



Pr Didier Lacombe

→ LA GÉNÉTIQUE MÉDICALE et éthique

SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE, CHU DE BORDEAUX, LABORATOIRE « MALADIES RARES : GÉNÉTIQUE ET MÉTABOLISME », INSERM U1211, UNIVERSITÉ DE BORDEAUX, CENTRE DE RÉFÉRENCE ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT ET SYNDROMES MALFORMATIFS SOOR, 33076 BORDEAUX - PR DIDIER LACOMBE

La génétique médicale se distingue des autres spécialités médicales par sa dimension familiale. La génétique soulève de nombreuses interrogations dans le domaine de l'éthique concernant les applications potentielles en médecine clinique, en raison notamment de l'évolution technologique de la génétique humaine dans le domaine médical et de la recherche génétique sur la cartographie du génome humain. La génétique humaine touche à la filiation et questionne le fondement de notre société et la potentielle normalisation de l'être humain. La prescription de tests génétiques est un outil pour les médecins dont l'utilisation doit être mesurée et réfléchiée en fonction des questions posées et des résultats attendus. La réflexion française dans le cadre des lois de bioéthique a permis d'encadrer un certain nombre de pratiques afin de répondre à certaines questions en génétique humaine.

1. LES TESTS GÉNÉTIQUES

Le recueil d'un consentement éclairé signé est obligatoire pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne. Les praticiens réalisant les examens des caractéristiques génétiques d'une personne sont agréés par l'Agence de Biomédecine. Il convient de préconiser une information préalable, appropriée, donnée dans le cadre d'un conseil génétique, une réflexion sur l'utilité clinique des tests génétiques et un suivi médical individualisé systématique des personnes testées. Les développements technologiques récents, comme les analyses pan-génomiques (puces à ADN), les prédispositions génétiques dans les maladies communes multifactorielles ou le séquençage de l'ADN à haut débit (NGS), posent des questions supplémentaires. Il convient d'informer les patients de la possibilité de découvertes fortuites lors de l'information concernant ces tests génétiques. La question se pose d'autant plus avec les possibilités du séquençage haut débit de nouvelle génération (NGS) qui permet, en plus des approches

de panels de plusieurs centaines de gènes dans certaines maladies, permet un séquençage de l'ensemble des gènes codants (exome) dans un cadre diagnostique, ce qui permet potentiellement de révéler des mutations prédisposantes à des maladies.

Des tests génétiques sont proposés moyennant finances sur Internet par des firmes commerciales situées hors de France. Ces autotests génétiques posent de nombreux problèmes en l'absence d'encadrement médical (indication, utilité clinique, interprétation et rendu des résultats, prise en charge médicale), éthique et juridique (identité, consentement, mineur, risque d'utilisation à des fins discriminatoires), et technique (risque d'erreur du prélèvement, fiabilité du résultat et contrôle qualité). Ces tests en dehors d'une démarche de santé sont motivés par des pratiques commerciales et ne respectent pas les règles cliniques, déontologiques et éthiques qui doivent encadrer l'utilisation des tests génétiques.

L'information de la parentèle sur les maladies génétiques à visée de dépistage familial peut avoir des conséquences importantes pour les personnes concernées en termes de diagnostic, de prévention, de prise en charge et de conseil génétique. Les dispositions légales prévoient, pour l'information de la parentèle d'un patient atteint d'une maladie génétique grave, que le médecin doit informer le patient « des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci ».

Le médecin prescripteur informe la personne qu'en cas de diagnostic d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention y compris de conseil génétique ou de soins, elle est tenue d'en informer les membres de sa famille



potentiellement concernés dont elle possède ou peut raisonnablement obtenir les coordonnées. En cas d'identification de cette anomalie génétique chez la personne, le médecin communique le résultat de l'examen à la personne et la liste des membres de la famille potentiellement concernés par l'anomalie génétique identifiée. Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille ou qu'elle souhaite être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut demander au médecin de procéder à la transmission de cette information.

Ce dernier porte à la connaissance des membres de la famille potentiellement concernés, et dont les coordonnées lui ont été préalablement transmises par la personne, l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner, sans dévoiler le nom de la personne

ayant fait l'objet de l'examen ni l'anomalie génétique ni les risques qui lui sont associés. L'anonymat de la personne est ainsi préservé. Par cette lettre en recommandé, le médecin invite l'apparenté à consulter dans un service de génétique afin qu'il puisse bénéficier d'un conseil génétique adapté et que puisse être envisagées chez lui, si nécessaire, des mesures de prévention et/ou de soins.

L'apparenté reste libre de donner suite ou non à ce courrier. En cas de refus de la personne d'informer ses apparentés potentiellement concernés, directement ou indirectement via la procédure citée ci-dessus, le médecin le mentionne dans le dossier médical et l'informe des conséquences de ce refus. Le médecin l'informe qu'à défaut de procéder à cette information sa responsabilité civile pourrait être engagée dans les conditions du droit commun.

2. LE DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMATIQUE

Dans les familles, où une maladie génétique a été caractérisée et la mutation génétique identifiée, le test génétique peut permettre de connaître le statut d'un individu vis-à-vis de la maladie non encore déclarée. Cette approche prédictive chez la personne majeure pose des problèmes médicaux et éthiques, accentués par la notion clé de bénéfice et par la possibilité d'absence de bénéfice médical.

En effet, on peut distinguer deux situations selon qu'il s'agisse d'affections pouvant bénéficier d'une prise en charge préventive et/ou curative (syndromes prédisposant aux cancers), ou, non (maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington).

En France, cette activité est régie par le décret 2000-570 du 23 juin 2000, qui fixe les conditions de prescription des examens des caractéristiques génétiques d'une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, avec déclaration d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques et d'un protocole de prise en charge au Ministère de la Santé. Les avantages sont la levée de l'incertitude, la diminution de l'angoisse, le choix de l'orientation professionnelle et la possibilité de prévention ou de traitement curatif dans certaines situations.

La réalisation d'un test génétique implique des prérequis dont les conditions ne sont pas réunies chez un enfant mineur (information du sujet, libre choix, consentement). Il convient d'interdire chez l'enfant la pratique des tests génétiques pour les maladies génétiques graves à révélation tardive (maladies neurodégénératives, prédispositions héréditaires au cancer), la recherche de sujet porteur de caractère récessif et les tests génétiques de prédisposition pour les maladies multifactorielles. Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

3. LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET LE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. L'interruption de grossesse est

2003 : Séquence complète du génome humain.

3 milliards de paires de bases

20 000 gènes

Plus de 8 000 gènes de maladies identifiés pour plus de 3 000 maladies

Grande variabilité (polymorphisme) : microsatellites, SNPs, CNVs, ...

2% du génome est codant

gènes de prédisposition maladies communes, pharmacogénétique, épigénétique, ...

Source diapositive : Pr Benoît ARVEILER

envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Le conseil génétique à visée de diagnostic prénatal reste une démarche individuelle du couple, confronté à la douloureuse décision d'une possible interruption médicale de grossesse.

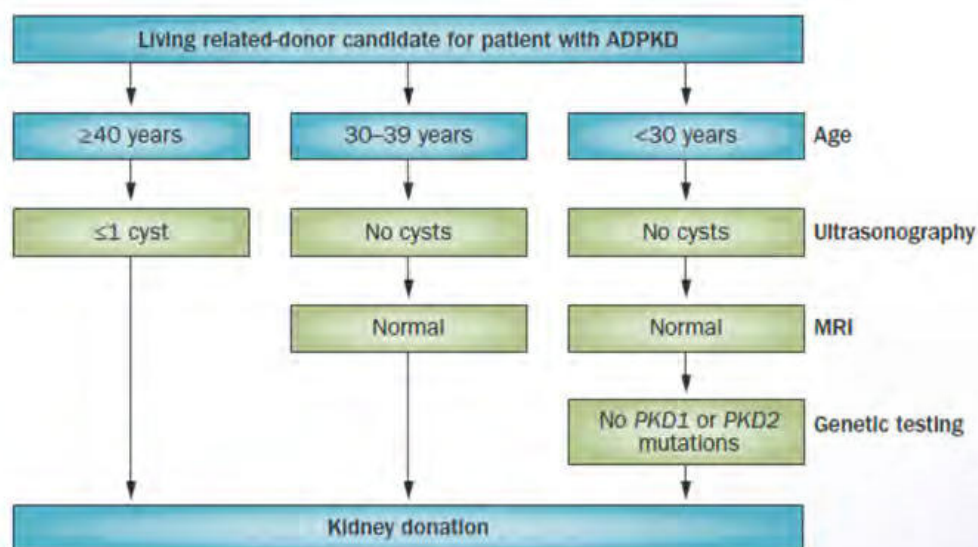
L'objectif du diagnostic préimplantatoire (DPI) est de faire le diagnostic d'une maladie génétique sur une à deux cellules *in vitro*, afin de ne transférer dans l'utérus maternel que les embryons reconnus indemnes. Le DPI utilise les techniques d'assistance médicale à la procréation en associant une analyse génétique.

Cette approche évite une éventuelle interruption de grossesse, mais associe les aléas de la fécondation *in vitro*. C'est la raison pour laquelle en France, les indications sont réservées en priorité aux couples ayant des antécédents de multiples interruptions médicales de grossesse et sans enfant sain, ou encore si le couple doit avoir recours à la fécondation *in vitro*.

4. LA MODIFICATION DU GÉNOME HUMAIN

Après l'approche par thérapie génique s'est développée une technique d'édition du génome (« genome editing ») qui permet de modifier l'ADN de façon facile et précise. Cette technique issue des travaux d'une chercheuse française, CRISPR-Cas9, révolutionne l'approche génétique. Une thérapie somatique de précision pour traiter le cancer est envisageable et souhaitable.

Criteria for kidney donation by family members of patients with ADPKD



► Kanaan, Nature Reviews Nephrology 2014, 10: 455–465

Par contre, la thérapie génique germinale qui vise à modifier le génome humain dans la période embryonnaire, afin de modifier l'espèce humaine, est interdite en France.

L'apparition de cette nouvelle technologie repose la question, et des pays comme la Chine ou le Royaume-Uni ont autorisé des recherches sur le sujet. Des scientifiques ont proposé la correction de mutations délétères du génome humain dans les maladies génétiques, l'introduction de variants protecteurs (« prévention »), ou encore et plus discutable, l'introduction de variants favorables (« amélioration »). La pente est glissante de la prévention à l'amélioration et une vigilance éthique est de mise. ■

Conclusion

L'évolution de la génétique médicale pose de nombreuses interrogations dans le domaine de l'éthique. Les potentialités diagnostiques et thérapeutiques générées par le développement de ce que l'on a appelé « le génie génétique » dans les années 1980 sont certainement majeures, et méritent un encadrement législatif couplé à une réflexion éthique.