

VIE DE L'ACADÉMIE

CONFÉRENCE

Avis n° 124 du CCNE sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit

Jean-François MATTEI *

Le Comité Consultatif Nationale d'Éthique vient de livrer, en janvier dernier, ses réflexions sur les tests génétiques liés au séquençage de l'ADN à très haut débit ¹.

C'est un avis, il met donc l'accent sur les problèmes éthiques soulevés par cette technique, mais il ne comporte aucune proposition précise contrairement aux objectifs d'une recommandation.

Cet avis s'inscrit dans une logique de suivi de l'évolution des tests génétiques depuis 1995. Le dernier avis sur le sujet date de 2013 (n° 120) et portait sur les tests génétiques fœtaux sur sang maternel. Il anticipait les progrès fulgurants de cette nouvelle technique et soulignait la nécessité de rester vigilant.

Cet avis comporte 83 pages dont 23 pages d'annexes. Sur les 55 pages de texte utile, seules les 13 dernières abordent vraiment les questions éthiques. Les autres pages rappellent les contextes scientifique, juridique, économique avant de se livrer à quelques considérations entre science et philosophie, sans entrer véritablement dans le fond des problèmes, ce qui n'est d'ailleurs pas le lieu.

Enfin, cet avis est bienvenu en raison des trois éléments principaux qui résument les perspectives préoccupantes qu'il détaille :

1. Le séquençage de l'ADN à très haut débit, sachant que cette méthode permet de séquencer le génome entier rapidement et pour des coûts de plus en plus abordables,
2. Les quantités considérables (pour ne pas dire gigantesques !) de données (les fameuses *big data*) qui en résultent avec la question majeure de leur stockage,
3. Les nouvelles possibilités qu'il offre (diagnostic, traitement, prévention, etc.).

* Membre de l'Académie nationale de médecine

¹ Avis rendu public le 14 janvier 2016, disponible en ligne sur : <http://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/reflexion-ethique-sur-levolution-des-tests-genetiques-liee-au-sequençage-de-ladn-humain> (consulté le 9 mai 2017)

Au total

Cet avis souligne que l'important est davantage le changement d'échelle plutôt que l'inédit des questions posées. Ce changement d'échelle démultiplie les problématiques d'usages et souligne la nécessité de l'interrogation éthique afin de vérifier si ces techniques bénéficient au plus grand nombre sans entrer en contradiction avec les droits de chacun.

Il rappelle opportunément, en guise d'avertissement, que nous ne disposons aujourd'hui, ni des moyens humains, ni des moyens financiers, ni des moyens matériels pour généraliser le séquençage du génome entier, même s'il est admis que le génome entier d'une personne sera, à l'avenir et peut-être même sans trop tarder, un des éléments de base du dossier médical.

La première vertu de cet avis est de rappeler les limites de la génétique et de mettre en garde contre la mythologie, sinon la théologie, du gène.

L'ADN n'est pas porteur d'un message irréductible, contrairement à ce qu'énonçait Jacques Monod (« Un gène, une protéine ; une protéine, une fonction »). Autrement dit, le génome n'est pas le livre de la vie qu'on évoquait dans lequel notre destin serait écrit. En somme, nos gènes ne font pas tout et le séquençage ne peut donc apporter les réponses à tout.

Le fonctionnement des gènes est loin d'être élucidé en raison de la complexité du génome. Il ouvre le champ à une nouvelle science, la « *génomique* ». D'ores et déjà il faut dire que le génome normal n'existe pas. On observe, en effet, de très nombreuses séquences variantes (ce qu'on appelle les « variants » génétiques) mais leur rôle doit être vérifié par l'étude de cohortes de plusieurs milliers d'individus sachant que l'abondance d'informations issues du séquençage fait que la connaissance des variants génétiques précède nécessairement la découverte de leur signification. En clair, ils sont identifiés avant qu'on ne sache à quoi ils servent.

D'avantage encore, l'expression du génome est soumise à l'influence de son environnement, du plus proche au plus lointain, par des mécanismes complexes constituant « *l'épigénétique* ». Cette influence extérieure est par nature dynamique et réversible selon l'environnement et le temps. Certaines de ces modifications épigénétiques semblent même se transmettre ce qui remet en discussion l'hérédité des caractères acquis proposée par Lamarck. En outre, génome et épigénome fonctionnent ensemble et on ne peut donc se contenter de l'analyse du seul génome. Le séquençage de l'épigénome en est à ses balbutiements et apparaît, aujourd'hui, hors de portée.

Enfin, la détermination d'une séquence d'ADN donne des informations souvent empreintes d'incertitudes, tout à la fois les informations désirées, des informations pertinentes mais non sollicitées et aussi des informations disponibles dont la pertinence et l'utilité clinique ne sont pas encore établies mais pourront l'être à terme. En somme, « que faire de toutes ces données ? »

Autrement dit, si les progrès sont réels, il ne faut pas (encore) prendre nos rêves pour des réalités. En dehors des maladies monogéniques (celles qui sont liées à un seul gène, soit environ 3.000 connues à ce jour), le seul séquençage du génome s'avère peu informatif pour prédire les risques des maladies complexes. Il faut redire que les déterminants majeurs de santé ressortent davantage des conditions socio-économiques que de la génétique.

La deuxième vertu de cet avis est de pointer les questions éthiques autour de trois problématiques.

D'abord la problématique de la pratique médicale.

Notamment le **diagnostic**.

Que faire lorsqu'un gène provoquant une maladie à un âge plus ou moins avancé de la vie est identifié très tôt, y compris par le diagnostic prénatal ; le paradigme étant le gène de la chorée de Huntington ?

Pour le praticien, sorte de voyant des temps modernes en l'occurrence, que dire ou ne pas dire, sachant qu'il peut y avoir des conséquences pour la parentèle ? Le génome vient souligner la frontière entre l'intimité de la personne et le patrimoine, sorte de bien commun. Autrement dit, sommes-nous propriétaires de l'information contenue dans notre génome ?

Pour le patient, que savoir ou ne pas savoir, surtout s'il n'y a rien à faire ?

Que faire encore lorsque le gène identifié correspond à un risque bien connu comme le gène BRCA1 pour le cancer du sein alors qu'il y a, dans ce cas précis une prévention possible?

De fait, dans quelle situation est-il légitime d'entrer dans la maladie avant d'être malade ? Ce qui pose sous un jour nouveau la question de la définition de la maladie, ou pour le dire autrement de la transition entre le normal et le pathologique pour reprendre la pensée de Canguilhem. D'autant que le plus souvent les données obtenues correspondent à un simple risque statistique et qu'on peut s'interroger sur la signification pratique d'une augmentation de 17 % du risque de tel ou tel cancer. On pourrait, certes, évoquer l'intérêt pour une prévention ciblée, mais on peut douter de son efficacité dans un pays où la consommation de tabac faiblit peu malgré les risques mortels avérés. Sans doute, notre pays craint-il le risque d'atteinte à sa liberté par la santé publique, possiblement interventionniste.

L'avis du CCNE rappelle que ce type de problématique n'est pas tout à fait nouveau si l'on évoque le dépistage de l'HTA et de l'hypercholestérolémie, par exemple. S'agissant néanmoins d'un enjeu d'une gravité particulière, il souligne la nécessité d'une formation adaptée des praticiens tout comme celle d'un accompagnement psychologique des patients, ce qui n'est pas encore le cas.

La question de la **thérapie** est peu évoquée.

L'avis aurait pu aborder davantage les questions de la médecine de précision et des traitements personnalisés s'appliquant notamment aux tumeurs cancéreuses en fonction de leur profil génétique spécifique, tout comme les possibilités ouvertes par la technique dite CRISPR-Cas9 en thérapie somatique, voire germinale.

Il évoque néanmoins deux questions. D'une part la remise en cause de l'idée des médicaments « blockbuster » par des produits individuels dont le coût pourrait être pharamineux.

D'autre part, il souligne le risque accru de dépersonnalisation de la médecine dès lors qu'il s'agirait de traiter un « profil génétique » plutôt qu'une personne.

Mais ces aspects sont actuellement en évolution rapide et mériteront certainement un avis spécifique ultérieur, tout comme les questions liées aux méthodes de *gene editing* embryonnaire. Ces dernières viennent d'être l'objet d'un rapport de notre compagnie coordonné par Pierre Jouannet.

En réalité, le séquençage à haut débit du génome humain illustre parfaitement la voie qui se dessine pour une nouvelle évolution de la médecine. En effet, que peut faire un médecin seul devant les données brutes du séquençage des quelques 23.000 gènes d'un patient ? Rien, bien sûr ! De plus en plus, ce sont des machines qui viendront analyser, interpréter, proposer un diagnostic et suggérer une thérapie.

Sans développer plus avant, c'est bien ce qui attend le médecin de demain de s'en remettre aux machines pour analyser les innombrables données issues de ce que l'on appelle « la santé connectée ». Il y a là un champ de réflexion éthique majeur qui pourrait, paradoxalement, nous permettre de renouer avec l'essence de la médecine centrée sur le colloque singulier. À cet égard, il est intéressant de mettre en perspective l'évolution de la pratique médicale depuis une vingtaine d'années. Avec la loi du 4 mars 2002 sur les droits des patients, le médecin a commencé de prendre en compte le savoir — ou prétendu tel — des patients après leur propre quête informatique et il s'est coulé davantage dans un rôle d'explications. Aujourd'hui, avec l'évolution numérique, son savoir dépendra plus encore des données et analyses issues de l'informatique et il interviendra comme un médiateur entre les chiffres et son patient. Or le rôle du médecin n'est-il pas d'être un médiateur entre le patient et sa souffrance ?

La deuxième problématique éthique est liée au risque majeur du stockage des données.

Elle est longuement développée car le problème réside au moins autant dans l'informatique que dans la biologie. Ce sujet a été abordé pour la première fois par la loi de 1978 « Informatique, fichiers et liberté » qui a créé la CNIL. Cette loi a été révisée avec les lois dites de bioéthique de 1994 pour l'adapter aux besoins de l'épidémiologie et de la santé publique. Elle devrait bénéficier d'une nouvelle révision devant l'accumulation de questions inédites :

Quelles données conserver ?

- Combien de temps ?
- Pourquoi faire ?
- Comment protéger la confidentialité des données personnelles, notamment lors des croisements de fichiers ?
- Comment faire face à l'illusion d'un stockage « anonymisé » des données personnelles et génomiques confiées à des banques privées ?
- Quelle attitude adoptée vis-à-vis des personnes prélevées face à des informations nouvelles les concernant obtenues au fil du temps alors qu'elles ne les ont jamais sollicitées ?
- Comment satisfaire les besoins de la recherche dans le cadre de l'analyse des données de cohortes comptant des milliers d'individus ?

En somme, il s'agit, aux frontières de la recherche et de la médecine, de construire un savoir sur des incertitudes. On pourrait, c'est moi qui l'ajoute, regretter l'obstacle que représente trop souvent le sacro-saint principe de précaution.

L'avis insiste aussi sur le fait que la quantité de données obtenues par le séquençage à très haut débit est incompatible avec les données classiques de stockage informatique. Il faut des puissances inédites et des logiciels nouveaux. Comment donc éviter le monopole hégémonique, d'un très petit nombre de géants informatiques tels que les GAFAs (Google, Amazon, Facebook et Apple) ? Ceux-ci n'ont, initialement, aucune culture médicale mais s'engagent fortement dans un domaine riche de promesses financières avec les big data et la santé connectée, éventuellement par le biais « attractif » de la « génétique récréative » proposant de retrouver ses origines et sa parentèle ou de répondre à la question métaphysique « Qui êtes-vous ? ». Toutes interrogations du même ordre, aujourd'hui, que le projet d'aller passer des vacances sur la Lune. Nous sommes bien allés sur la Lune, mais après des décennies nous ne savons toujours pas comment nous y installer et encore moins pour quoi faire...

Comment éviter les pressions commerciales dans un domaine où les profits s'évaluent en milliards de dollars et où le corps médical est le plus souvent court-circuité ? Pour exemple, l'entreprise américaine « 23andme » financée par Google a vendu à Genentech pour quelques millions de dollars les informations personnelles et les prélèvements de 14.000 personnes impliquées dans une étude sur le Parkinson. Ethique contre argent, la partie est difficile !

Enfin, la troisième problématique concerne le consentement et l'information des personnes.

En effet, de nouvelles règles doivent prévaloir pour le consentement des personnes. À quoi doivent-elles consentir précisément ? À une analyse spécifique sur un gène concernant une maladie ? À une analyse dont le périmètre demeure imprécis et extensif dans le temps selon les techniques ? Certes, là encore, la problématique n'est pas nouvelle (Cf la biologie classique et l'imagerie médicale qui révèlent parfois des éléments inattendus) mais elle prend une importance cruciale avec le séquençage à très haut débit.

De nouvelles règles semblent aussi nécessaires pour définir la nature des informations à communiquer : les données attendues ? Les données pertinentes mais inattendues ? Les données à venir dans un temps incertain ?). Il s'agit aussi de mieux cerner les responsabilités des différents acteurs et de respecter l'impératif de protéger l'intimité des données personnelles s'impose.

Des dispositions juridiques existent déjà. À commencer, les lois de bioéthiques de 1994 puis la Convention d'Oviedo du Conseil de l'Europe en 1997 qui en est largement inspirée. Cette dernière « *fixe des normes générales communes pour la protection de la personne humaine dans le contexte du développement des sciences biomédicales* ». De son côté la Charte des Droits fondamentaux de l'Union Européenne a été intégrée dans le Traité de Lisbonne. Mais ces mesures devraient être sérieusement renforcées au plan international avec les moyens de contrôle indispensables ce qui relève d'un défi considérable.

En guise de conclusion très provisoire, retenons qu'une révolution dont le rythme s'accélère régulièrement est en cours. Il est nécessaire de la suivre pour retenir ce qui peut être utile. Récemment, notre compagnie a, d'ailleurs, avec le rapport de Francis Galibert et Marc Delpech, appeler la France à développer le séquençage de nouvelle génération car nous sommes en retard. Mais il faut aussi faire la part des choses et refuser de valider ce qui relève d'anticipations utopiques pouvant alimenter les mouvements d'idées autour du transhumanisme et du posthumanisme. En fait, il faut garder à l'esprit que l'essentiel demeure de veiller à toujours respecter les grands principes d'une médecine qui se doit, d'abord et avant tout, de rester humaniste.