuelle sur le vivant aux firmes de génomique : vers une marchandisation de la connaissance scientifique sur le génome humain », in *Economie & prévision*, 2001/4 no 150, p. 123-138. Cf. Cassier M. « L'expansion du capitalisme dans le domaine du vivant : droits de propriété intellectuelle et marchés de la science, de la matière biologique et de la santé », in *Actuel Marx*, 2003/2 n° 34, p. 63-80.

<sup>71</sup> Cook-Deegan R. et Dedeurwaerdere T. « « Biens communs scientifiques » et recherche en sciences de la vie : structure, fonction et valeur de l'accès à la diversité génétique », in *Revue internationale des sciences sociales*, 2006/2 n° 188, p. 317-338.



Il est symptomatique que, dans notre pays où les dépenses publiques de santé sont parmi les plus élevées du monde, moins de 3 % de ces dépenses sont dévolues à la prévention de maladies. Quel sens peut donc prendre, dans ce contexte, la mise en exergue des applications prédictives du séquençage de l'ADN humain ?

S'il devient non équivoque, et même totalement établi, que telle ou telle mutation entraîne un risque important de développer telle maladie, faudra-t-il attendre le diagnostic clinique ou bien prendre en charge socialement la prévention susceptible de retarder l'émergence des manifestations cliniques ?

Cela pose une vraie question sur la définition de la maladie. Elle est définie cliniquement aujourd'hui et, malgré l'imperfection du diagnostic, cela convient très bien à la médecine « traditionnelle ». On assiste depuis longtemps déjà à l'intégration de la prédiction dans la clinique. C'est par exemple le cas lorsque les anomalies de certains paramètres cliniques ou biologiques, comme la mesure de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie sont considérées comme des maladies alors qu'elles n'en sont que des éléments prédictifs.

La génomique, en nous confrontant avec une certaine violence à la notion de prédisposition, n'alimente-t-elle pas une vision très réductrice du champ immense qui mène du génome à la clinique ? Peut-on accepter la notion que la maladie commencerait au moment de la prédisposition ? C'est ce qui avait conduit Jean Dausset à créer le concept de médecine prédictive. Une prédisposition éventuelle qui conduirait à une prédiction, pourrait amener à une prise en charge médicale « préventive » qui aurait tôt fait de devenir contraignante<sup>72</sup>.

À ce jour, le séquençage d'ADN à très haut débit a été le plus souvent utilisé en clinique sur des régions ciblées du génome, notamment en médecine prénatale ou en oncologie, ainsi que dans le contexte de l'identification d'agents pathogènes. Ces tests ciblés continueront à se développer, mais le plein potentiel d'une médecine abusivement qualifiée de « personnalisée », et qui correspond plutôt à une médecine génomique de précision à vocation individuelle, repose sur l'application clinique de routine de techniques non seulement de séquençage de génomes entiers, ou d'exomes, notamment en oncologie, mais également de l'intégration de nombreux autres marqueurs biologiques, notamment ceux produits par des techniques dites « omiques » et de l'ensemble des données de santé. On attend de cet ensemble d'informations qu'elles permettent de dresser un lien entre les séquences d'ADN (génotype) et le phénotype, et donc entre le gé-

---

<sup>72</sup> Ces contraintes semblent difficilement acceptables dans un pays comme la France, dans lequel plus de 30% des citoyens fument (32,4%), où un fumeur sur deux mourra d'une maladie liée au tabac, et où nombre de patients ne suivent pas le traitement médical prescrit.



nome individuel et la dynamique de son expression afin, notamment, de mieux comprendre et prendre en charge le passage d'un état de bonne santé à celui de maladie<sup>73</sup>.

---

<sup>73</sup> Chen R. (2012). *Personal Omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes*. *Cell*; 148 : 1293-1307.



### III / L'avenir de l'information génétique<sup>74</sup> à l'heure du séquençage d'ADN à très haut débit

Au moment où le CCNE ouvre à nouveau le questionnement éthique sur les implications médicales et sociétales du séquençage de l'ADN humain à très haut débit, un questionnement au cœur de toutes les évolutions et avancées scientifiques et techniques de la génétique, déjà abordé dans son avis N°120, il est nécessaire de rappeler d'emblée qu'il existe une porosité entre le domaine de l'information et celui de l'exploitation des données de séquences d'ADN, conservables et utilisables. C'est là sans doute un bouleversement éthique majeur : être, dès la phase d'obtention de l'information génétique, dans un processus d'implication / participation, dont l'individu n'a pas nécessairement conscience, mais dont il est le cœur.

#### A- Aux frontières de la recherche et de la médecine, construire un savoir sur des incertitudes

L'évolution impressionnante des capacités de séquencer l'ADN, et la volonté de les appliquer à des domaines tels que l'identification des personnes, la généalogie et plus encore la médecine de précision et la santé publique, ne doivent pas nous faire oublier que **les plus grands enjeux de la génétique moderne sont des enjeux de connaissance et donc des sujets de recherche**. Ils ne peuvent pas masquer non plus que les connaissances nouvelles en génomique (humaine, notamment) ouvrent le champ à des possibilités désormais réelles, de modifications de la séquence d'ADN.

##### 1- Théorie de l'incertitude et risque.

Contrairement à ce qui transparaît dans les annonces médiatiques et commerciales, la détermination d'une séquence d'ADN (lecture) donne une information empreinte d'incertitude<sup>75</sup>. Le premier niveau est irréductible ; il est dû à la variabilité naturelle des phénomènes aléatoires. Le second, plutôt non-savoir qu'incertitude *stricto sensu*, est dû à un manque de connaissances qui peut être réduit en faisant davantage d'efforts (recueil de données, recherches, consultation d'experts, essais accélérés, etc.)<sup>76</sup>.

Incertain et risque se recoupent-ils ? Pour qu'existe un risque, il faut que quelque chose ou son

<sup>74</sup> Cette information, produite par différentes études génétiques, notamment au cours d'activités de recherche, représente un objet scientifique, médical et social très évolutif avec les progrès très rapides des connaissances en génétique.

<sup>75</sup> O'Rawe JA, Ferson S, Lyon GJ. *Accounting for uncertainty in DNA sequencing data. Trends in Genetics. 2015; 31: 61-66.*

<sup>76</sup> Felipe Aguirre F., Sallak M., Schön W. *Incertain et risque, comment les distinguer et les manipuler dans les études de fiabilité ? 10ème Congrès International Pluridisciplinaire en Qualité et Sécurité de Fonctionnement: QUALITA 2013*





issue/résultat soit inconnus ; il faut donc qu'il y ait une incertitude – mais pour que celle-ci constitue un risque pour le sujet, il faut qu'il en sache quelque chose : soit que l'incertitude est «réelle », que le savoir disponible ne permet pas de la dissiper ; soit que le sujet puisse/doive avoir accès à une représentation numérique significative de l'incertitude.<sup>77</sup>

Deux attitudes ont été identifiées face à l'incertitude. D'une part, un consentement au dépassement de l'incertitude, ou incertitude épistémique, expliquant l'incertitude par une incompetence temporaire, comme un stade provisoire de connaissance. D'autre part, une attitude de tolérance de l'incertitude, ou incertitude ontologique, expliquant l'incertitude définitive par l'imprévisibilité irréductible de la réalité<sup>78</sup>.

L'incertitude peut, dans un souci de réconcilier les théories mathématiques et sociologiques se décliner selon sa plausibilité (incertitude radicale, incertitude conflictuelle, incertitude consensuelle), sa réductibilité (capacité éventuelle de réduire l'incertitude par des recherches ciblées), son observabilité (qui consiste à déterminer si un plan de vigilance est en mesure de détecter et observer le phénomène recherché), et sa réversibilité (possibilité plus ou moins crédible de revenir à l'état antérieur en cas de détection d'impact imprévu), alors que les risques se déclinent, eux, selon leur sévérité, leur acceptabilité et leur irréversibilité<sup>79</sup>.

L'incertitude scientifique n'est, en tout cas, nullement assimilable à l'« incertitude fabriquée »<sup>80</sup> née d'un phénomène d'expression d'opinions remettant en cause la validité de la démarche scientifique.

## **2- Comment construire une pratique médicale avec et même sur des incertitudes scientifiques ?**

L'une des mutations majeures du travail médical est que celui-ci n'est plus effectué par le clinicien individuellement mais par des collectifs pluridisciplinaires qui mobilisent de multiples modes de jugement et formes d'expertise<sup>81</sup>.

La pratique médicale fait face à un double enjeu devant l'incertitude : (1) une réflexion d'amont du médecin sur la légitimité d'une demande de séquençage d'ADN à très haut débit ; (2) en aval

<sup>77</sup> Hansson SO. « *Les incertitudes de la société du savoir* », in *Revue internationale des sciences sociales*, 2002/1 n° 171, p. 43-51.

<sup>78</sup> Weil-Dubuc PL. « *Dépasser l'incertitude* » Le pari hasardeux de la médecine prédictive, in *Esprit*, 2014/7 Juillet, p. 20-29.

<sup>79</sup> Chevassus-au-Louis B. *L'analyse des risques - L'expert, le décideur et le citoyen*, Quae éditions, 2007.

<sup>80</sup> Henry C. « *Incertain scientifique et incertain fabriqué* » D'une approche rationnelle aux dénis de science, in *Revue économique*, 2013/4 Vol. 64, p. 589-598.

<sup>81</sup> Bourret P. et Rabeharisoa V. « *Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique* », in *Sciences sociales et santé*, 2008/1 Vol. 26, p. 33-66.



du résultat brut, non interprété, sur l'opportunité pour lui de tenir compte - ou non - des informations obtenues dans sa démarche thérapeutique (annoncer un pronostic, ajuster un traitement, *etc.*), dans la mesure où elles sont incertaines.

L'information génétique donne lieu à une série d'informations de nature et de pertinence différentes. Il y a les informations désirées, pour lesquelles l'examen a été prescrit ou sollicité ; il y a les informations pertinentes, mais non sollicitées (incidentes et/ou secondaires) ; il y a les informations disponibles dont la pertinence et l'utilité clinique ne sont pas encore établies mais qui le seront peut-être à terme. Or, le séquençage à haut-débit, qui lit l'ensemble d'un génome, générera nécessairement un nombre élevé d'informations non ciblées. Par ailleurs, parmi ces informations, il en est qui ne sont pas strictement individuelles mais familiales, et qui sont donc utiles à l'entourage familial du patient. N'oublions pas une certaine « illusion informative »<sup>82</sup> que créent les possibilités prédictives de la génétique.

Traiter ces informations, dont la majorité sont incertaines, dans leur signification et donc dans leurs conséquences pour l'individu, de façon éthique suppose de les différencier (classer), et de distinguer les consentements qui peuvent y être liés. Le patient peut dès lors consentir à l'une sans être obligé de consentir à l'autre. L'analyse globale du génome demande une justification en termes de nécessité (besoin de résoudre un problème clinique) et de proportionnalité (équilibre des avantages et inconvénients pour le patient). Quand un séquençage global d'ADN est décidé, un protocole rigoureux doit guider la conduite à tenir pour les découvertes non sollicitées.<sup>83</sup>

### **"Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention"**

CCNE Avis N° 46 - 30 octobre 1995

*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.*

La Commission présidentielle pour l'étude des questions de bioéthique aux États-Unis et la Société européenne de génétique humaine rappellent la nécessité d'entreprendre une démarche de décision partagée avec les patients au sujet du périmètre de la communication des résultats des examens génétiques et des modalités à mettre en œuvre en cas de découvertes incidentes. Dès

<sup>82</sup> Gargiulo M., Durr A. « *Anticiper le handicap. Les risques psychologiques des tests génétiques* », in *Esprit*, 2014/7 Juillet, p. 52-65.

<sup>83</sup> Cambon-Thomsen A., « *Chapitre 8. Acteurs et outils de la prédiction génétique : l'éthique au cœur de la gouvernance* », in *Journal International de Bioéthique*, 2014/2 Vol. 25, p. 159-168.



lors, les médecins doivent respecter la préférence d'un patient de ne pas connaître les découvertes incidentes ou secondaires tout en restant cohérents avec leur devoir professionnel d'assistance.

## **B- Le génome à la frontière de l'intimité de la personne, du patrimoine et du bien commun**

Il est désormais clair que la possibilité de disposer de l'essentiel des données de séquence d'un l'ADN – et non pas seulement du statut de quelques gènes ciblés - permet d'identifier la personne comme individu. Malgré une certaine plasticité génomique (mutations somatiques détectables lors de la cancérogenèse, par exemple) ces données sont relativement invariantes, permettant leur utilisation en médecine légale. Pour autant, elles ne déterminent pas la personne, mais représentent un ensemble de possibilités d'être, uniques à l'individu, et participent donc à son intimité autant qu'à son identité. Il demeure que ces possibilités sont partagées par d'autres qui, particulièrement au sein d'une famille, les ont reçues et les transmettent comme autant d'éléments de patrimoine. Enfin, la Déclaration universelle de l'UNESCO sur le génome humain et les droits de l'homme indique, dans son article premier, que le génome humain « *est dans un sens symbolique, le patrimoine de l'humanité* »<sup>84</sup>, et donc un bien commun.

### **1- Peut-on anonymiser les données de séquence ?**

Une publication récente a mis en lumière le fait qu'une personne ayant fait un don anonyme de sa séquence d'ADN, notamment à des fins de recherche, peut être identifiée grâce à quelques recherches sur internet.<sup>85</sup> Cette expérience illustre ce que la théorie et la pratique de médecine légale impliquent : la séquence d'ADN est unique à une personne et pourrait donc permettre de l'identifier si les données de séquençage et des données personnelles étaient accessibles, même si le risque que cela se produise est à ce jour encore très faible. Les bases de données se remplissent chaque jour d'énormes quantités de séquences. Or disposer de ces séquences est un élément indispensable pour faire progresser leur interprétation, et donc notre connaissance fondamentale du génome et du lien entre les variations de ces génomes et un risque pour la santé. Dans la plupart des cas, les contributions individuelles sont volontaires et ne semblent pas a priori être perçues comme des atteintes à l'anonymat, même s'il peut exister une certaine ambiguïté sur le champ du consentement « libre et informé » entre recherche et clinique. Mais, il faut remarquer qu'une situation analogue existe dans l'utilisation des réseaux sociaux sur internet,

---

<sup>84</sup> « *Le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité. Dans un sens symbolique, il est le patrimoine de l'humanité.* » Déclaration Universelle sur le génome humain et les Droits de l'Homme (1997), article 1<sup>er</sup>.

<sup>85</sup> Gymrek M. *et al.* (2013). *Identifying Personal Genomes by Surname Inference.* *Science*; 339: 321-324.



qui collectent des quantités impressionnantes de données personnelles, notamment photographiques. De même que cacher son nom derrière un pseudonyme ou un avatar n'offre aucune certitude d'anonymat, l'efficacité relative, voire la fragilité de l'anonymisation des séquences d'ADN ne peut pas procurer de protection infaillible de leur caractère privé.

En matière de données génétiques, les éléments de séquence d'ADN ne sont pas toujours porteurs d'une grande signification biologique intrinsèque. On doit pouvoir y associer des données phénotypiques, qu'elles soient d'ordre médical ou autre. C'est à ce niveau que se portent les plus grandes menaces sur l'anonymat. En effet, les chercheurs et médecins engagés dans la recherche biomédicale savent anonymiser les données de santé, et donc gérer les associations entre données personnelles (sexe, âge, localisation géographique, *etc*) et médicales. Créer un lien entre ces informations et celles issues d'analyses génomiques, non anonymes par essence, fait clairement prendre un risque de rupture d'anonymat. On peut même envisager que le lien entre ces informations et l'existence d'un prélèvement biologique conservé dans une biothèque<sup>86</sup> et dont l'ADN pourrait être séquencé à tout moment<sup>87</sup>, est susceptible de menacer cet anonymat<sup>88</sup>.

A l'heure actuelle, la dispersion des fichiers de données, malgré leur nombre en augmentation constante, semble garantir contre cette menace. Néanmoins, ils deviennent de plus en plus facilement interconnectables, notamment grâce aux outils informatiques qui se développent et permettent désormais la prise en charge de quantités impressionnantes de données (« big data »), et les liens de « parenté » génétique sont de plus en plus faciles à établir.

Devant ces difficultés, certains scientifiques et certains juristes pensent que nos efforts devraient plutôt que de tenter d'empêcher la circulation de l'information, se concentrer sur l'éducation des donneurs d'ADN (patients ou personnes non malades) acceptant que leur ADN soit séquencé dans le cadre ou non d'une cohorte et sur la législation protégeant de l'utilisation abusive des données de séquence, et contrôlant cette utilisation.

## **2- Quelle place les progrès techniques en génétique laissent-ils à la liberté et / ou l'autonomie?**

Dès 1995, le CCNE montrait la place particulière que les analyses génétiques avaient par rapport à la personne, dans son intimité : « ... 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

---

<sup>86</sup> CCNE, avis N° 77 : Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : "biobanques", "biothèques" (2003)

<sup>87</sup> Ceci pose la question de la nature et de l'étendue du consentement nouveau et du choix auquel il devrait donner lieu, de demander ou non la destruction de l'ADN à l'issue du test prescrit.

<sup>88</sup> Cette question est au centre des préoccupations éthiques concernant la marchandisation de fichiers de données et de prélèvements biologiques, telle que celle pratiquée par 23&Me, par exemple (*vide supra*).



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 »<sup>89</sup>. Il présentait les règles et références de base suivantes : « 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) ».

Dans son avis N°120, le CCNE insistait sur le fait que, dans le domaine des tests génétiques prénataux, « il apparaît donc essentiel que les conditions d'un véritable processus de choix et de décision éclairée et autonome des couples soient réunies et respectées, et que, de manière complémentaire les efforts collectifs de recherche, d'accueil, d'accompagnement et de soins soient poursuivis afin que la proposition systématique de diagnostic [...] ne puisse être interprétée par les femmes enceintes, par les couples, et plus largement par la société comme une incitation, une injonction des politiques de santé publique et de la collectivité à ne pas donner naissance à un enfant qui serait atteint d'un handicap [...], voire une incitation de la collectivité à ne donner naissance qu'à des enfants indemnes de toute anomalie génétique... » Cette réflexion avait été abordée dans le rapport : *Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers*.<sup>90</sup> C'est dans l'analyse des conditions sociales et culturelles sous-jacentes à la mise en œuvre de nouvelles techniques d'analyse génétique qu'on peut trouver les stigmates de pressions, directes et indirectes, auxquelles est soumis le choix d'un couple, et donc à l'irrespect de son autonomie.

### **3- Du diagnostic au dépistage, de l'individuel au collectif**

En néonatalogie, le souci principal des généticiens est d'ordre diagnostique. Il s'inscrit dans le colloque singulier entre le médecin (en fait, l'équipe soignante, pluridisciplinaire) et « son » patient représenté par ses parents. Devant la manifestation clinique d'un problème de développement qui n'avait pas été anticipé lors de la grossesse, il est important de pouvoir identifier la –ou les altérations génétiques qui en sont à l'origine. Malgré les immenses progrès de l'analyse et de la connaissance du génome, ceci n'est réalisable que dans un petit nombre de cas. Répondre à ce défi représente un « impératif éthique », et une réponse à la revendication légitime des parents dans leur démarche d'accompagnement d'un enfant handicapé. Pour Arnold Munnich, pour qui le premier devoir est de pouvoir nommer la maladie, d'en identifier les bases moléculaires, « le

---

<sup>89</sup> CCNE, avis N°46 (1995) sur « Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention ».

<sup>90</sup> Rapport rédigé à la demande de l'Agence de Biomédecine et de l'Institut National du Cancer 2007



*véritable défi éthique [est] : comment puis-je assurer à mes patients que ce qui est connu de la science a été recherché chez eux ? Qu'il n'y a de « perte de chance » pour aucun d'entre eux ? Problème technique et économique ardu quand on sait qu'une maladie grave comme une déficience intellectuelle, un autisme, une épilepsie peut résulter de l'effet de plusieurs centaines de gènes connus et répertoriés par la science, mais non testés dans notre système de soins actuel. »<sup>91</sup>*

Pourtant, un peu à l'image de la personne cherchant ses clés sous un luminaire alors qu'elle les a perdues ailleurs, il nous est plus facile de porter nos efforts d'investigation vers des régions du génome, des gènes dont on connaît déjà le caractère prédictif de leurs altérations, et de proposer leur analyse systématique, ou de proposer systématiquement leur analyse, comme c'est le cas dans le domaine prénatal<sup>92</sup>. C'est le dépistage, qui, lui, possède une dimension populationnelle, collective, et s'inscrit dans une démarche de santé publique.

Actuellement, le dépistage néonatal est systématique pour 5 maladies : mucoviscidose, phénylcétonurie, hypothyroïdies, hyperplasies congénitales des surrénales et drépanocytose (dans les groupes à risque). Il s'agit d'un dépistage biologique, et non génétique (la mucoviscidose peut bénéficier dorénavant d'un dépistage génétique), dont l'objectif est le seul bénéfice direct et immédiat de l'enfant atteint d'une de ces maladies ; sa légitimité vient de la possibilité qu'il donne de mettre en place rapidement un traitement spécifique ou une prise en charge adaptée.

S'il devenait génétique et pangénomique, ce type de dépistage, comme cela est envisagé déjà aux États-Unis pour 56 gènes, soulèverait le problème de la liberté de l'enfant et du futur adulte, problème qui avait été envisagé dans l'avis N°97 du comité, au sujet du dépistage des porteurs hétérozygotes<sup>93</sup> de la mucoviscidose : *« Le CCNE recommande avant tout que le bénéfice d'un dépistage ait des conséquences pratiques pour le sujet dépisté. S'il semble exister un tel bénéfice à l'occasion du dépistage généralisé néonatal des formes homozygotes, c'est-à-dire du statut de futur malade, cela ne doit pas conduire à ouvrir le champ du dépistage de l'hétérozygotie. Etant donné que le dépistage de la maladie (statut d'homozygote ou de double hétérozygote) conduit obligatoirement à la détection de porteur sain (statut d'hétérozygote), le CCNE recommande que la révélation systématique du statut de porteur sain d'un nouveau-né ne soit pas encouragée, compte tenu*

---

<sup>91</sup> « La génétique est-elle inhumaine ? », in *Esprit*, 2014/7 Juillet, p. 66-74.

<sup>92</sup> Les questions relatives au diagnostic et au dépistage anténatal ont été abordées en détail dans deux avis récents du CCNE, l'avis N°107 (2009) « sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI) », et l'avis N°120 (2013) sur les « questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel. », auxquels le lecteur est renvoyé.

<sup>93</sup> Un hétérozygote est un individu qui, pour un caractère donné, porte deux formes différentes d'un même gène, héritées de chacun de ses deux parents. On dit qu'il porte deux allèles différents. Dans le cas d'une maladie d'origine génétique dite récessive, le porteur hétérozygote d'une mutation est dit porteur sain et n'exprime pas la maladie.



*de l'absence d'intérêt direct pour l'enfant. Il s'agit de ne pas transformer un être humain en un être enfermé dans son statut génétique, avec le risque de sacralisation du gène que cela comporte. »*

Avec la possibilité que chaque personne ait son génome séquencé à la naissance apparaît le risque supplémentaire que, la séquence pouvant être réanalysée tout au long de la vie, ce soit un flot continu d'informations nouvelles, et potentiellement non désirées, qui lui soient fournies, voire imposées.

#### **4- Le dépistage préconceptionnel, entre liberté individuelle et contrainte sociale**

Le dépistage préconceptionnel ouvre à la liberté d'accéder à des données concernant des risques de pathologies héréditaires pour des couples avant de concevoir un enfant. Dans notre pays, le dépistage préconceptionnel concerne actuellement des couples à risque de maladies héréditaires monogéniques. Il s'effectue dans le cadre d'un conseil génétique à partir du moment où il existe un cas index dans la famille. Il concerne donc *a priori* des couples, dont chaque membre est susceptible d'être porteur hétérozygote d'une prédisposition à des pathologies graves, mais il pourrait concerner dans l'avenir la population générale *a priori* non à risques.

Cette perspective a été évoquée dans l'avis N° 120 : *« Il s'agirait de réaliser, dans la période préconceptionnelle ou avant tout projet parental ou encore avant tout projet conjugal, des tests génétiques recherchant si chacun des membres du couple est porteur d'une mutation délétère sur un même gène, impliqué dans une maladie grave, actuellement incurable et pouvant faire l'objet d'une IMG. On déplaçerait ainsi l'identification d'un risque du fœtus vers ses futurs parents. Cette identification de couples à risque de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave, bien que déjà appliquée dans certains pays pour certaines maladies, ouvre de vastes et délicates questions éthiques, notamment parce qu'elle conduit à constituer une espèce de « carte d'identité de risque génétique » qui présenterait le double risque d'interférer dans les unions entre personnes envisageant un projet parental et de cataloguer ou catégoriser ces personnes, les soumettant ainsi à de potentielles discriminations ou stigmatisations. Cette situation soulèverait des problèmes éthiques qui s'intègrent dans le contexte gé-*

##### **Diagnostic préconceptionnel généralisé et accès direct au consommateur (DTC)**

- « Amby Screen » propose le dépistage de 75 maladies pédiatriques à transmission récessive ou liée à l'X.
- « 23&Me » offre un test plus étendu incluant, outre le génotypage de mutations responsables de maladies monogéniques, la recherche de polymorphismes associés à des maladies dites plurifactorielles et un profil pharmacogénétique.
- « Genepeeks », dont le slogan prétend que la protection de votre enfant réside dans votre ADN, propose d'analyser l'ADN des candidates à la maternité pour leur trouver un fournisseur de gamètes (spermatozoïdes) génétiquement compatible, afin d'éviter que le futur enfant soit atteint d'une des maladies d'origine génétique dites graves figurant sur la liste que Genepeeks a elle-même élaborée.

Pourquoi, affirment certains, renoncer à ce que la technique nous propose pour « améliorer » notre condition ?



*néral de ceux posés par un accès au séquençage complet du génome quel que soit l'âge. »*

Cette pratique existe déjà dans certains pays : la firme « *Genzyme genetics* » propose ainsi un test pour 98 des mutations les plus fréquentes du gène CFTR, dont certaines mutations prédisposent à la mucoviscidose (un couple à risque sur 1400). Ce dépistage préconceptionnel des personnes hétérozygotes est devenu depuis longtemps systématique dans quelques populations présentant une forte prévalence de certaines affections héréditaires. En 2004, l'Arabie saoudite a rendu obligatoire le test pour détecter la transmission de la drépanocytose et de la thalassémie. A Chypre et en Sardaigne, le dépistage préconceptionnel de la  $\beta$  thalassémie a fait baisser le nombre de cas de façon spectaculaire. En Israël, la détection systématique est recommandée pour 8 maladies dont la fréquence des hétérozygotes est supérieure à 1/60, et elle est gratuite pour 4 d'entre elles (mucoviscidose, Tay-Sachs, dysautonomie familiale, thalassémie) ; elle est également encouragée pour des maladies dont la fréquence des hétérozygotes est supérieure à 1/110 (Nieman Pick, glycogénoses, etc). Aux États-Unis le dépistage des hétérozygotes est recommandé pour des maladies fréquentes comme la mucoviscidose ou l'amyotrophie spinale, ainsi que pour la maladie de Tay-Sachs dans la communauté juive Ashkénase.

La pratique du dépistage préconceptionnel dans des populations ciblées pourrait être considérée comme un progrès<sup>94</sup>, particulièrement lorsque ce dépistage s'adresse à des maladies incurables et d'une extrême gravité. Pourtant, cette bienfaisance à l'égard de certains fait ressortir une forme d'injustice par rapport aux populations dans lesquelles la prévalence de la maladie est plus faible et ne justifie pas la prise en charge du dépistage. Celle-ci répondrait donc à une évaluation de risque de type assurantiel plus qu'éthique. C'est pourquoi certains généticiens proposent de réaliser ces tests, non plus seulement dans des populations à haut risque avec éventuellement un enfant atteint, mais en population générale en recherchant des pathologies inscrites sur une liste précise qui aurait fait l'objet d'une réflexion intégrant les principes éthiques de pertinence, utilité, interprétabilité, fiabilité...

Aux États-Unis encore, la société *Genepeaks* offre aux femmes qui choisissent la fécondation *in vitro* par insémination avec sperme de donneur, un service fonctionnellement équivalent au dépistage préconceptionnel, ne faire d'enfant qu'avec un fournisseur de gamètes génétiquement compatible. D'ailleurs, d'une manière plus générale, les acteurs de la conservation des gamètes à des fins hétérologues cherchent à concilier une nécessaire sécurité (génétique) du don avec le

---

<sup>94</sup> Certains parlent même d'une « obligation éthique ».





respect du donneur, et surtout à ne pas réduire le questionnement éthique à la seule évaluation du rapport bénéfice / risque.<sup>95</sup>

Dans l'état actuel des réflexions se pose donc non plus la possibilité de proposer des tests pré-conceptionnels car ils sont déjà pratiqués, mais plutôt la question des conditions de leur réalisation. Pour qui ? Pour quelles maladies ? Avec quel pronostic (gravité) ? Pour quelles possibilités de prise en charge ou de traitement ? A quelle échéance ?

##### **5- La génomique prédictive engendrera-t-elle des devoirs comportementaux ?**

Dès 1995, le CCNE faisait le constat suivant : *« 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 »*<sup>96</sup>. Cette réflexion prenait alors son sens dans le contexte d'une médecine prédictive relativement impuissante, et semblait s'appliquer plutôt dans le cadre de l'autonomie et de la liberté de la personne.

La médecine prédictive passe d'abord par un calcul de « surplus de risque » d'avoir une maladie par rapport à la population générale, et repose donc sur une analyse de type probabiliste. Elle situe donc la personne, au-delà d'elle-même, face à la société. Doit-elle rendre des comptes à celle-ci ?

Qu'il s'agisse d'affections communes, mais relativement contrôlables comme le diabète, l'hypertension et les maladies cardio-vasculaires, ou progressives de manière encore inéluctable comme la maladie d'Alzheimer et celle de Parkinson, le coût social des maladies qui pourraient devenir « prédictibles » dans un avenir proche est considérable. Mais, dans le cas des premières, il existe des facteurs préventifs considérés par certains (de plus en plus nombreux) comme relevant de l'hygiène de vie qui pourraient avoir une incidence considérable sur les dépenses nationales de santé, en particulier si le séquençage d'ADN se généralisait et permettait la mise en place d'une « prévention » très tôt au cours de la vie, voire dès la naissance. La surveillance de

---

<sup>95</sup> Dondorp W. *et al.* (2014). ESHRE Task Force on Ethics and Law 21: genetic screening of gamete donors: ethical issues. *Hum Reprod*; **29**:1353-1359.

<sup>96</sup> CCNE, avis N°46 (1995) : Avis et recommandations sur "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention".



l'observance de ces mesures « d'hygiène de vie » est, en outre, vouée à devenir de plus en plus aisée grâce à la médecine et aux dispositifs médicaux connectés<sup>97</sup>.

*« Même si l'attachement français aux principes de non-discrimination et de mutualisation du risque est fort, l'émergence de la médecine prédictive pourrait le fragiliser. La connaissance fine des risques individuels, si elle se révélait possible, pourrait ainsi entraîner un délitement, ou du moins un affaiblissement, de la solidarité et de la couverture mutualisée du risque santé »*<sup>98</sup>.

L'exemple venu des États-Unis, et non encore parvenu en France, de la responsabilisation par un système de santé privé et non solidaire des comportements tabagiques nous place entre la valorisation, voire la récompense de comportements vertueux et la diabolisation, voire la pénalisation de comportements à risques. Pourrait ainsi s'estomper la distinction classique entre le risque subi né d'une hérédité non encore contrôlable et le risque choisi relevant du mode de vie.

### C. Le génome aux limites de l'information et du consentement

Nous avons vu plus haut que l'analyse du génome par séquençage d'ADN à très haut débit se situait aux confins de la clinique et de la recherche. À des degrés divers, les sociétés modernes ont abordé, au cours du temps, la question de la frontière entre recherche et pratique clinique. Les interrogations éthiques sur certaines pratiques de recherche, clinique en particulier, sur l'humain avaient conduit à transformer cette frontière en cloison étanche : la recherche – qui peut faire prendre à une personne des risques sans bénéfice personnel, au profit de la collectivité – devant être passée au crible de critères de bonnes pratiques et se conformer à des principes éthiques intangibles, alors que la pratique clinique et thérapeutique était perçue comme intrinsèquement bonne. Pourtant, l'avènement d'une prétendue société de la connaissance ainsi que les slogans tels que le rapprochement de la paillasse du lit du malade (*“from bench to bedside”*), qui se décline dans la promotion d'une recherche dite translationnelle, ont entamé cette distinction, cette frontière : *« La pratique [clinique] ne pourrait être ce qu'elle est ni atteindre les plus hauts niveaux auxquels elle se doit moralement d'être, indépendamment de sa connexion intime*

<sup>97</sup> Deux articles montrent à la fois l'intérêt (économique) que le secteur de l'assurance porte aux objets connectés pour l'évaluation personnalisée des risques de santé (« *Notre enjeu est de rendre les assurés acteurs de leur propre santé avec un prérequis : proagir et prévenir* » [CNP-assurances]), et le fait que leur utilisation a déjà commencé :

[http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/06/15/les-objets-connectes-transforment-le-secteur-de-l-assurance\\_4654485\\_3234.html#](http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/06/15/les-objets-connectes-transforment-le-secteur-de-l-assurance_4654485_3234.html#)

<http://www.insurancespeaker-solucom.fr/2014/02/objets-connectes-quels-enjeux-pour-l-assurance-de-personnes/>

<sup>98</sup> Reynaudi M. et Sauneron S. (2012). Médecine prédictive : les balbutiements d'un concept aux enjeux considérables, La note d'analyse, n° 289, Centre d'analyse stratégique.



*avec un apprentissage permanent et systématique. »<sup>99</sup>*

### **1- Les défis éthiques de l'information génétique**

L'ADN est souvent qualifié de « molécule de l'information », et si nous avons vu qu'il n'est pas seul détenteur des bases moléculaires de la vie et de ses mécanismes de régulation, il en est un élément déterminant. L'information que contient l'ADN ne se révèle pas d'emblée. Il ne suffit pas de lire la séquence pour en comprendre le message ; elle nécessite un processus long de compréhension<sup>100</sup> et d'appropriation, pour lequel la tentation est grande de brûler les étapes.

L'ADN fascine, et puisque, ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, on lui confère des pouvoirs extravagants, on tente de lui attribuer la responsabilité de comportements sociaux qui dérangent. Il est devenu facile de l'invoquer pour qualifier l'essence d'une chose qu'on ne souhaite plus qualifier autrement, dans un sens métaphorique comme « l'ADN d'une entreprise », ou dans un sens plus ambigu, comme « l'ADN d'un peuple », par exemple. Les relais médiatiques (TV, radio, cinéma, publicité), qui ont en charge de la diffusion de l'information, devraient éviter ces dérives langagières et contribuer, à leur niveau, au respect de la réalité scientifique des informations que la séquence d'ADN nous donne, et surtout pourra nous donner.

Le premier, et principal défi de l'information génétique, est certainement lié à l'évolutivité des connaissances permises par le séquençage à très haut débit depuis le déchiffrement de la première séquence d'ADN humain, il y a à peine plus d'une décennie. Il en va de la connaissance comme de son application, médicale en particulier. L'exploration informationnelle fait partie intégrante aujourd'hui de la construction de connaissances en génomique.<sup>101</sup>

Un autre défi de cette information génétique est qu'elle est attendue comme base normative de la santé et des comportements, alors qu'elle ne répond à aucune norme volontairement définie ou admise par quelque communauté humaine que ce soit.

Ce sont des variants sans conséquence et d'autres plus prédictifs qui seront identifiés, en particulier à partir de l'analyse de grandes cohortes, définissant des événements génétiques « à risque » plutôt qu'une hypothétique « (a-) normalité », et déplaçant la signification des données de l'individu vers la population, d'une utilisation personnelle à une utilité en santé publique.

---

<sup>99</sup> Kass NE, *et al.* (2013). The Research-Treatment Distinction: A Problematic Approach for Determining Which Activities Should Have Ethical Oversight. *Ethical Oversight of Learning Health Care Systems, Hastings Center Report Special Report*; **43**: S4-S15.

<sup>100</sup> Doolittle WF *et al.* (2013). Sixty years of genome biology. *Genome Biology*; **14**:113-120.

<sup>101</sup> Gallezot Gabriel, « Exploration informationnelle et construction de connaissances en génomique », in *Les Cahiers du numérique*, 2002/3 Vol. 3, p. 121-136.



Enfin, devant une information génétique envahissante, un risque pour l'avenir est, outre sa banalisation, sa propension à s'imposer à nous, y compris au-delà des questions que nous lui adressons. Il s'agit là de la problématique de tests qui ne savent plus rester ciblés, que la technique place au sein d'approches globales, d'un séquençage dit « génome entier ».

## 2- Mésusage de l'information génétique et risques associés

Des entreprises de séquençage d'ADN de population entières, ou de très grandes cohortes sont lancées dans le monde entier, à partir de revendications diverses qui vont de la recherche cognitive pure à la valorisation clinique à court terme. On peut, de manière non exhaustive, citer :

- Le projet 100 000 génomes mis en place au Royaume-Uni (<http://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>).
- Le projet *FarGen* qui vise au séquençage des génomes entiers de l'ensemble de la population des îles Féroé (50 000 personnes) (<http://www.fargen.fo/en>).
- L'initiative "*Precision Medicine*" lancée récemment par le président Barak Obama, qui projette de constituer une cohorte d'un million de personnes contribuant à la fois par leur données génétiques et médicales (<http://www.nih.gov/precisionmedicine/>).
- Le projet « génome personnel » (PGP) qui a créé, dès 2005, une ressource scientifique en accès libre qui rassemble des données génétiques, environnementales et de santé, fournies par des bénévoles en réseau mondial (<http://www.personalgenomes.org>).

Les contours de ces études nous interrogent sur les choix implicites qui les établissent. On peut, par exemple, se demander ce que sous-entend la constitution d'une cohorte nationale comme aux îles Féroé, et la signification biologique d'une frontière géographique. À l'inverse, on peut s'inquiéter des critères sur lesquels sont sélectionnées les personnes participant à des projets comme ceux mis en place au Royaume-Uni ou aux États-Unis, notamment en termes de catégorisation de populations et de respect des règles de non-discrimination sur des bases génétiques (Convention dite d'Oviedo, ou "*Genetic Information Non-discrimination Act*" aux États-Unis).

Ces entreprises, dont la faisabilité est dès à présent avérée, contribuent en premier lieu à la connaissance scientifique. Mais, incidemment, elles participent également à la banalisation que nous évoquons. Banalisation et généralisation sont, dans tous les domaines, des facteurs de dérive, ce qu'un certain « langage éthique » qualifie de « pente glissante » vers une société qui imposerait une prévention, qui catégoriserait et discriminerait sur une base scientifique. Leur ampleur et leur volonté d'ouverture sur l'ensemble de la société ne nous conduisent-elles pas d'emblée au-delà des frontières entre recherche et médecine, vers une remise en cause possible de ce que nous entendons comme notre vie privée ? Rendant ces données disponibles pour une utilisation sociale, publique notamment en santé publique, et une utilisation privée, on pense notamment aux assureurs ou aux employeurs, elles attestent d'une généralisation relativement aisée.



### 3- Risques psychologiques

Les risques psychologiques ne sont pas à minimiser et peuvent expliquer la revendication d'un droit de ne pas savoir. L'annonce du résultat du test génétique, on pense notamment à celui d'un test de paternité biologique, ou à l'annonce possible d'un risque si le test est effectué dans le cadre médical, conduit le sujet à réaliser un travail de deuil anticipé d'un avenir sur lequel il se - ou s'est construit. « *La prédiction que comporte le résultat du test raccourcit notablement la temporalité qui sépare l'état de santé de l'état de maladie [...] Dans ce sens, un tel test présymptomatique peut produire un télescopage du temps : l'avenir peut devenir présent* »<sup>102</sup> Il existe également un phénomène d'après-coup dans la mesure où l'effet traumatique de l'annonce provoque l'apparition à la conscience d'autres événements passés : « *La flèche du temps est renversée, elle va du présent vers le passé, donnant à celui-ci des significations nouvelles, opérées après coup. [...] Le passé a une importance majeure dans la manière de vivre l'ici et maintenant que l'annonce impose. Par un travail d'historisation, le sujet sera amené à évoquer et mettre en lien des événements passés, réels ou fantasmatiques, qui pourront acquérir une nouvelle signification. Le potentiel traumatique de l'annonce est d'autant plus actif qu'il vient s'inscrire sur un fond d'impréparation psychique.* »<sup>103</sup>

Il est donc important que la personne ait pu bénéficier d'un entretien psychologique au cours duquel elle réalise un travail d'anticipation d'annonce du résultat tant l'impréparation psychique pourra renverser l'effet traumatique de l'annonce du résultat génétique. C'est au sein de cette anticipation que le patient s'approprie les nouveaux termes de ce savoir, et notamment les différents types d'incertitude qu'il sous-tend. « *La santé de l'anticipation, c'est son ouverture à l'imprévisible ! Une anticipation tempérée adaptative ne correspond pas à une (chimérique !) prévision exacte du futur mais bien à une inscription dans un processus de symbolisation de la diversité et de la complexité des scénarios possibles* »<sup>104</sup>.

### 4- Quels consentements ? Pour quels usages ?

Le consentement libre et informé est, depuis le code de Nuremberg, le fondement de l'éthique médicale et biomédicale. L'éclairage, l'information vraie et sincère en sont des prérequis. Or, nous avons vu que l'évolutivité de l'interprétation et de la compréhension de la séquence génomique contraint à ne considérer comme vraie, sincère, et désirée, qu'une information localisée dans le temps, et que, donc, le consentement libre et informé donné n'a qu'une durée de vie limitée elle aussi dans le temps. Lorsque des personnes participent à des programmes de recherche

---

<sup>102</sup> Gargiulo M et Durr A. « *Anticiper le handicap. Les risques psychologiques des tests génétiques* ». In *Esprit*, 2014/7 Juillet, p. 52-65.

<sup>103</sup> Gargiulo M et Durr A. Ibidem.

<sup>104</sup> Missonnier S. (2006). Périnatalité prénatale, incertitude et anticipation. *Adolescence* ; 1 : 207-224.



tels que ceux cités ci-dessus, elles doivent donner un consentement général et ouvert, qui pose déjà la question des limites, mais qui semble le seul moyen de rendre la recherche possible. La réflexion et la discussion sont ouvertes entre consentement large et consentement restreint, ce qui demandera probablement que la démarche du consentement libre et informé soit revue (voir *infra*). De plus, ce consentement peut-il être considéré comme un acte relevant de la stricte autonomie de la personne. Qu'en est-il du consentement des proches ?

Sommes-nous propriétaires de l'information contenue dans notre génome ?

Dans le cas de projets de recherche plus ciblés, ainsi que cela peut être le cas en oncologie, le séquençage global du génome peut n'être qu'une facilité technique, ou une nécessité lorsque l'objet est de comparer le génome tumoral au génome constitutionnel. Quel type de consentement peut-on donner dans ce cas ? L'article L.1122-1 du Code de la santé publique propose une liste exhaustive des informations devant être communiquées à la personne participant à la recherche, et notamment les objectifs, la durée de la recherche, l'impossibilité de participer simultanément à une autre recherche<sup>105</sup>.

Comme dans tous les cas d'analyse génétique ayant pour origine une investigation clinique sur un patient, même si le consentement est obtenu sur la foi d'informations vraies, sincères et désirées, peut-on consi-

dérer qu'il est véritablement libre ? La personne en situation de fragilité médicale est-elle en situation de pouvoir donner un consentement libre et informé qui l'engage sur l'avenir ? Peut-on lui demander d'envisager un afflux d'informations à venir lorsque l'interprétation de la séquence

**Les cellules HeLa, un cas emblématique de conservation de matériel génétique humain.**

En 1951 des chercheurs américains avaient prélevé des cellules de la tumeur du col utérin d'une jeune femme noire et pauvre, sans qu'elle ait donné son consentement libre et informé. Ce furent les premières cellules humaines qui purent être maintenues en culture de façon permanente. Elles ont contribué à élucider certains mécanismes moléculaires et génétiques de la carcinogenèse, ainsi qu'une myriade d'autres phénomènes biologiques. Elles ont permis la production de produits biologiques, tels que le vaccin Salk contre la poliomyélite.

Découvrant incidemment l'existence de ces cellules, des membres de la famille s'étaient émus de n'avoir jamais reçu ni explication ni information. La publication de la séquence d'ADN du génome des cellules HeLa, probablement considérées par les chercheurs comme patrimoine commun, a soulevé la question de la diffusion publique d'éléments génétiques privés. Une négociation entre la direction NIHs américains et des membres de cette famille a abouti à l'élaboration d'un cadrage pour le partage de la séquence du génome de ces cellules HeLa\*. A cette occasion, Francis Collins, directeur des NIHs, constatait que « *cette situation (créée par le séquençage de l'ADN) des cellules HeLa nous montre vraiment que notre politique (éthique) est à la traîne de plusieurs années et peut-être de plusieurs décennies derrière la science... Il est temps de se rattraper* ».

\*Hudson KL., Collins FS. (2013) Biospecimen policy: Family matters. *Nature*; **500**: 141-142

<sup>105</sup> Article L1122-1-1 « *Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et informé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1. Le est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.* »



de son ADN aura progressé, de consentir à la conservation de son ADN et au réexamen de sa séquence, d'accepter le partage de ses données, *etc...*

Un cas particulier, mais qui n'est, en première analyse, que l'exacerbation des questionnements déjà posés, est celui du consentement « libre et informé » au nom des mineurs, parfois nouveau-nés, voire au cours de la vie fœtale. La valeur première de l'information donnée réside dans son utilité pour les personnes concernées. Or, ainsi que nous l'avons discuté plus haut, cette utilité n'est parfois que présumée, puisqu'elle repose sur des probabilités, un risque de survenue d'une maladie ou d'un handicap d'origine génétique, ou une anomalie dont on ne connaît pas le lien causal avec le phénotype concerné. Une fois encore, c'est la permanence du support de l'information génétique grâce à sa conservation dans des bases de données, et l'évolutivité des connaissances auxquelles elle donne accès qui nous interrogent. Peut-on faire porter le poids de cette information à un futur adulte qui aurait peut-être préféré faire valoir son droit de ne pas savoir ?

#### **5- Droit de savoir, droit de ne pas savoir**

La généralisation des données génétiques interroge sur le désir, le besoin, voire le droit de savoir, mais également sur ce qui reste d'un droit de ne pas savoir<sup>106,107</sup>.

En 2013, le Collège Américain de génétique et de génomique médicale (ACMG) a publié des recommandations pour qu'en cas d'analyse globale du génome de personnes, quelle qu'en soit la raison, il leur soit rendu compte de données génétiques trouvées secondairement ou incidemment au cours de l'étude<sup>108</sup>. Une liste d'une cinquantaine d'anomalies génétiques devait, selon ce rapport, constituer une obligation d'information au sujet/patient, que celui-ci en ait manifesté le souhait ou non, et quel que soit son âge. Cette démarche représentait un grand pas vers une obligation de savoir, un renoncement à un droit d'ignorance. La discussion à laquelle la publication de cet avis a donné lieu a conduit à la rétractation de ces recommandations<sup>109</sup>. La connaissance des données secondaires n'est donc plus une obligation mais une possibilité.

En France, il existe, depuis la loi du 7 juillet 2011 (article L.1131-1-2 du Code de la santé publique), une obligation d'information de la parentèle en cas de diagnostic d'une maladie

<sup>106</sup> Il y a des cas où prévention et traitement se télescopent : jusqu'à il y a peu les enjeux des tests *BRCA1/2* étaient seulement préventifs, depuis peu avec l'arrivée de traitements spécifiques de cancers survenant dans un contexte *BRCA*-/- (inhibiteurs de *PARP*) l'enjeu est aussi thérapeutique. Que devient le droit de ne pas savoir quand il s'agit de traiter une personne atteinte ?

<sup>107</sup> Weil-Dubuc PL. (2013). Les servitudes du droit de savoir. Autour du diagnostic présymptomatique. Publié dans [lavedesidees.fr](http://lavedesidees.fr).

<sup>108</sup> Green RC, et al. (2013). *ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing*. *Genet Med.*; **15**: 565–574.

<sup>109</sup> Burke W, et al. (2013). *Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk!* *Genet Med.*; **15**:854-859.



d'origine génétique (héréditaire) grave. Cette obligation ne résout pas la question éthique de savoir annoncer un risque de maladie à une parentèle qui n'était pas en demande<sup>110</sup>. Ainsi se trouve soulignée la difficulté d'établir un équilibre entre l'autonomie de la personne, le respect de cette autonomie et le devoir de solidarité qui s'exprime également dans la mise en garde et la prévention d'un risque ou d'un danger d'origine génétique.

---

<sup>110</sup> Ces questions soulignent le fait que notre patrimoine génétique, la séquence d'ADN qui nous identifie en tant qu'individu, ne nous appartient pas en propre, mais est partagée avec notre famille, que nous l'avons hérité et que nous la transmettons, sans avoir de contrôle sur les éléments que nous transmettons ni sur leur « normalité ».





## IV / Principales questions ouvertes par cette réflexion

L'évolution rapide des progrès techniques dans le domaine de la génétique a conduit le CCNE à poursuivre sa réflexion face à la généralisation du séquençage d'ADN à haut débit et ses implications médicales et sociétales. Ces progrès techniques, analyses plus rapides, moins coûteuses et plus fiables, ont été rendus possibles grâce à l'investissement considérable et conjoint d'une recherche cognitive, particulièrement dans le domaine public, et de ruptures technologiques qu'ont permises des entreprises privées. Ils sont une opportunité incomparable pour accélérer et accroître la compréhension du vivant et de ses dysfonctionnements, et progresser dans la prise en charge des personnes qui en souffrent.

Partant, un procédé, apparemment technique, l'analyse du génome entier, serait susceptible de remettre en cause des pratiques ou des concepts bien établis dans le champ médical ou social, ou d'entrer en conflit avec des règles juridiques nationales ou internationales, elles-mêmes sous-tendues par des valeurs, ouvrant ainsi un vaste questionnement éthique.

Certaines de ces évolutions ont principalement pour objectif l'amélioration de la santé des personnes et produiront sans doute des effets en ce sens. Elles répondent en outre à un besoin légitime d'autonomie des citoyens qu'il serait illusoire de vouloir freiner pour les protéger d'eux-mêmes. Pour autant, certaines évolutions sociales ainsi que certains risques liés à l'analyse du génome, relativement prévisibles, nécessitent d'ores et déjà une réflexion collective dans le but de les éviter, les minimiser ou les compenser.

Le CCNE souhaite ouvrir cette réflexion dans de grands domaines dans lesquels ce que certains ont parfois qualifié de « révolution génétique » joue un rôle majeur : la pratique médicale, le consentement libre et informé et la vie privée. S'il y a révolution génétique, c'est en termes de changement d'échelle plutôt que par l'inédit des situations proposées.

Les questions « Comment respecter le droit de ne pas savoir ? Comment traiter les informations incidentes ? » ne sont pas nouvelles : les techniques médicales d'imagerie (exemple des explorations scannographiques abdominales en urgence conduisant à un nombre important de découverte d'« incidentalomes »<sup>111</sup>) et de biologie les suscitaient déjà. De même, la question des apparentés et de la fin d'une information personnelle, au sens où une information personnelle peut signifier une information sur la parentèle, existait déjà dans l'évocation de l'histoire familiale, dans le cadre d'une démarche médicale.

---

<sup>111</sup> Kelly ME, et al. Incidental findings detected on emergency abdominal CT scans: a 1-year review. *Abdom Imaging*. 2015; Jan 10.



La difficulté d'anonymiser les données personnelles génétiques n'est également pas singulière, bien qu'elle soit plus déterminante encore. Il n'empêche que le changement d'échelle, s'il ne produit pas de l'inédit à proprement parler, démultiplie les problématiques d'usages et la nécessité pour l'interrogation éthique de vérifier si ces nouvelles techniques bénéficient au plus grand nombre sans entrer en contradiction avec les droits de chacun.

Avant même d'introduire ces questionnements, il est nécessaire de rappeler que nous ne disposons pas aujourd'hui des moyens financiers et humains, tant au niveau de l'analyse elle-même que du conseil génétique auprès des personnes, suffisants pour généraliser l'analyse du génome entier. Nous n'avons pas non plus les moyens de stocker dans la durée les masses d'information qu'il faudrait alors conserver.

## **A. Place de la génétique dans l'évolution de la pratique médicale**

### **1- Place et rôle de la génétique en question**

Dans le devenir d'une personne, ce qui revient à la seule séquence génétique (héritée) ne représente qu'un pourcentage qu'il est difficile, voire vain d'estimer. Personne ne peut contester aujourd'hui que la complexité d'un être vivant et son devenir ne reposent pas sur la seule séquence de 23 000 éléments simples, les gènes, mais sur une succession d'étapes aboutissant à leur utilisation par les cellules. Ces étapes sont influencées par l'environnement au sens large, et parfois régies par des fluctuations aléatoires sur lesquelles se construit la diversité humaine. Si la séquence d'ADN peut être déterminée avec précision – ce qui n'est pas le cas des autres facteurs impliqués – son expression a une part d'imprévisibilité qui représente une dimension essentielle de son analyse.

Si l'inné a longtemps été confondu avec le génome, des travaux récents suggèrent aujourd'hui qu'il pourrait exister, à l'instar de ce qui a été démontré chez les plantes, un certain degré d'héritabilité de caractères acquis, inscrits dans l'épigénome. Cette extrême complexité de l'agencement et du fonctionnement des séquences d'ADN, révélée par les techniques d'analyses globales, ne coïncide plus avec les représentations traditionnelles du « tout génétique ». Des variants génétiques peuvent, par exemple, ne pas se traduire par des symptômes, ou en entraîner chez certains individus et non chez d'autres. Ainsi, la notion de « génome normal », dans l'acception « d'idéal génomique » n'a pas de sens.



## 2- Une médecine de précision<sup>112</sup>

Les progrès de la génomique contribuent à façonner la médecine pour lui permettre d'affiner certaines orientations thérapeutiques et d'introduire, dans certaines limites, une meilleure adaptation de la clinique aux caractéristiques génétiques d'une personne. Il s'agit à présent d'une réalité encore limitée et parcellaire, mais pleine d'espoirs. Etape après étape, les corrélations établies entre certaines pathologies, ou des sous-groupes de pathologies, et des caractéristiques génétiques permettent en effet de diagnostiquer, ou de prévoir, la survenue de certaines maladies, et, dans certains cas, de les traiter. L'abondance d'informations issues de l'analyse du génome entier fait que la connaissance de variants génétiques précède nécessairement celle de leur signification.

Face au risque que des informations non encore validées, ou de signification inconnue soient néanmoins délivrées, le premier devoir des généticiens (médecins et chercheurs) est de ne pas se tromper dans la prédiction. Il importe donc de mettre en œuvre un contrôle renforcé de la pertinence et de la sécurité des applications qui seront faites des connaissances issues de l'analyse du génome, mais qui sache tenir compte de l'évolution des standards mathématiques de la médecine fondée sur des preuves (*evidence based medicine*).

D'autre part, il est nécessaire d'observer qu'une médecine de précision conduit à subdiviser des maladies fréquentes, par exemple les maladies cardiovasculaires ou les diabètes, en sous-groupes de maladies rares mieux définies au niveau moléculaire, afin de pouvoir prescrire un traitement adapté. Cette adaptation nécessite des développements thérapeutiques spécifiques du même ordre que ceux qui existent actuellement pour les maladies rares, ou dans le cas des maladies fréquentes des patients des pays pauvres qui sont dans l'impossibilité d'acheter ces produits thérapeutiques<sup>113</sup>. Ainsi, en voulant faire une médecine « personnalisée » ou « de précision », n'est-on pas en train de remettre en cause le modèle actuel d'élaboration, de production et de marchandisation des médicaments, qui repose sur un marché fondé sur des médicaments communément qualifiés de « blockbusters » ? L'industrie pharmaceutique est en train de s'adapter au marché de médicaments ciblés, mais souvent extrêmement coûteux (par exemple le Nivolumab pour le mélanome métastasé et le cancer du poumon non à petites cellules), dont l'impact budgétaire soulève de grandes questions au regard de la solidarité nationale, donc de

---

<sup>112</sup> Claeys A, Vialatte JS, Office parlementaire des choix scientifiques et techniques. Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée. Office parlementaire des choix scientifiques et techniques, 2014, rapport accessible à [http://www.senat.fr/rap/r13-306/r13-306\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/r13-306/r13-306_mono.html)

<sup>113</sup> Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins : « *En raison du coût élevé de la recherche et développement, l'industrie pharmaceutique est réticente à développer des médicaments destinés à traiter les maladies rares ainsi que les médicaments dits « orphelins » dont le marché est peu important.* »



l'Assurance maladie<sup>114</sup>.

### 3- Un autre rapport à la maladie

La santé humaine et sa définition, toujours en usage, par l'Organisation mondiale de la Santé en 1946<sup>115</sup> restent un vaste sujet de débat. Elles se confrontent à une médecine fondée sur des preuves scientifiques à laquelle nous avons vu que les données génétiques, particulièrement celles issues du séquençage de l'ADN à grande échelle et haut débit, contribuent à donner une apparence d'objectivité. Cela ne s'oppose pourtant pas à l'appréhension de la maladie comme « *une autre allure de la vie* », même si cela semble remettre en cause la primauté de la clinique dont G. Canguilhem disait : « ... *la clinique n'est pas une science et ne sera jamais une science (...)* *On ne dicte pas scientifiquement des normes à la vie* ».

La génétique suffit-elle à « définir » la maladie sans symptômes, avant les symptômes ?

Il existe un vrai risque que l'exercice de la clinique, dont la médecine de précision devient un élément clé, conduise les praticiens à se contenter un jour de traiter le profil génétique de la personne. Elle porterait en elle une forme de dépersonnalisation de la relation médecin/patient. Ce risque devrait être compensé par un enseignement médical faisant une place à une conception holistique de l'individu, apprenant à traiter l'homme, et pas seulement sa pathologie, encore moins son génome.

### 4 -Un autre rapport à la prévention de la maladie

C'est aussi sur le terrain de la prévention que les nouvelles technologies pourraient accélérer l'évolution de l'exercice médical. Mais, une fois encore, il ne s'agit pas d'un phénomène nouveau. Les résultats d'une mesure de pression artérielle ou le dosage sanguin des lipides, cholestérols en particulier, ne révèlent pas une maladie, mais plutôt le risque d'une maladie, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde. La généralisation de tests génétiques prédictifs participe à l'accroissement de la distance entre l'annonce d'une prédisposition et sa possible manifestation clinique, et au besoin d'anticiper cette manifestation. Apporte-t-elle pour autant une contribution décisive à la médecine de prévention, tant au niveau individuel qu'à celui de la santé publique ?<sup>116</sup>

---

<sup>114</sup> Claeys A, Vialatte JS. 2014, opus cité

<sup>115</sup> « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.* » Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946.

<sup>116</sup> Etienne JC, Corne C. Les enjeux de la prévention en matière de santé. 2012. Avis du Conseil économique, social et environnemental.



Il est utile, en termes de santé publique, de responsabiliser les individus et de favoriser des comportements de nature à réduire les risques de survenue des pathologies. Mais l'individualisation des stratégies de prévention en fonction des caractéristiques génétiques des personnes plus ou moins susceptibles de développer telle ou telle maladie comporte un risque de dérive sociale vers des discriminations ou des atteintes à la liberté individuelle, surtout dans un contexte où la réduction des dépenses de santé est perçue par beaucoup comme une nécessité. L'exploitation de ces données en termes de risques, dans une perspective de santé publique, à l'échelle d'une population, ne signifie pas qu'elles comportent un bénéfice individuel direct en termes de prévention, et donc de santé. Quelles informations le « tout » génomique aujourd'hui, tout phénotypique demain – apportent-elles à l'individu ?

### 5- Place et rôle du médecin

Dans son avis N° 120, le CCNE avait déjà abordé les difficultés nouvelles que rencontrent la pratique médicale confrontée à la très grande technicité du séquençage de l'ADN, l'interprétation des séquences, et surtout la masse des informations qu'elle génère, apportent dans la pratique médicale : *« En effet, un choix a priori des cibles de lecture de la séquence d'ADN, réalisé en amont du médecin, ôterait au médecin, interlocuteur direct de la femme enceinte ou du couple, tout pouvoir de jugement, et toute capacité de répondre dans le détail aux nombreuses interrogations que les résultats de cette lecture susciteraient chez ces couples. Le médecin serait alors déresponsabilisé, au sens éthique plus encore que juridique, alors même qu'il lui incomberait toujours d'assurer le suivi non seulement de la grossesse, mais de la vie future de l'enfant après sa naissance »*. Ce qui était vrai pour le diagnostic anténatal, l'est, *a fortiori*, dans tous les aspects de la « médecine génétique ».

Comme nous l'avons discuté plus haut, l'évolutivité des informations apportées par le séquençage d'ADN de grande ampleur confère au médecin une place particulière, interlocuteur à la fois de ses patients et des progrès de la connaissance, clinicien et partenaire de la recherche. Une conséquence importante de la diversité des champs et de la complexité des résultats en médecine est le risque que le médecin devienne en « incapacité » de comprendre les données rendues disponibles, et donc de rendre compte, en les expliquant, de ces données à son patient.

Si les données génétiques sont des sujets de recherche, cela signifie qu'elles ouvrent l'horizon autant qu'elles apportent des réponses, créant une certaine perplexité : nous ne savons pas très bien où tout cela nous conduit. Notre réflexion doit donc permettre de mettre en lumière les questionnements auxquels les médecins, en premier lieu, mais également les éducateurs/enseignants, la société, le législateur devraient être attentifs, sachant que l'on ne connaît pas précisément le nouveau périmètre qui s'ouvre. Compte tenu de la multiplicité des acteurs dont certains offrent un service purement mercantile, qui aura la responsabilité, et comment dé-



livrer une information fiable et compréhensible, pourtant indispensable pour recueillir le consentement de la personne et assurer l'utilisation stricte des données génétiques aux fins pour lesquelles elle a été recueillie ? Comment et qui pour lui délivrer, en retour, l'information génétique recueillie, et surtout, l'interprétation qui en est faite, avec ses incertitudes ?

N'oublions pas que plus large et moins ciblée sera l'analyse, plus fréquente sera la survenue de données inattendues, de signification plus ou moins connue. Quelle sera alors la démarche à adopter pour ne pas abandonner l'individu seul face à des données anxiogènes et une incertitude angoissante ? Quelle part donner à l'accompagnement psychologique dans la pratique médicale, particulièrement celle du conseil génétique ?

## **B. Réflexion nécessaire sur le respect et la protection de la vie privée**

Les conséquences qu'ont sur la notion de vie privée le changement d'échelle dans les moyens requis pour l'acquisition et l'analyse des données génétiques, la masse des données engendrées, les utilisations et les opérateurs multiples et variés qui les exploitent, nous obligent à repenser cette notion.

### **1-La protection juridique des données personnelles**

Il est, une fois encore, nécessaire de remarquer que, pour l'essentiel, la gestion des données génétiques (séquence d'ADN) entre dans un cadre plus général, celui des données personnelles, notamment de santé, qui sont stockées en masse et partagées en permanence, qu'il s'agisse d'identifiants et de dossiers bancaires, par exemple, ou de dossiers médicaux, notamment au sein des caisses d'assurance maladie, même si le cas particulier du « dossier médical partagé » reste un cas très sensible<sup>117</sup>. Aucun professionnel de santé ne saurait rendre publiques des informations médicales sur un tiers, même rendues publiques par ce dernier, en raison du devoir de secret auquel il est astreint.

Dès lors qu'on protège dès à présent les données personnelles en matière médicale, il n'y a pas de raison déterminante d'écarter le séquençage du génome humain des principes généraux applicables aux traitements, tels qu'ils sont définis aux articles 6 et 7 de la loi du 6 janvier 1978 :

- La finalité (un usage déterminé et légitime) ;
- La proportionnalité (enregistrement des seules informations pertinentes et nécessaires) ;
- La pertinence des données (données adéquates, pertinentes et non excessives par rapport aux objectifs poursuivis) ;
- La durée limitée (conservation des données selon les finalités assignées au traitement) ;

---

<sup>117</sup> Cf. CCNE, avis N° 104 : Le "dossier médical personnel" et l'informatisation des données de santé (2008).



- La sécurité et la confidentialité (personnels habilités, mesures de sauvegarde des données, empêchement du libre-accès) ;
- La transparence (information à donner aux personnes concernées) ;
- Le respect du droit des personnes (informer les intéressés qui ont le droit de s'opposer ; droits d'accès et de rectification de ces derniers ; accord exprès et droit corollaire d'opposition à un enregistrement – sauf si celui-ci a un caractère obligatoire ; droit « à l'oubli » ; refus des « profilages » selon des critères ethniques, religieux ou l'orientation sexuelle ; pénalités en cas d'infraction).

## 2- Les limites d'une utilisation des données personnelles

Décider, pour diverses raisons, de faire séquencer son génome ou être obligé de le faire<sup>118</sup>, pour soi ou pour son enfant, est très différent. La limite est fixée par la réponse à la question « Qui décide et de quelle manière ? ». En matière de respect de la vie privée, de plus en plus de personnes souhaitent être « transparentes ». Mais être d'accord pour rendre publiques ses données génétiques ne signifie pas qu'on renonce à un droit de pouvoir faire autrement, même et surtout alors qu'une forme de pression sociale, voire un « air du temps », tend à faire croire qu'il s'agit d'un devoir de responsabilité personnelle devant sa propre santé, et de solidarité au nom de l'amélioration de la santé publique. Posséder sa carte d'identité génétique apparaît gratifiant et sans danger, mais, comme sur les réseaux sociaux qui ont rendu poreuse la frontière entre public et privé, on pourrait regretter un jour d'avoir rendu publiques des informations fondées sur des données susceptibles d'être interprétées, voire réinterprétées plus tard, et dont on ne soupçonnait pas un potentiel pouvoir de nuisance.

Le respect de la vie privée protège l'individu de la révélation indue, source de connaissance pour le public ou *knowledge*, de faits de la vie privée, et des atteintes portées à sa dignité ou à sa liberté<sup>119</sup>. Le droit à l'autodétermination informationnelle, concept dégagé par la Cour constitutionnelle allemande en 1983, est à promouvoir ; il n'est pas un droit de propriété au sens traditionnel du terme mais un droit attaché à la personne, tendant à « *garantir en principe la capacité de l'individu à décider de la communication et de l'utilisation de ses données à caractère personnel* ». Le droit de propriété prétend faire des individus des gestionnaires d'un patrimoine, le

<sup>118</sup> Le Koweït est, par exemple, devenu le premier pays à rendre obligatoires un fichage sur la base de tests d'ADN pour tous ses résidents. Une telle décision serait illégale en Europe, suivant les décisions de la Cour européenne des droits de l'homme (CEDH). (sources : <http://www.rfi.fr/moyen-orient/20150714-koweit-impose-fichage-adn-ensemble-population-test/>)

<sup>119</sup> Halpérin JL, « Protection de la vie privée et *privacy* : deux traditions juridiques différentes ? », *Les Nouveaux Cahiers du Conseil constitutionnel* 2015/3 (N° 48), p. 59-68 ; Whitman J, « *The Two Western Cultures of Privacy : Dignity v. Liberty* », *The Yale Law Journal*, 2004, 113, p. 1151-1221 ; Rosen J, *The Unwanted Gaze : The Destruction of Privacy in America*, New York, Vintage Books, 2000 ; Post RC, « *Three Concepts of Privacy* », *Georgetown Law Journal*, 2001, 89, p. 2087,2098.



droit à l'autodétermination rappelle qu'ils doivent demeurer en mesure de décider de leur existence. Il serait nécessaire d'organiser un droit d'alerte en matière de protection des données sur le principe de la loi du 6 décembre 2013, droit d'alerte généraliste pour tout crime ou délit, comme la création d'une action collective en matière de protection des données personnelles.<sup>120</sup> Il serait également important de renforcer la capacité (*capability*) des individus à contrôler et à utiliser leurs propres données personnelles, en définissant une chaîne de responsabilités allant des organismes de collecte de données jusqu'aux utilisateurs finaux, en accompagnant les données personnelles de métadonnées qui indiquent les finalités pour lesquelles les données ont été collectées, et donc les limites de leurs utilisations<sup>121</sup>, etc.<sup>122</sup>

### 3- Le rapport santé publique/vie privée

La réflexion éthique exige que l'on se pose la question des transformations que ces techniques de séquençage entraînent déjà pour les individus et pour la société. C'est d'autant plus important si l'on peut un jour outre séquencer le génome, accéder à l'ensemble des paramètres définissant le phénotype d'un individu et permettant d'anticiper son évolution et donc de l'influencer.

Une des caractéristiques principales de l'information génétique est le caractère particulier de ces données, qui ne sont pas « personnelles », ou propres, au sens habituel des termes, mais qui sont à la fois personnelles, identifiantes et communes à une parentèle.<sup>123</sup> Dès lors comment gérer par le biais de procédures propres à une personne ce qui relève de plusieurs ?

Il est nécessaire de distinguer le cas où la « mise en fiche » est de nature purement privée et susceptible de conduire à des usages commerciaux de celui où elle répond à un but *a priori* légitime de santé publique au profit de la collectivité publique.

Les violations de la vie privée par le biais des fichiers de caractéristiques génétiques ne sont évidemment pas seulement dangereuses en elles-mêmes, mais par les utilisations qui pourraient en être faites. Un marché des données est déjà partiellement une réalité. On ne saurait en outre, ignorer le risque de leur exploitation dans certaines régions du monde, par des régimes poli-

<sup>120</sup> Rapport du Conseil d'État : *Le numérique et les droits fondamentaux*, La Documentation française, Paris, 2014.

<sup>121</sup> Cf. le projet *Consumer Privacy Bill of Rights Act* de 2015.

<sup>122</sup> Par ailleurs, on ne saurait manquer d'inviter les différentes parties prenantes, et notamment les opérateurs techniques, à mettre en place des technologies « *privacy-friendly* » (favorables à la protection de la vie privée et des données personnelles), en introduisant le concept de protection de la vie privée dès la conception (*privacy by design*), en désignant des délégués à la protection des données dans les organisations qui collectent lesdites données personnelles, en créant un droit de déréférencement fondé sur le droit d'opposition de la personne au traitement de ses données personnelles, en inversant le « *public by default* » au profit d'un « *private by default* », etc.

<sup>123</sup> Cette situation en évoque d'autres : (i) celle des parents d'enfants mineurs qui sont dépositaires des droits de ces derniers, selon une législation constante ; (ii) celle des ascendants et collatéraux de personnes destinées à être inscrites au fichier national des empreintes génétiques (FNAEG).





tiques liberticides.

Si seul le point de vue de l'amélioration de la santé publique à partir des données génétiques individuelles collectées prévaut, la protection de la vie privée peut être considérablement atteinte, d'autant plus que l'épigénétique, donc l'histoire des personnes et leurs comportements, est nécessaire à une juste interprétation des données génétiques. Dès lors, sous couvert de faire progresser la santé publique, de sérieuses intrusions pourraient être portées sur la vie privée pour mieux caractériser les comportements. On comprend alors qu'un contrat de réciprocité entre vie privée de l'individu et santé publique doit être à chaque fois établi, avec l'objectif de définir distinctement les atteintes et les bénéfices portés au droit capacitaire des personnes.

#### **4- Les modifications des procédures d'information et de consentement**

Le consentement à la conservation et à l'accès de ces données est évidemment nécessaire. Néanmoins, il ne peut pas avoir la même portée que dans des domaines où elles sont collectées pour une fin déterminée, puisque, par hypothèse, l'interprétation du génome, en pleine évolution, pourra révéler, ultérieurement, des informations que les chercheurs n'ont pas envisagées lors de leur obtention.

L'exigence du consentement libre et informé – expression consacrée mais parfois critiquée dans la mesure où il serait plus conforme au principe d'autonomie de parler de « choix » – est à la base de l'ensemble du droit médical et de la bioéthique. L'avènement de l'analyse globale du génome, son ancrage dans la recherche et l'évolutivité des connaissances auxquelles elle donne accès questionne l'efficacité du binôme information/consentement, voire sa possibilité même.

De plus, l'existence des données inattendues risque de rendre illusoire le droit de ne pas savoir, que les bonnes pratiques tentent de préserver, notamment pour les pathologies graves à révélation tardive. Faire séquencer son ADN peut revenir à imposer aux autres notamment ses apparentés ce qui est inattendu. Ce dispositif nécessite d'être entièrement revu, tant pour l'adapter au caractère probabiliste de certaines informations que pour tenir compte de ce que la totalité des découvertes et de leur interprétation ne peut être anticipée lors de la réalisation des tests.

La responsabilité du législateur en termes de santé publique devrait le conduire à réfléchir sur ce que pourrait être l'accès individuel à une information génétique médicale de qualité, sur l'adaptation du consentement libre et informé à l'éventualité de découvertes incidentes, et sur l'évolution des diagnostics avant la naissance et en période périnatale. Les perspectives de prévention, de diagnostic, et de traitement liées à l'accès au génome humain, dès lors qu'elles reposent sur des techniques scientifiquement validées, et qu'elles font la part des choses entre ce qui relève de la génétique, de l'hérédité au sens large, de l'environnement ou des facteurs individuels, méritent qu'on ne fasse pas obstacle à leur mise en œuvre. Il appartient au législateur, en



lien étroit avec les acteurs concernés, médecins et chercheurs, certes, mais aussi, de manière plus générale, les citoyens (les anglo-saxons parlent de parties prenantes, « *stakeholders* »), de mettre au point des garde-fous, des procédures de contrôle, pour les rendre compatibles avec les principes fondateurs de la pratique médicale en génétique dans notre pays. Il est évident qu'une telle réflexion ne peut aboutir que dans un délai assez long<sup>124</sup>. Il est non moins essentiel qu'elle *doive* être ouverte et partagée par tous, dans un débat démocratique que le comité appelle de ses vœux.

### 5- Une conciliation entre partage des données et vie privée

Face aux enjeux de santé publique, une personne peut choisir de remettre en cause les critères de stricte protection de sa vie privée, notamment en divulguant des données personnelles de santé ce qui est déjà le cas sur certains forums et réseaux sociaux. Rappelons que certaines données médicales, particulièrement génétiques, sont partagées par des proches et marquent les limites de ce qui peut être considéré comme des données **individuelles**. Si aucun contrat de réciprocité des droits n'est posé entre l'individu et l'organisme recueillant les données personnelles, les atteintes portées à la vie privée de l'individu lui-même sont jugées trop défavorables pour ne pas être dénoncées. À l'inverse, une réciprocité pourrait être formalisée avec les autorités publiques quant aux droits de l'individu à être informé en toute transparence sur l'usage, la protection et le contrôle de ses données par ces autorités, et son droit de demander le retrait des informations conservées. Il reste que ce type de contrat serait difficile à tenir dans le temps, compte-tenu de l'évolutivité des données en cause, alors que l'exigence d'information est d'autant plus grande que ces données évoluent dans le temps.

L'information génétique –identifiante – est permanente, et peut être conservée sous forme « dématérialisée », réutilisée, complétée à tout moment de la vie de l'individu, posant avec acuité la question des relations entre ce dernier, l'institution publique (santé) ou la société privée (mercantile) qui conserve ses données, et la collectivité (politique) qui pourrait les utiliser. Cette temporalité et cette démultiplication des acteurs distinguent l'information génétique d'autres éléments médicaux, qui n'ont de signification qu'au moment de leur réalisation, et dans le dialogue médecin/malade.

Face à l'illusion d'un stockage « anonymisé » des données personnelles et génomiques dans des banques en accès libre, la collectivité peut-elle m'assurer que l'ADN que je lui confie demeurera non identifiant ? A l'inverse, l'individu ne doit-il pas consentir à prendre le risque que des données privées ne soient pas couvertes par l'anonymat, par exemple dans le cadre de l'analyse des données d'une cohorte, si du séquençage des génomes de cette cohorte populationnelle très

---

<sup>124</sup> Le temps du droit n'est pas celui de la technologie.



large doit émerger une connaissance utile à la résolution d'un enjeu de santé publique, ou à l'identification d'un facteur de risque, dont il pourrait aussi être le bénéficiaire ? Mais, dans de tels cas, peut-on encore parler de partage ? Ne s'agit-il pas plutôt d'un don d'informations à ceux à qui cela peut être utile ?

C'est donc moins une approche patrimoniale du respect de la vie privée qui prévaut qu'une approche d'autodétermination. En effet, un principe de non-appropriation des données génétiques possède un corollaire qui est le principe de libre accès, ainsi que la mise en commun des bénéfices qui peuvent en être tirés (intellectuellement, médicalement et économiquement), en lien avec la notion de bien public. Le libre accès, et donc le partage des données sont devenus des éléments déterminants de progrès de la connaissance scientifique, qui conditionnent certaines nouvelles manières de pratiquer la recherche scientifique, en particulier hors du mode de la recherche académique. Le concept de « *publicness* »<sup>125</sup> a ainsi été forgé pour témoigner de la valeur collective des pratiques de révélation de soi : création de confiance et de connaissance communes dans un but d'améliorer les conditions d'émancipation des individus. Ce concept est donc « finalisé », il est au « service » du public, il ne s'assimile pas à la transparence généralisée, mais veut servir une définition plus inclusive du bien commun. Néanmoins, deux points sont à rappeler.

Si le partage peut être considéré comme un mode d'être de la vie privée, au sens où ce partage n'est pas imposé, mais librement consenti, il n'en demeure pas moins qu'il doit être possible de penser un *à rebours* de ce partage, au sens où il serait possible de récupérer ou d'effacer les contenus que les individus ne désirent plus partager. Or, en dehors du domaine de la recherche et de la médecine publique, les réglementations actuelles paraissent assez inefficaces pour empêcher qu'un partage consenti à un instant donné ne le soit définitivement. Enfin, dans un monde où le partage des données personnelles peut être considéré comme relevant du bien commun, ce dernier ne peut, en aucun cas, être antinomique d'un droit à la vie privée<sup>126</sup>. Ce n'est pas parce que l'individu décide de librement « partager » ses données personnelles qu'il renonce à sa vie privée, ou qu'un tiers ait le droit d'y porter atteinte.

---

<sup>125</sup> Il n'existe pas de traduction satisfaisante de « *publicness* » en français ; certains ont proposé « *publitude* » pour désigner une attitude de transparence, de partage public de la vie privée, nouvelle norme imposée par les géants d'Internet dont le slogan était : « *rien à cacher donc rien à craindre* ».

<sup>126</sup> Il paraît utile de consacrer l'idée que les données relatives au génome constituent le « bien commun », « indivis », de plusieurs personnes, dont l'usage ne peut être décidé que de manière collective.



### C. Risque de captation par la génétique de la prévention en santé publique

Nous avons analysé le rôle et les implications que les développements de la génomique moderne, notamment par celui du séquençage d'ADN de grande ampleur et à haut débit, avaient dans les domaines de la prédiction et de la prévention en santé, tant personnelle que publique.

Ce rôle est à la fois cause et conséquence de l'utilisation d'une technologie très puissante propre à faire avancer la connaissance que nous avons et souhaitons acquérir de notre hérédité et, plus généralement, de notre physiologie, en amont de toute application, qu'elle soit biotechnologique ou médicale. Face à l'emphase qui est mise sur cette dernière, le CCNE se doit de rappeler qu'il est aujourd'hui bien établi que les déterminants majeurs de santé, et donc de prédiction de santé publique sont à trouver dans les conditions de vie, et singulièrement dans les conditions socio-économiques dans lesquelles nous vivons.<sup>127,128</sup>

Il est certain que, lorsque la santé individuelle est concernée, et donc dans un contexte environnemental donné, la valeur prédictive de certains déterminants génétiques établis sur des bases scientifiques rigoureuses, peut être importante et ouvrir sur des mesures préventives parfois efficaces. Ne doit-on pas craindre un risque de captation par la génétique de la prévention en santé publique dont les moyens sont déjà trop limités.<sup>129</sup>

Il est légitime de s'interroger sur la portée réelle d'une recherche dans nos gènes et notre séquence d'ADN des stigmates de ce qui pourrait affecter notre espérance de vie, alors que celle-ci dépend principalement de déterminants sociaux et non génétiques, comme par exemple notre environnement. Il s'agit, par exemple des déterminants socio-économiques qui jouent un rôle majeur dans la santé des personnes qui vivent dans les pays les plus pauvres (notamment l'accès à l'eau potable, à des conditions sanitaires décentes, à une nourriture suffisante, aux médicaments,...). Ces déterminants socio-économiques jouent également un rôle majeur dans la santé des personnes qui vivent dans notre pays, où 3 millions d'enfants vivent sous le seuil de la pauvreté, où de plus en plus de personnes vivant dans la précarité renoncent à consulter un médecin et n'accèdent souvent au système de santé que trop tard, aux urgences ; notre pays où l'on observe de grandes disparités d'espérance de vie en fonction d'habitudes alimentaires liées à

---

<sup>127</sup> « Comblent le fossé en une génération : instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé ». Rapport final de la Commission des Déterminants sociaux de la Santé. Organisation mondiale de la Santé 2009. ISBN 978 92 4 256370 2.

<sup>128</sup> Marmot M. 2010. "Fair society, healthy lives". *Strategic review of health inequalities in England post-2010*.

<sup>129</sup> Rappelons que les dépenses de prévention ne représentaient que 2,24 % des dépenses courantes de santé en France, en 2014.

<http://www.irdes.fr/enseignement/chiffres-et-graphiques/depenses-de-sante/depense-courante-de-sante.html>



l'obésité ou la consommation de tabac ou d'alcool, mais aussi en fonction des professions ou des régions d'habitation.

Ne doit-on pas également s'interroger sur la nature des forces scientifiques, politiques, et essentiellement économiques qui poussent vers une prise en charge de plus en plus technique de la santé, dont les tests génétiques ne sont qu'une partie émergente, mise actuellement en lumière par la prodigieuse rapidité de leur développement ?

La recherche en génomique humaine ne sera un atout majeur pour l'amélioration de la santé humaine qu'à la condition de ne pas la substituer à l'approche clinique ni à celle de santé publique<sup>130</sup>, toutes deux consubstantielles de la médecine.

---

<sup>130</sup> L'approche de *santé publique* contribue à modifier les déterminants socio-économiques de la santé et à en prévenir sur la santé, alors que l'approche clinique est le plus souvent impuissante dans ce domaine.



## V / Annexes

### A. Analyse du contexte juridique

#### 1- L'examen des caractéristiques génétiques

On distinguera les conditions de sa réalisation dans une finalité médicale de l'interdiction d'utiliser ses résultats en vue d'éviter une discrimination.

##### *a- Les conditions de réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne*

Un tel examen consiste à analyser les caractéristiques génétiques d'une personne héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. *Cette analyse a pour objet « soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne, soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés, soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques »*<sup>131</sup>. Les règles qui les régissent ne sont pas celles du droit commun relatives aux décisions que la personne qui a sollicité les compétences d'un médecin parce qu'elle s'estimait malade, est amenée à prendre : elles s'appuient sur l'ensemble des informations délivrées par le médecin<sup>132</sup> issues de l'analyse globale de son état de santé, leur fonction étant de lui permettre de faire un choix en connaissance de cause, consistant soit à accepter, soit à refuser les propositions faites par le médecin<sup>133</sup>. Ce ne sont pas non plus celles applicables aux examens de biologie médicale<sup>134</sup>. Ce sont celles spécifiques aux pratiques médicales relevant de la bioéthique<sup>135</sup> qui présentent la particularité de ne pas être libres à la différence des pratiques médicales « habituelles » pour lesquelles il suffit qu'une personne s'estime malade pour qu'elle reçoive les soins que son état requiert<sup>136</sup>. Ces pratiques sont en effet contrôlées s'agissant aussi bien de la demande de la personne que de l'intervention du médecin qui

<sup>131</sup> Article R. 1131-1 du code de la santé publique.

<sup>132</sup> Dont la délivrance constitue un droit pour la personne malade : article L. 1111-2 du code de la santé publique.

<sup>133</sup> Article L. 1111-4 al. 1 du code de la santé publique : « toute personne prend, avec le professionnel de santé et *compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit*, les décisions concernant sa santé ».

<sup>134</sup> Articles L. 6211-1 et L. 6211-2 du code de la santé publique.

<sup>135</sup> Qui, selon les motifs du projet de loi relatif à la bioéthique, s'entend comme « des questions éthiques et sociétales liées aux innovations médicales qui impliquent une manipulation du vivant » : Projet de loi relatif à la bioéthique, préc., 4.

<sup>136</sup> Ainsi que l'a montré Canguilhem, le médecin répond à une demande, celle d'une personne qui le consulte parce qu'elle pense être malade et qui fait appel à ses compétences pour qu'il la soigne ; aussi, dit Canguilhem « *c'est donc d'abord parce que les hommes se sentent malades qu'il y a une médecine* » et d'ajouter « *c'est toujours la relation à l'individu malade, par l'intermédiaire de la clinique qui justifie la qualification de « pathologique »* ». G. Canguilhem, *Le normal et le pathologique*, PUF, coll. Galien, 1966, 156.



doivent être conformes aux conditions fixées par la loi, sachant qu'en outre ce dernier doit remplir un certain nombre de conditions de diplômes et de compétences, de même que les établissements effectuant ces analyses qui sont soumis à des autorisations spécifiques<sup>137</sup>.

Aussi, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne est-il traité à l'instar de toutes ces pratiques, de manière spécifique<sup>138</sup>, car *il s'agit moins d'une médecine du malade que d'une médecine de l'identification de la maladie*, qui, parce que d'origine génétique, ancre l'idée d'un destin biologique inscrit au fond du gène dont la personne est porteuse. En outre, la mise en évidence n'implique, sauf cas rares, qu'une probabilité de développer une maladie souvent sans traitement, ni même prévention possible. C'est donc *l'incertitude* qui caractérise ce type de situation. Enfin, la personne porteuse du gène délétère bien que directement concernée, n'est pas seule à l'être, sa descendance à qui elle peut le transmettre l'étant également, ainsi que sa « famille ». Aussi les règles qui gouvernent l'examen des caractéristiques génétiques sont-elles caractérisées à la fois par le souci de ne pas traiter le test génétique comme un « banal » examen de biologie médicale et par le fait que cet examen peut avoir des conséquences pour des personnes autres que celle sur qui il est pratiqué.

La loi impose *deux obligations au médecin* relatives au *recueil du consentement* et à *l'information* ; mais dans les deux cas, leurs modalités ne sont pas celles applicables à une personne soignée fixées par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits de la personne malade. Celle-ci distingue *la prise de décision* par le patient de la *réalisation* éventuelle des soins nécessités par son état. L'information, qui, depuis la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, est un droit du patient<sup>139</sup> joue un rôle essentiel, celui de lui permettre de prendre en connaissance de cause les décisions le concernant ; elle porte sur son état de santé et concerne les soins proposés, leur utilité et nécessité, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles, les autres solutions possibles. L'expression de la volonté du patient en est la conséquence, et consiste, soit à accepter les propositions de traitements et de soins qui lui sont faites, soit à les refuser. Puis, si la personne accepte les soins proposés, aucun acte médical, ni aucun traitement nécessaires à leur réalisation ne peuvent l'être « *sans le consentement libre et éclairé de*

<sup>137</sup> Ainsi dans le cas précis des tests génétiques est-il prévu qu'ils ne peuvent être pratiqués que dans des laboratoires de biologie médicale autorisés à cet effet (Article L. 1131-2-1 al. 1 du code de la santé publique), que sont seuls habilités à procéder à ces examens les praticiens agréés à cet effet par l'Agence de la biomédecine (Article L. 1131-3 du code de la santé publique). Par ailleurs, selon qu'il s'agit d'un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique ou d'une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription se fait soit dans le cadre d'une consultation individuelle, soit toujours dans ce cadre mais par un médecin œuvrant au sein d'une «équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques (Article R. 1131-5 du code de la santé publique).

<sup>138</sup> En ce sens, Elsa Supiot montre le choix fait par le législateur d'un « *exceptionnalisme génétique* » : E. Supiot, *Les tests génétiques, contribution à une étude juridique*, thèse Paris I, 2013, p. 10 et s. Presses Universitaires d'Aix-Marseille (PUAM), 2014, 40 et s.

<sup>139</sup> « *Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé* » : article L. 1111-2 al. 1 du code de la santé publique.



la personne » qui « peut être retiré à tout moment »<sup>140</sup> : le médecin ne peut intervenir sur la personne sans son accord<sup>141</sup>.

Pour ce qui concerne l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, il existe tout d'abord une règle de principe édictée par le code civil<sup>142</sup> qui est celle de l'obligation pesant sur le médecin de recueillir le consentement exprès de la personne préalablement au test, l'obtention de son accord constituant une condition indispensable pour sa réalisation. En outre, l'expression de son accord est soumise au formalisme de l'écrit. Mais cette exigence apparaît moins comme une garantie donnée à la personne qu'à celui qui reçoit le consentement, le législateur lui ménageant ainsi une preuve difficilement contestable.

Il existe ensuite des règles organisant la pratique de l'examen des caractéristiques génétiques précisées dans le code de la santé publique. Tout d'abord la règle de principe du code civil en la matière, celle de l'obligation pour le médecin de recueillir le consentement préalable est réitérée, sachant que depuis la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, celle-ci n'est plus reproduite, mais seulement visée par renvoi au code civil<sup>143</sup>. Puis, dans un second temps, elles énoncent des règles relatives à l'information sous la forme de deux obligations, l'une pesant sur le médecin prescripteur d'informer la personne, avant la réalisation du test, des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, et l'autre pesant sur la personne objet du test, une fois celui-ci réalisé, de leur communiquer ces résultats<sup>144</sup>. Encore faut-il préciser que ces deux obligations ne concernent que les seules hypothèses où l'anomalie peut bénéficier de mesures de prévention ou de soins. Ces obligations sont révélatrices de la spécificité de ces maladies liées à leur dimension familiale, car, ainsi que le relevait le CCNE dans son Avis n°76<sup>145</sup> « les résultats d'un test génétique ne concernent pas seulement le sujet probant, mais l'ensemble de sa famille, ses ascendants, ses descendants et ses collatéraux, voire son (sa) conjoint(e) ». Ainsi d'une part, l'information à donner à la famille est si primordiale qu'elle occulte celle qu'on s'attendrait à voir communiquée à la personne objet du test, mais qui ne figure pas dans la loi, nécessitant de se

<sup>140</sup> Article L. 1111-4 al. 4 du code de la santé publique.

<sup>141</sup> Ces deux règles –information et consentement- ne se cumulent que si la réalisation de la décision nécessite une intervention sur le patient ou bien lorsqu'un traitement lui est administré.

<sup>142</sup> Article 16-10 al. 2 du code civil.

<sup>143</sup> Cette règle qui était répétée dans l'article L. 1131-1 al. 1 du code de la santé publique a disparu dans la version issue de la loi de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique ; dorénavant il est seulement indiqué que l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne est régi à la fois par le code civil et par les dispositions du code de la santé publique le concernant. Ce seul visa rend difficile la compréhension de l'alinéa 2 qui suit et qui prévoit des exceptions à cette règle de principe, faute qu'elle soit explicitée.

<sup>144</sup> Soit directement, soit par l'intermédiaire du médecin prescripteur.

<sup>145</sup> CCNE, Avis n°76, *A propos de l'information génétique familiale en cas de nécessité médicale*, 24 avr. 2003, 3.





reporter aux dispositions réglementaires pour connaître le contenu de l'information qu'elle reçoit<sup>146</sup>. Mais, d'autre part, la communication de l'information génétique à un membre de la famille semble si légitime que la question de savoir s'il souhaiterait ou non la connaître - bien qu'il ne l'ait pas demandée - n'est pas envisagée, alors que la personne objet du test, qui peut demander à être tenue dans l'ignorance du diagnostic<sup>147</sup>, peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des membres de sa famille, ce qui revient à la leur imposer<sup>148</sup>.

Une fois réalisé l'examen des caractéristiques génétiques, *la communication des résultats* se fait selon les règles spécifiques aux tests génétiques<sup>149</sup> et non pas selon celles générales régissant les examens de biologie médicale. Alors que ces derniers sont d'une part transmis au prescripteur et d'autre part au patient<sup>150</sup>, c'est le médecin prescripteur qui communique les résultats du test génétique à la personne concernée, voire aux membres de sa famille<sup>151</sup>.

L'ensemble de ces règles, à l'instar de l'article 12 de la Convention d'Oviedo, ne concerne que *les seuls tests génétiques qui sont des examens médicaux* : « *il ne pourra être procédé à des tests prédictifs de maladies génétiques ou permettant soit d'identifier le sujet comme porteur d'un gène responsable d'une maladie soit de détecter une prédisposition ou une susceptibilité génétique à une maladie qu'à des fins médicales ou de recherche médicale, et sous réserve d'un conseil génétique approprié* ».

<sup>146</sup> Article R. 1131-4 al. 1 du code de la santé publique : « ... , la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille ». Seules les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales fixées par l'arrêté du 27 mai 2013 fixent de manière claire et précise le contenu de cette information à délivrer à la personne.

<sup>147</sup> Article L. 1131-1-2 al. 1 du code de la santé publique : « ... si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des intéressés dans les conditions prévues au quatrième alinéa ».

<sup>148</sup> L'arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale n'envisage pas cette question, toute à sa préoccupation de déterminer ce qu'est une affection grave causée par des anomalies génétiques, ce qu'est une mesure de prévention ou de soin de cette affection ainsi que les obligations du médecin d'informer sur le risque de perte de chance en termes de prise en charge médicale que fait courir la personne qui refuse de transmettre l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés et le rappel de l'obligation de la personne d'informer sa parentèle des résultats des examens réalisés en cas de diagnostic d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave si des mesures de prévention ou de soins peuvent être envisagées : arrêté du 8 décembre 2014, *JO*, n°0293 du 19 décembre 2014, texte n°63.

<sup>149</sup> Article L. 6211-6 du code de la santé publique : « un examen de biologie médicale portant sur les caractéristiques génétiques d'une personne [...] est soumis aux dispositions du présent livre ainsi qu'à celles du chapitre Ier du titre III du livre Ier de la première partie ».

<sup>150</sup> Sur le fondement de l'article L. 1111-2 du code de la santé publique qui prévoit que « l'information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences »

<sup>151</sup> Article R. 1131-19 al. 2 du code de la santé publique : « ... ou, le cas échéant, aux personnes mentionnées au deuxième alinéa de l'article L. 1131-1, dans le cadre d'une consultation médicale individuelle ».



Mais 10 ans après son adoption, le Rapport relatif au Protocole additionnel relatif aux tests génétiques du 7 mai 2008 observait « *le développement d'une offre commerciale directe de tests génétiques en dehors de tout système de santé* » et affirmait dans le *Préambule du Protocole* être conscient « *du caractère préoccupant d'éventuelles utilisations abusives des tests génétiques, en particulier des informations résultant de ces tests* ». Mais dans la mesure où ces règles ne régissent que les seules pratiques médicales, elles ne s'appliquent pas à la proposition de tests génétiques vendus par l'intermédiaire de sociétés sur internet et réalisés dans un cadre extra-médical. Tout au plus, ce protocole additionnel a-t-il pu affirmer que l'utilité clinique d'un tel test doit être un critère essentiel dans la décision de le proposer à une personne ou à un groupe de personnes<sup>152</sup>.

De même le législateur français, relevant le caractère préoccupant du développement des tests génétiques sur internet alors qu'ils sont de qualité inégale et leurs résultats délivrés sans aucune explication médicale,<sup>153</sup> a proposé que l'interdiction de demander un examen de ses caractéristiques génétiques en dehors d'une prescription médicale soit assortie d'une sanction pénale<sup>154</sup>. Mais cette disposition semble une digue bien faible dans la mesure où les poursuites ne sont possibles qu'autant que de tels comportements sont repérés. De son côté, le Conseil de l'Europe a publié en 2012 une brochure d'information<sup>155</sup> destinée au public, mettant en garde contre les tests génétiques en accès direct.

*b- L'interdiction de l'utilisation des résultats du test génétique susceptibles d'engendrer une discrimination*

Les règles applicables en la matière sont issues d'un débat qu'il n'est pas inutile de rappeler. En 1994, l'utilisation des tests génétiques ne fut reconnue légitime que pour une finalité médicale, excluant qu'ils puissent être demandés par un assureur car étant entrepris dans un but de sélection, ils entraîneraient une discrimination puisque les conditions de l'assurabilité dépendraient des caractéristiques biologiques de la personne. S'inclinant devant cette règle, la Fédération française des sociétés d'assurances avait accepté en 1994 un moratoire de cinq ans. Toutefois, dans une visée prospective, leur revue publiait un article de François Ewald et Jean-Pierre Moreau<sup>156</sup> dans lequel ils théorisaient l'idée selon laquelle la génétique et la prédictivité qui en résulte changent la donne, car

---

<sup>152</sup> Article 6 du Protocole additionnel relatif aux tests génétiques à des fins médicales du 7 mai 2008, préc.

<sup>153</sup> Rapp. AN, n° 3403, 11 mai 2011, 26, par J. Leonetti.

<sup>154</sup> Article L1133-4-1 du code de la santé publique qui reproduit l'article 226-28-1 du code pénal aux termes duquel « le fait, pour une personne, de solliciter l'examen de ses caractéristiques génétiques ou de celles d'un tiers [...] en dehors des conditions prévues par la loi est puni de 3 750 € d'amende ».

<sup>155</sup> *Les tests génétiques à des fins médicales*, Conseil de l'Europe, 2012, [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/fr\\_geneticTests\\_hd.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/fr_geneticTests_hd.pdf)

<sup>156</sup> F. Ewald, J-P Moreau, *Génétique médicale, confidentialité et assurance*, Revue Risques, n°18, 1994.



« la maladie qui était une fatalité, devient un destin individuel » ; aussi « l'égalité devant la santé qui était liée à une égale ignorance devant la maladie » est-elle rompue par le fait de pouvoir connaître les potentialités bonnes comme mauvaises en matière de santé, ce qui rend chaque personne individuellement responsable de son capital santé. Par voie de conséquence, cacher une information sur un état de santé mauvais cause un tort aux autres assurés en leur faisant assumer une charge indue, comme à l'inverse, ne pas pouvoir communiquer une information sur un bon état de santé cause un tort à l'intéressé qui ne peut pas négocier un montant de prime inférieur.

Le choix a été fait, d'abord dans le projet de loi relatif à la bioéthique de 2001, puis repris par celui relatif aux droits de la personne malade et à la qualité du système de santé d'étendre l'infraction de discrimination<sup>157</sup> aux caractéristiques génétiques. Encore faut-il préciser que les discriminations fondées sur l'état de santé, « lorsqu'elles consistent en des opérations ayant pour objet la prévention et la couverture du risque décès, des risques portant atteinte à l'intégrité physique de la personne ou des risques d'incapacité de travail ou d'invalidité »<sup>158</sup> ne sont pas sanctionnables, si bien que les assureurs peuvent légalement refuser les candidats à l'assurance de personnes pour des raisons liées à leur état de santé. Cette exception est due au fait que le contrat d'assurance est un contrat dit de bonne foi, ce qui impose au candidat à l'assurance « ... de répondre exactement aux questions posées par l'assureur [...] sur les circonstances qui sont de nature à faire apprécier par » ce dernier « les risques qu'il prend en charge »<sup>159</sup>.

Cependant les informations que peut demander un assureur ne portent que sur les éléments *certaines* de l'état de santé et *connus au moment de la déclaration*. C'est pour cette raison que deux règles ont été adoptées : d'une part, l'assureur ne peut pas utiliser les informations de nature génétique que le candidat à l'assurance lui communiquerait spontanément, ni lui demander s'il a été l'objet d'un test génétique et quels en sont les résultats, ou lui demander de se soumettre à un test génétique<sup>160</sup> ; d'autre part, les discriminations fondées sur la prise en compte de tests génétiques prédictifs ayant pour objet une maladie qui n'est pas encore déclarée ou une prédisposition génétique à une maladie sont punies des peines sanctionnant l'infraction de discrimination<sup>161</sup>. C'est donc en raison du *carac-*

---

<sup>157</sup> Article 225-1 du code pénal.

<sup>158</sup> Article 225-3 du code pénal.

<sup>159</sup> Article L. 113-2-2° du code des assurances.

<sup>160</sup> Article L. 1141-1 du code de la santé publique. Cette règle est répétée dans le *code des assurances* (Article L. 133-1 du code des assurances), également dans le *code de la sécurité sociale* pour ce qui concerne les entreprises de prévoyance (Article L. 932-39 du code de la sécurité sociale), ainsi que dans le *code de la mutualité* pour les mutuelles au sens de ce code (Article L. 112-4 du code de la mutualité).

<sup>161</sup> Article 225-3 1° du code pénal.



*tère incertain du développement de la maladie*, que l'état de santé lié à des facteurs génétiques n'a pas à être communiqué à l'assureur.

## 2- Les diagnostics anténataux

Le diagnostic prénatal est de *nature génétique* ; il est une application de la médecine prédictive aux fœtus et aux embryons, mais avec à la clé une éventuelle interruption volontaire de grossesse pour motif médical, d'où la possibilité progressivement admise de faire le diagnostic sur les cellules embryonnaires avant même l'implantation de l'embryon dans l'utérus.

Le *diagnostic prénatal* s'est mis en place à partir de 1972 avec l'amniocentèse qui permet le diagnostic prénatal d'une anomalie chromosomique : la trisomie 21. C'est cette technique qui va appuyer l'autorisation, par la loi n° 75-17 du 17 janvier 1975, de l'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique (ITG) fondée sur l'idée suivante : les parents qui ont déjà un enfant inadapté craignent d'en avoir un autre et n'acceptent de conduire jusqu'au bout une nouvelle maternité qu'après avoir été assurés par les examens subis que l'enfant à naître sera normal. La loi admet la possibilité de recourir à une interruption pour motif thérapeutique, lorsque le fœtus est très gravement atteint et ne peut être soigné, afin de donner l'espoir à ces parents d'avoir d'autres enfants en bonne santé. A l'origine, la recherche de certaines pathologies du fœtus visait à répondre au problème de l'absence de thérapeutique : si le diagnostic met en évidence une affection d'une particulière gravité sans traitement, la solution qui est proposée au couple est l'ITG (devenue interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG)).

Historiquement, c'est le caryotype fœtal pour la recherche d'anomalies chromosomiques, en particulier la trisomie 21 qui a introduit le diagnostic prénatal dans les pratiques médicales ; il y avait un accord sur sa gravité et la constance du handicap mental de la personne atteinte, ainsi que sur la fréquence de sa survenue en population. Ces pratiques se sont donc développées dans le cadre de *la génétique*. La réalisation d'un caryotype fœtal, visant initialement la trisomie 21, est une technique qui permet la mise en évidence de tout type d'anomalie chromosomique ; ainsi rapidement le problème s'est posé pour les trisomies 13 ou 18, affections d'expression clinique très sévères, le plus souvent létales au cours de la grossesse ou dans la première année de vie.

Le développement de la biologie moléculaire au début des années 1980 a permis l'identification directe des gènes ; elle a couvert progressivement un éventail de plus en plus large de pathologies. La biologie moléculaire a été utilisée au départ pour résoudre une question définie : rendre possible le diagnostic prénatal d'un groupe délimité de maladies ; puis, le champ s'est développé englobant toute maladie ayant une dimension génétique, ce qui pose notamment le problème de la prédiction de la survenue à l'état adulte d'une maladie sans traitement possible. Ainsi a-t-on pu constater au fil



du temps, l'extension constante du diagnostic prénatal, d'où le risque d'une sélection croissante des fœtus et la crainte corrélative exprimée d'un nouvel eugénisme, non plus d'État, mais individuel ayant pour conséquence de rendre la société intolérante aux handicaps et ainsi de « *favoriser, à son insu, une sélection des enfants à naître* » comme en exprimait la crainte le CCNE dans son avis n° 107 d'octobre 2009 sur « *les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI)* ».

Le diagnostic prénatal a tout d'abord été organisé par la loi n°94-654 du 29 juillet 1994 et défini ainsi : il « *s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. Il doit être précédé d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée* ». Cette définition est large, mais sous l'empire de cette loi, les règles applicables ne concernent que les analyses de biologie médicale effectuées en vue de rechercher une maladie déterminée pratiquées s'il existe des raisons de suspecter une anomalie d'une particulière gravité.

En 20 ans, on est passé d'un diagnostic proposé aux couples qui avaient déjà eu un enfant atteint de trisomie 21, à un diagnostic proposé à certaines catégories de femmes (au départ celles âgées de plus de 38 ans) et finalement à un dépistage. C'est ainsi que la question du dépistage prénatal de la mucoviscidose a été posée en 2003 au CCNE<sup>162</sup> qui s'est déclaré défavorable à un dépistage généralisé ; le dépistage néonatal systématique existe en France depuis 2002 afin que la prise en charge de la maladie soit la plus précoce possible, en revanche le dépistage prénatal est pour l'instant exclu.

Et dans la mesure où *l'échographie obstétricale et fœtale* est devenue le premier moyen utilisé pour le diagnostic prénatal et permet de donner des images du fœtus suffisamment fines pour permettre le dépistage de certaines malformations ou troubles du développement, et cela de manière de plus en plus précoce, la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 a étendu à cette pratique les règles initialement applicables au seul diagnostic de nature génétique.

Le *diagnostic préimplantatoire*, effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, afin de ne transférer dans l'utérus de la mère que des embryons indemnes d'une maladie génétique d'une particulière gravité et reconnue comme incurable, a été autorisé par la loi n°94-654 du 29 juillet 1994, mais à titre exceptionnel<sup>163</sup>. La loi du 6 août 2004 a par la suite autorisé un autre type de diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, dit DPI-HLA, afin d'implanter dans l'utérus de la mère un embryon qui soit non seulement indemne de la maladie génétique particulièrement grave mais également compatible, en termes de caractéristiques immunologiques, avec

---

<sup>162</sup> CCNE, Avis n°83, *Le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose*, 18 déc 2003.

<sup>163</sup> Article L. 2131-4 du code de la santé publique.



un aîné malade pour que ce dernier puisse bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques du sang placentaire ou de la moelle osseuse.

Le choix du législateur est sans ambiguïté : il n'est pas envisagé de procéder à une analyse du génome entier de l'embryon ou du fœtus afin de détecter un ensemble d'anomalies, encore moins de quelconques prédispositions. La suggestion du CCNE, dans son avis n°107, de procéder, dans le cas d'un diagnostic préimplantatoire sur l'embryon *in vitro*, à un caryotype de nature à détecter une éventuelle trisomie, au lieu d'attendre de faire un diagnostic prénatal sur la femme enceinte, n'a pas été retenue par le législateur

En conclusion, on peut relever selon une étude réalisée par le Conseil de l'Europe, que le droit français s'inscrit dans un mouvement général d'autorisation des diagnostics anténataux à des fins médicales, sachant que les réglementations nationales peuvent varier d'un État à un autre.<sup>164</sup>

### 3- La protection des données personnelles

Les règles protégeant les données personnelles ont suivi l'évolution des technologies disponibles. D'abord françaises avec la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, elles visaient plus particulièrement les fichages manuels et informatiques de l'administration<sup>165</sup>. Mettant l'accent sur la défense des libertés publiques, son premier article proclame : « l'informatique doit être au service de chaque citoyen. [...]. Elle ne doit porter atteinte ni à l'identité humaine, « *ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques* ». Mais, très rapidement après son adoption, les questions centrales qui se poseront le seront du fait du développement des fichiers créés par les entreprises privées.

L'augmentation des flux, nationaux et internationaux, de données personnelles au travers de traitement automatisés a eu pour conséquence de ne plus cantonner leur protection à l'intérieur des frontières d'un seul pays, mais dans le cadre de la circulation des données personnelles à l'intérieur de l'Europe. Tel fut l'objectif de la Convention n°108 pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel du 28 janvier 1981<sup>166</sup> qui a entendu renforcer pour toute personne physique, « *le respect de ses droits et de ses libertés fondamentales, et notamment de son droit à la vie privée*, à l'égard du traitement automatisé des données à caractère per-

<sup>164</sup> Cette étude réalisée en 2010 a montré que le recours au diagnostic prénatal est largement admis (explicitement ou implicitement) dans les pays ayant répondu au questionnaire, à l'exception de l'Irlande. S'agissant du diagnostic préimplantatoire, il est expressément prévu dans une petite moitié des Etats ayant répondu à l'étude, et est totalement interdit dans quatre délégations du Comité directeur pour la bioéthique (CDBI). [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/INF\\_2010\\_6\\_dpdpn\\_fr.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/INF_2010_6_dpdpn_fr.pdf)

<sup>165</sup> A la suite du projet SAFARI (Système automatisé pour les Fichiers Administratifs et le Répertoire des Individus) présenté par l'INSEE en 1971.

<sup>166</sup> Adoptée par le Conseil de l'Europe.



sonnel la concernant ». En outre, elle a prévu un traitement spécifique pour « *certaines catégories de données* », notamment celles relatives à la santé qui « ne peuvent être traitées automatiquement à moins que le droit interne ne prévoie des garanties appropriées ».

Ensuite l'adoption de la directive 95/46/CE du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données eut pour objectif d'harmoniser les normes des différents États-membres en matière de protection des données personnelles, *afin d'assurer un niveau équivalent de protection*<sup>167</sup> dans la Communauté tout en garantissant qu'il soit élevé<sup>168</sup>. Cette directive fut transposée en droit français avec beaucoup de retard par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004<sup>169</sup>, la France craignant un recul des libertés individuelles et de la protection de la vie privée. C'était notamment le cas des données relatives à la santé dont le traitement fait certes l'objet d'une interdiction, mais qui peut cependant être levée par le consentement explicite de la personne concernée.

Mais le cadre juridique élaboré en 1995 le fut à une époque où l'utilisation d'internet n'en était qu'à ses débuts. L'évolution rapide des technologies facilitant la collecte et le partage des données dans un contexte mondialisé a conduit l'Union européenne à privilégier un « *cadre global, cohérent, moderne et de haut niveau, propre à protéger efficacement les droits fondamentaux des personnes, en particulier la vie privée, lors du traitement des données à caractère personnel des personnes au sein de ses frontières et au-delà, [...] afin de relever les nombreux défis que soulève la protection des données, tels que ceux qu'entraînent la mondialisation, le progrès technologique, la croissance des activités en ligne, les utilisations liées à un nombre croissant d'activités...* »<sup>170</sup>. Cette situation explique le choix d'édicter un règlement plutôt qu'une directive dans le but d'unifier les règles applicables au sein de l'Union européenne « *garantissant la cohérence et des normes élevées en matière de protec-*

<sup>167</sup> « *Le niveau de protection des droits et libertés des personnes à l'égard du traitement de ces données [devant] être équivalent dans tous les États membres* » il fallait pour cela « *éliminer les obstacles à la circulation des données à caractère personnel* » : Considérant 8 de la directive 95/46/CE du 24 octobre 1995.

<sup>168</sup> D'où l'affirmation que « les principes de la protection des droits et des libertés des personnes, notamment du droit à la vie privée, contenus dans la présente directive précisent et amplifient ceux qui sont contenus dans la convention, du 28 janvier 1981, du Conseil de l'Europe » : Considérant 11 de la directive 95/46/CE du 24 octobre 1995.

<sup>169</sup> Loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

<sup>170</sup> Résolution du Parlement européen du 6 juillet 2011 sur une approche globale de la protection des données à caractère personnel dans l'Union européenne (2011/2025(INI)), <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2011-0323+0+DOC+XML+V0//FR&language=FR>



tion des données dans le nouveau cadre résultant de l'entrée en vigueur [...] de la Charte des droits fondamentaux, qui a maintenant un caractère contraignant »<sup>171</sup>.

En effet, selon la Charte européenne des droits fondamentaux, la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel est un *droit fondamental*, référence qui ouvre la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil<sup>172</sup>. De même, dans son Avis n°3/2015<sup>173</sup> le contrôleur européen de la protection des données (CEPD) rappelle que ces principes constituent le point de référence, mais on notera avec intérêt que plus encore il pose « *le respect de la dignité humaine* comme base de tout traitement d'informations à caractère personnel », considérant les futures règles européennes sur les données à caractère personnel comme un outil pour « *sauvegarder les libertés et les droits fondamentaux des personnes physiques dans la société de l'avenir basée sur les données* ». Cette référence à la dignité humaine n'est pas anodine alors que le rapport explicatif de la Charte des droits fondamentaux a pris le soin de préciser que la dignité n'est pas seulement un droit fondamental, mais aussi « *le fondement de tous les autres droits fondamentaux* ».

Il n'est pas aisé de rendre compte des règles applicables en matière de traitement des données de santé et des données génétiques dans un contexte en pleine évolution : d'une part, le futur Règlement est encore à l'état de projet, des désaccords subsistant sur des points essentiels au regard du respect de la vie privée ; d'autre part, l'arrêt *Schrems contre Data Protection Commissioner* rendu par la CJUE le 6 octobre 2015<sup>174</sup> en mettant en lumière la question du transfert de données à caractère personnel vers un pays tiers à l'Union européenne, en principe, interdit, sauf si le pays de destination leur assure un niveau de protection adéquat, pèsera sans doute dans les ultimes discussions sur le projet de Règlement. En l'occurrence est en cause la décision n° 2000/520/CE de la Commission eu-

<sup>171</sup> *Ibid.*

<sup>172</sup> Le 24 juin 2015, le Parlement européen, le Conseil et la Commission européenne, ont engagé des négociations de codécision relatives à la proposition de règlement général sur la protection des données, une procédure connue sous le nom de «trilogue» informel. Ce dernier est fondé sur la proposition de la Commission de janvier 2012, la résolution législative du Parlement du 12 mars 2014 et l'orientation générale du Conseil adoptée le 15 juin 2015. Les trois institutions se sont engagées à traiter le règlement général sur la protection des données dans le cadre du train de réformes élargi de la protection des données qui inclut la proposition de directive relative aux activités policières et judiciaires. Ce processus devrait s'achever à la fin de l'année 2015.

<sup>173</sup> Avis n°3/2015, *Une grande opportunité pour l'Europe, Recommandations du CEPD relatives aux options de l'UE en matière de réforme de la protection des données*, 28 juillet 2015, 13, [https://secure.edps.europa.eu/EDPSWEB/webdav/site/mySite/shared/Documents/Consultation/Opinions/2015/15-07-27\\_GDPR\\_Recommendations\\_FR.pdf](https://secure.edps.europa.eu/EDPSWEB/webdav/site/mySite/shared/Documents/Consultation/Opinions/2015/15-07-27_GDPR_Recommendations_FR.pdf)

<sup>174</sup> CJUE C-362/14 *Schrems c Data Protection Commissioner* 6 oct. 2015, <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?num=C-362/14> et Conclusions Y. Bot, 23 sept. 2015, <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=168421&pageIndex=0&doclang=FR&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=326249>





ropéenne du 26 juillet 2000 relative à la pertinence de la protection assurée par les principes de la «*sphère de sécurité*» (*Safe Harbor*) publiés par le ministère du commerce des États-Unis d'Amérique ; elle constatait que les États-Unis, pays tiers à l'Union européenne, assuraient un niveau de protection adéquat au transfert des données des citoyens européens vers leur État et autorisait en conséquence leur transfert depuis les États membres vers des entreprises établies aux États-Unis qui se sont engagées à respecter les principes de la sphère de sécurité<sup>175</sup>.

Mais en 2013 les révélations d'Edgar Snowden ont mis en lumière l'existence de programmes de collecte de renseignements à grande échelle auprès des entreprises du numérique telles que Google, Facebook, Amazon, Twitter, Apple qui accordent aux agences de renseignement américains un accès privilégié aux données qu'elles stockent. Un citoyen autrichien, M. Schrems, inscrit sur Facebook depuis 2008 savait que, comme pour les autres abonnés résidant dans l'Union, ses données sont transférées à partir de la filiale irlandaise de Facebook sur des serveurs situés sur le territoire des États-Unis, où elles font l'objet d'un traitement. Estimant qu'elles n'y bénéficient pas d'une protection suffisante, il saisit l'autorité irlandaise de contrôle, l'Office of the Data Protection Commissioner (commissaire à la protection des données), d'une plainte que ce dernier rejeta au motif que la Commission avait, dans sa décision n° 2000/520/CE, constaté que les États-Unis assuraient un niveau de protection adéquat aux données à caractère personnel transférées. M. Schrems a introduit un recours devant la High Court (Haute Cour de justice) contre la décision du commissaire de rejeter sa plainte, laquelle a alors saisi la CJCE sur la question de savoir si le commissaire était ou non tenu par la constatation de la Commission énoncée dans la décision 2000/520.

La Cour a invalidé cette décision parce que les entreprises américaines recevant ces données n'étaient pas en mesure de refuser de les communiquer aux autorités publiques en raison d'exigences relatives à la sécurité nationale, à l'intérêt public et au respect des lois des États-Unis ce qui les conduisait à écarter les règles de protection prévues par le régime de la «*sphère de sécurité*» et cela sans délimitation de l'accès des autorités publiques aux données. Aussi une réglementation permettant à ces dernières d'accéder de manière généralisée au contenu de communications électroniques doit être considérée comme *portant atteinte au contenu essentiel du droit fondamental au respect de la vie privée*. Elle a en outre estimé que le fait que la Commission européenne l'ait adopté en 2000 ne fait pas obstacle à ce qu'une autorité de contrôle d'un État membre examine la demande

---

<sup>175</sup> La loi Informatique et Libertés prévoit de la même façon que «*le responsable d'un traitement ne peut transférer des données à caractère personnel vers un État n'appartenant pas à la Communauté européenne que si cet État assure un niveau de protection suffisant de la vie privée et des libertés et droits fondamentaux des personnes à l'égard du traitement dont ces données font l'objet ou peuvent faire l'objet*» (article 68) ; mais elle ajoute que «*toutefois, le responsable d'un traitement peut transférer des données à caractère personnel vers un État ne répondant pas aux conditions prévues à l'article 68 si la personne à laquelle se rapportent les données a consenti expressément à leur transfert ...*».



d'une personne relative à la protection de ses droits et libertés à l'égard du traitement de données à caractère personnel la concernant qui ont été transférées depuis un État membre vers ce pays tiers, lorsque cette personne fait valoir que le droit et les pratiques en vigueur dans celui-ci n'assurent pas un niveau de protection des droits fondamentaux substantiellement équivalent à celui garanti au sein de l'Union européenne.

Bien que ces règles soient pour partie en cours de discussion et pour l'autre invalidée, les données issues des pratiques médicales cliniques et de recherche génétique sont actuellement régies par la loi Informatique et Libertés ; il s'agit de données qui sont médicales, génétiques et associées à des prélèvements biologiques. Cette loi prévoit l'interdiction de la collecte ou du traitement des données relatives à la santé<sup>176</sup>, dont les données génétiques<sup>177</sup> font partie intégrante ; mais par exception à ce principe, elle admet que leur traitement soit possible lorsque la personne concernée a donné son consentement exprès<sup>178</sup> ; de même les traitements portant sur des données génétiques ne peuvent être mis en œuvre sans une autorisation, mais elle n'est pas requise s'ils le sont par des médecins ou des biologistes et qui sont nécessaires aux fins de la médecine préventive, des diagnostics médicaux ou de l'administration de soins ou de traitements<sup>179</sup>. Dans le cadre d'une recherche dans le champ de la génétique, le consentement exprès de la personne qu'il s'agisse des échantillons ou des données génétiques est requis<sup>180</sup> et doit porter sur une fin médicale ou scientifique précise.

Dans un contexte mondialisé de la recherche dans le champ de la génétique, il faut noter le développement de la mise en commun des données médicales et génétiques dont un exemple récent est celui de La Global Alliance<sup>181</sup> (*Global Alliance for Genomics and Health – GA4GH*) : association à but non

---

<sup>176</sup> Article 8 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée et issu de la Directive 95/46/CE du 24 octobre 1995.

<sup>177</sup> Définies ainsi par la Proposition de règlement de la Commission de janvier 2012 : « *données génétiques* : toutes les données, de quelque nature que ce soit, concernant les caractéristiques d'une personne physique qui sont héréditaires ou acquises à un stade précoce de son développement prénatal ».

<sup>178</sup> Règle issue de la Directive 95/46/CE du 24 octobre 1995 et reprise par la Proposition de règlement de la Commission de janvier 2012 qui, à la différence de la Directive, vise cependant de manière explicite les données génétiques.

<sup>179</sup> Article 25 I. 2° de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée.

<sup>180</sup> Article 56 al. 2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée : « *dans le cas où la recherche nécessite le recueil de prélèvements biologiques identifiants, le consentement éclairé et exprès des personnes concernées doit être obtenu préalablement à la mise en œuvre du traitement de données* ». La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, mais qui n'est toujours pas entrée en application, prévoit, quant à elle, que « *par dérogation à l'article 16-10 du code civil et au premier alinéa de l'article L. 1131-1 du présent code, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir d'éléments du corps de cette personne prélevés à d'autres fins lorsque cette personne, dûment informée de ce projet de recherche, n'a pas exprimé son opposition* ».

<sup>181</sup> <https://genomicsandhealth.org/about-global-alliance> et *Partage mondial des données génomiques et cliniques : une première étape pour la Global Alliance*, Inca, 5 mars 2013, <http://www.e->



lucratif, qui regroupe des prestataires de soins de santé, des institutions de recherche, des organisations de défense des droits des malades, ainsi que des entreprises spécialisées dans les sciences de la vie et les technologies de l'information, son objectif principal est d'accélérer les progrès médicaux, en encourageant l'accès généralisé aux données génomiques et cliniques. Pour y parvenir, elle a mis l'accent sur la nécessité de définir un cadre commun de normes internationales techniques, opérationnelles et déontologiques permettant d'assurer l'interopérabilité sécurisée et responsable des plateformes de recherche en génomique. Le « *Cadre pour un partage responsable des données génomiques et des données de santé* »<sup>182</sup> met en exergue les principes fondamentaux à respecter, notamment celui de garantir le respect de la vie privée, de la protection des données et de la confidentialité ; s'il vise la nécessité de « *se conformer à la réglementation applicable traitant de la vie privée et de la protection des données à toutes les étapes du partage des données, et pouvoir assurer aux citoyens que la confidentialité et la vie privée sont adéquatement protégées lorsque les données sont recueillies, entreposées, traitées et échangées* »<sup>183</sup>, pour autant dans la série des « *codes et politiques de nature éthique et juridique encadrant la conduite du partage des données* » référencés en annexe de ce document ne figure aucune des règles juridiques européennes relatives à la protection des données personnelles, alors que celles concernant la recherche biomédicale sont répertoriées.

Mais une question encore plus difficile à régler est celle de l'association des « *big data* » à la recherche biomédicale : en l'occurrence, il s'agit de données issues de diverses analyses génétiques, de données issues de diagnostics médicaux, donc des données dites sensibles, objet des protections juridiques dont il a été fait état *supra*, mais aussi de données obtenues dans des contextes divers et utilisées sans qu'il soit certain que les personnes dont elles sont issues en sont informées qui, bien que personnelles, ne sont pas pour autant des données de santé. Si le discours actuel est à l'euphorie, ce déluge de données souvent est présenté comme le nouvel eldorado de la recherche médicale<sup>184</sup>, il n'en demeure pas moins que la réflexion sur les règles juridiques susceptibles de protéger les données des personnes dont elles sont issues dans des circonstances très variées (médicales et extra-médicales) est en l'état actuel embryonnaire.

---

[cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Partage-mondial-des-donnees-genomiques-et-cliniques-une-premiere-etape-pour-la-Global-Alliance](http://cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Partage-mondial-des-donnees-genomiques-et-cliniques-une-premiere-etape-pour-la-Global-Alliance)

<sup>182</sup> *Cadre pour un partage responsable des données génomiques et des données de santé*, <http://genomicsandhealth.org/files/public/Framework%20%28French%20translation%29.pdf>

<sup>183</sup> Ibid., 6.

<sup>184</sup> C. Noiville, E. Supiot, *Big pharma, big data et recherche génétique en santé*, *Revue des contrats*, 15 juin 2015, n°2, 352.



## B- Les avis du CCNE pertinents sur les tests génétiques et à leurs applications

La génétique appliquée à l'homme, dont les progrès récents mettent en jeu des questions éthiques majeures, a retenu à de nombreuses reprises l'attention du CCNE, qu'il s'agisse des empreintes génétiques, des tests génétiques à des fins médicales pratiqués sur des personnes adultes ou de ceux réalisés à des fins de diagnostic ou de dépistage prénatal, néonatal, ou préimplantatoire.

Vingt-deux avis ont été rédigés pour répondre aux différents contextes scientifiques et sociétaux et à leurs défis afférents. On peut les regrouper selon les problématiques traitées :

- Interrogation sur le niveau de certitude et d'incertitude délivré par la connaissance génétique ? Dans quelles limites la technique du séquençage permet-elle d'accéder à une connaissance scientifique,... Et une utilité clinique ? Quelle médecine prédictive et quelle médecine préventive en fonction ?
- Le danger de la marchandisation des données génétiques
- Les droits et les devoirs liés à l'information génétique
- La protection des données génétiques et des banques d'information biométrique
- La réflexion sur la filiation (origines, anonymat et secret de la filiation) à l'heure de la traçabilité génétique
- La naissance comme acte médicalement assisté : place de la médecine prédictive dans les choix de vie

### LISTE DES AVIS

- AVIS N° 5 *Avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal. Rapport.* (Mai 1985)  
Focalisé sur le diagnostic prénatal, cet avis souligne à la foi des perspectives considérables et un décalage certain entre les possibilités diagnostiques (à une époque antérieure au séquençage de l'ADN) et les offres thérapeutiques. Il aborde certaines des questions relatives à la médecine prédictive.
- AVIS N° 9 *Avis sur les problèmes posés par le développement des méthodes d'utilisation de cellules humaines et de leurs dérivés.* (février 1987)  
Cet avis concerne le don et l'utilisation de don, notamment dans une perspective non directement médicale, et exclut l'utilisation strictement économique d'un prélèvement.
- AVIS N° 17 *Avis relatif à la diffusion des techniques d'identification par analyse de l'ADN (techniques des empreintes génétiques).* (Décembre 1989)  
Le CCNE propose que l'utilisation des tests génétiques soit strictement limitée, pour que l'identité civile des citoyens ne devienne pas un objet de marché, ou qu'elle puisse constituer un moyen de



pression sur la personne (insistance sur le libre arbitre, les risques de discrimination). Le CCNE appelle l'attention sur les dangers de la conservation des résultats obtenus par les techniques d'identification par analyse de l'ADN.

- AVIS N° 19 *Avis sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation.* (Juin 1990)

Focalisé sur le diagnostic prénatal, en particulier préimplantatoire, le CCNE se montre très réservé sur le DPI.

- AVIS N° 25 *Avis sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population.* (Juin 1991)

L'accroissement extraordinaire des connaissances apporté par l'évolution rapide des tests génétiques amène à se poser des questions en termes d'applications, apparemment bénéfiques pour l'individu et pour la Santé publique, mais aux potentiels effets pervers. Le CCNE insiste sur la qualité de l'information qui est le support indispensable de toutes les applications de tests génétiques. Il analyse les problèmes des "banques de l'ADN", des "banques" de cellules et de l'informatisation des données

- AVIS N° 27 *Avis sur la non commercialisation du génome humain.* (Décembre 1991)

Tout en envisageant la possibilité de la brevetabilité des produits ou procédés issus du séquençage du génome, sous des conditions précises, le CCNE retient le principe de non brevetabilité des gènes. Il insiste sur l'aspect d'ouverture à tous de la connaissance acquise sur le génome.

- AVIS N° 30 *Questions éthiques posées par l'obligation de tests génétiques pour les concurrentes des jeux d'Albertville.* (Janvier 1992)

Cet avis très focalisé conclue de manière négative sur l'utilisation de la détermination biologique (génétique) du sexe à des fins de contrôle de potentielles fraudes dans le sport de compétition.

- AVIS N°33 *Avis sur le recensement des glaucomeux en France et la localisation chromosomique du (ou des) gène (s) responsable(s).* (janvier 1993)

Avis sur un protocole de recherche qui met en cause les principes énoncés dans l'avis N° 25. Il rappelle le nécessaire respect de la confidentialité de l'information génétique, de la vie privée et du secret médical

- AVIS N° 46 *Avis et recommandations sur "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention"* (Octobre 1995)



Avis rappelant que « *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* ». Il met en relief le droit de ne pas savoir.

- AVIS N°57 *Progrès technique, santé et modèle de société : la dimension éthique des choix collectifs* (mars 1998)

Le CCNE a réfléchi sur *la dimension éthique de l'établissement des politiques collectives de santé, de l'identification des priorités et des procédures de résolution des conflits inévitables entre certaines aspirations individuelles et nécessités collectives*, dans le cadre d'une évolution très rapide des techniques médicales et de leur position désormais dominante en médecine. Il analyse la santé face à la notion d'une limite économique.

- AVIS N° 76 *A propos de l'obligation d'information génétique familiale en cas de nécessité médicale* (Avril 2003)

Analyse des questions éthiques liées à l'information de la parentèle dans le strict respect du secret médical. Le CCNE considère qu'il serait « *contre-productif que la notion même de dépistage génétique crée a priori une angoisse de personnes se sentant menacées par une divulgation contrainte d'éléments de leur intimité biologique.* »

- AVIS N° 77 *Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : "biobanques", "biothèques"* (Mars 2003)

Cet avis traite en profondeur des collections d'objets biologiques et de leur conservation conjointe à des informations, notamment médicales, sur les personnes à l'origine du don. Doit-on parler de « biobanques » ou de « biothèques » ? Le CCNE y rappelle que l'activité de conservation n'est pas équivalente à une acquisition ou une appropriation des éléments recueillis et les données d'information qui en découlent. Il souligne que la valeur d'une collection est beaucoup plus que la somme de chacun de ses éléments, ainsi que la nécessité de réfléchir à la notion de solidarité et de responsabilité de la communauté nationale dans une situation où les grandes banques ou des réseaux sont mis en place à l'échelle de la population. Le CCNE utilise volontairement dans ce contexte l'expression « *partage des avantages ou des bienfaits* » plutôt que de « *partage de bénéfices* ». Il appelle à la régulation dans la transparence.

- AVIS N° 90 *Accès aux origines, anonymat et secret de la filiation.* (Novembre 2005)

Réflexion sur la filiation par rapport à l'engendrement, à l'heure de la « *traçabilité biologique* », et sur le risque de réduire un être humain à son mode de conception.



- AVIS N° 95 *Problèmes éthiques posés par des démarches de prédiction fondées sur la détection de troubles précoces du comportement chez l'enfant.* (Janvier 2007)

Le CCNE s'interrogeait sur les implications éthiques des approches de prédiction, à la suite d'un rapport de l'Inserm au sujet de la détection de certains troubles du comportement chez le très jeune enfant, en vue d'améliorer le dépistage, la prévention et la prise en charge du « trouble des conduites » chez l'enfant. Le comité soulignait la confusion latente entre facteur de risque et causalité.

- AVIS N° 97 *Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques.* (Mai 2007)

Réflexion sur la question de la délivrance aux parents d'une information génétique concernant leur enfant nouveau-né, lorsqu'est établi un statut d'hétérozygotie à l'occasion d'un dépistage de mucoviscidose à la naissance. Problème de la non information et du droit de ne pas savoir. Au terme d'une analyse prospective, le CCNE appelait à une prise en compte des conséquences éthiques des développements technologiques en cours dans le domaine des tests génétiques. Il mettait en garde sur le risque que les avancées scientifiques et technologiques nous amènent « à fonder le choix de nos conduites, non pas sur une réflexion éthique, mais sur l'obtention de données générées automatiquement par la mise en place de nouvelles techniques, si elles n'ont été ni prévues, ni planifiées. »

- AVIS N°98 *Biométrie, données identifiantes et droits de l'homme.* (Avril 2007)

Dans cet avis qui dépasse le simple cadre de l'identification génétique, le CCNE s'inquiète de la généralisation du recueil d'informations biométriques et des risques qu'elle comporte pour les libertés individuelles. Ces risques sont renforcés par les capacités d'échange des informations recueillies, susceptibles de détournement vers des utilisations illégitimes. Le comité en appelle au débat public sur ce sujet fondamental.

- AVIS N° 100 *Migration, filiation et identification par empreintes génétiques.* (Octobre 2007)

Avis court et critique de la volonté de certains d'utiliser les techniques modernes d'identification génétique pour limiter les rapprochements familiaux dans le cadre de l'immigration. Le CCNE rappelle quelques fondamentaux sur la filiation, ainsi que sur le droit imprescriptible à la sauvegarde de l'intimité génétique.

- AVIS N° 104 *Le "dossier médical personnel" et l'informatisation des données de santé* (Mai 2008)

Tout en reconnaissant l'intérêt médical qu'il y a à pouvoir facilement partager des informations, notamment dans le suivi de maladies lourdes et/ou chroniques, le CCNE pointe sur les dangers



que l'existence de données informatisées (et non « dématérialisées ») font courir au secret médical, au droit de ne pas savoir, au droit à l'oubli, et plus généralement à l'intimité des personnes.

- AVIS N° 107 *Avis sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI)*. (Octobre 2009)

Dans cet avis, le CCNE examinait les problèmes éthiques liés au diagnostic prénatal et au diagnostic préimplantatoire tels qu'ils sont pratiqués en France. Il avait retenu que, en l'état actuel du droit et des pratiques, le système utilisé, limité à des maladies d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic, et reposant sur le choix personnel libre et informé, dans le cadre d'un accompagnement médical, c'est-à-dire la décision de la femme enceinte ou du couple, était « *globalement satisfaisant* ». Le CCNE rappelait, dans une perspective commune à une proposition de dépistage préconceptionnel des futurs parents porteurs d'anomalies génétiques en cause et aux diagnostics anténatals, que « *l'interrogation sur la valeur prédictive de ces mutations en termes de gravité et d'incurabilité doit rester centrale. Elle constitue aujourd'hui une limite à la généralisation rapide de ces tests* ».

Le CCNE s'inquiétait également de l'ouverture de ces tests anténatals à une exploitation commerciale, notamment sur internet, qui serait alors difficilement contrôlable et pourrait conduire « *à la mise en place d'un véritable tourisme prédictif, laissant les couples seuls et désemparés face à des tests non validés* ».

- AVIS N° 109 *Communication d'informations scientifiques et médicales, et société: enjeux éthiques*. (Février 2010)

Cet avis ne traitait pas en particulier de l'information génétique, en particulier personnelle. Mais il insistait sur l'indispensable appropriation par tous d'une partie de la culture scientifique, et sur les efforts que la société est en droit de demander aux scientifiques et technologues dont les travaux ont un impact toujours plus rapide et plus fort sur la vie des personnes. Le droit à l'information s'assortit donc d'un devoir d'informer.

- AVIS N°117 *Utilisation des cellules souches issues du sang de cordon ombilical, du cordon lui-même et du placenta et leur conservation en biobanques. Questionnement éthique*. (Février 2012)

Cet avis abordait la question des biobanques et de leur utilisation, ainsi que l'identification des échantillons conservés.

- AVIS N°120 *Questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel*. (Avril 2013)





Le CCNE a réfléchi sur l'évolution des outils de la génomique humaine qui ne débouchent pas toujours sur des progrès thérapeutiques. Mais ils éclairent les couples face à l'atteinte de leur futur enfant par une maladie/handicap génétique d'une particulière gravité, et permettent une meilleure prise en charge de la grossesse. Ils ouvrent sur de très nombreuses questions éthiques dont la société doit se saisir.

Le CCNE pensait qu'il est impossible de ne pas prendre en compte l'évolution actuelle, très rapide, des outils de la génomique humaine.



### C- La dimension internationale

Lors de son discours sur l'état de l'Union en 2015, le président des États-Unis a manifesté son soutien à la science et à la recherche américaine, notamment sur ce qu'il appelle « la médecine de précision » : « *Ce soir, je lance une nouvelle initiative en faveur d'une médecine de précision pour nous amener au plus près de la guérison de maladies telles que le cancer ou le diabète, et pour nous donner à tous un accès aux informations personnalisées dont nous avons besoin pour nous garder, nous et nos familles, en meilleure santé.* »<sup>185</sup> Les promesses de cette médecine systémique entraînent une adhésion très forte dans la société américaine. Le concept de médecine de précision, mis en avant par le président Obama, reprend celui de médecine « 4P » : prédictive, personnalisée, préemptive/préventive et participative<sup>186</sup>. Il dépasse les seuls apports de la génétique à la médecine, qui, néanmoins, en constituent le socle. C'est ce qu'exprimait, en octobre 2012, la commission présidentielle américaine pour l'étude des questions de bioéthique dans son rapport qui mettait en avant « *l'énorme promesse que le séquençage du génome entier tient pour faire progresser les soins cliniques et le bien public* ». Elle admet que « *la majorité des avantages attendus de la recherche sur le séquençage du génome entier reviendront à la société, alors que les risques associés retomberont sur les personnes qui partagent leurs données* »<sup>187</sup>.

Nombreuses sont les instances internationales de réflexion, et les comités d'éthique, qui ont abordé le devenir, parfois qualifié d'inéluctable, de la génétique humaine à l'ère du séquençage d'ADN à très haut débit. Il n'est pas possible d'en dresser ici une liste ni d'en faire une analyse exhaustive. Proches de nous, nous pouvons retenir les six avis qu'a rendus la Commission de génétique humaine Anglaise<sup>188</sup>, le rapport du *Nuffield Council on Bioethics* publié en 2010 sur le profilage médical<sup>189</sup>, ou

<sup>185</sup> « *Tonight, I'm launching a new precision medicine initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes—and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.* »

<sup>186</sup> Elias Zerhouni. *Les grandes tendances de l'innovation médicale au XXIème siècle*. Leçon inaugurale au Collège de France. 18 mai 2011

<sup>187</sup> *Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, Washington, D.C. Privacy and Progress in Whole Genome Sequencing*. October 2012 (<http://www.bioethics.gov>).

<sup>188</sup> Rapport final de la « *Human Genetics Commission* », avril 2012 :

- Nothing to Hide, Nothing to Fear? Balancing Individual Rights and the Public Interest in the Governance and Use of the National DNA Database (November 2009)
- A Common Framework of Principles for Direct-to-Consumer Genetic Testing Services (August 2010)
- Intellectual Property and DNA Diagnostics: A Report of a Seminar on the Impact of DNA Patents on Diagnostic Innovation (October 2010)
- Increasing Options, Informing Choice: A Report on Preconception Genetic Testing and Screening (April 2011)
- The Concept of Genetic Discrimination: A Seminar Report and Reflections and Recommendations (April 2011)
- Incidental Findings Arising from Clinical Genetic Testing: An Expert Workshop (April 2012)



l'avis du *Deutscher Ethikrat* sur le futur du diagnostic génétique. Dans ce dernier avis, le comité Allemand souligne la nécessité de ne pas réduire la définition de la « qualité de vie » à l'apport de données médicales ou génétiques<sup>190</sup>.

Face à certains de ces avis qui reflètent une fascination pour les progrès techniques et scientifiques de la génomique humaine moderne (voir un exemple dans l'encadré ci-contre<sup>191</sup>), des questions récurrentes concernent l'intégration du séquençage global du génome dans les soins cliniques, tout autant que la préservation de l'accès et de l'utilisation de données de séquence pour des fins de recherche. Ayant l'ambition de construire des politiques scientifiques et de santé

**Donner plus d'options, et d'informations en vue d'un choix : Rapport sur les tests génétiques et le dépistage préconceptionnels**

The Human Genetics Commission – Avril 2011

*Après avoir examiné les questions liées aux tests génétiques préconceptionnels, notre avis est qu'il n'existe pas de principes particuliers d'ordre éthique, légal ou social qui rendraient ces tests effectués dans le cadre d'un programme de dépistage au niveau de la population inacceptables. Il y a, en fait, de bonnes raisons de préférer des tests plus précoces aux tests plus tardifs, dans la mesure où les premiers facilitent un éventail de choix plus large de la part des patients, ainsi qu'un meilleur accès à l'information justifiant des prises de décision en matière de reproduction.*

suffisamment souples et affûtées dans le but de ne pas limiter les capacités d'adaptation à une technologie évolutive et à des normes sociales relatives à la vie privée, de nombreux comités d'éthique, notamment anglo-saxons tentent d'apporter des recommandations dont l'ambition est de donner un cadre, un ensemble de bonnes pratiques, et donc des moyens de gérer science et technique dans leurs applications à la santé, à la fois publique et individuelle. Une question demeure sur le réalisme d'une telle ambition.

Dans leur application aux populations, en particulier en matière de santé (médecine prédictive) les règles de bonne conduite et les dispositions légales des pays, individuellement, ont-elles encore, non pas un sens, mais une utilité alors que les frontières, géographiques et temporelles, de la génétique ont depuis longtemps volé en éclat ?

Un cas particulier est celui de la recherche en génétique humaine, qui nécessite la mise en place de cohortes internationales pour définir ce que peut être un variant « normal » par rapport à un variant « pathologique », et donc de comprendre la notion de variabilité individuelle par rapport à une

<sup>189</sup> *Medical profiling and online medicine. The ethics of « personalised healthcare » in a consumer age.* Nuffield Council on Bioethics, October 2010.

<sup>190</sup> *Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung.* Deutscher Ethikrat, 2013.

<sup>191</sup> "Increasing options, informing choice: A report on preconception genetic testing and screening": *Having considered the issues associated with preconception genetic testing, in our view, there are no specific ethical, legal or social principles that would make preconception genetic testing within the framework of a population screening program unacceptable. Indeed, there are good reasons why earlier testing is favored over later testing, as it facilitates wider patient choice and improved access to information supporting reproductive decision-making.*



norme, souvent bien difficile à établir (rappelons que la notion même d'ADN « normal » est absurde). Il s'agit de projets comme le « *Personal Genome Project* » (PGP), qui a pour but d'aboutir à des données de séquence sur des traits génomiques, environnementaux et humains, ou la « *Global alliance for genomics and health* » dont le but est de définir l'encadrement et le partage sécurisé des données au niveau mondial plus que de générer les séquences.

Ces ressources scientifiques proviennent de données fournies par des bénévoles ayant autorisé le séquençage de leur génome, qui sont informés des aspects éthiques, juridiques et techniques de la recherche à laquelle ils acceptent de participer.

Le Groupe de travail de la « *Global Alliance for Genomics and Health* » sur la réglementation et l'éthique (présidé par Bartha Knoppers, université McGill, Montréal, Canada) se donne comme objectif initial l'élaboration d'un Code international de conduite pour le partage de données génomiques et cliniques. Ce code est destiné à définir un ensemble de principes éthiques pour la recherche et le partage de données génomiques et cliniques, portant sur des questions clés telles que le consentement libre et informé, la confidentialité, le retour vers les patients et les participants à la recherche, le dépôt de données et leur accès. Il définit les protections contre ceux qui exploiteraient impropriement ces données qui sont l'objet de contributions volontaires pour le bien public<sup>192</sup>.

---

<sup>192</sup> Compte-rendu de la réunion des partenaires fixant les objectifs du consortium pour 2014.