

174.957
G3287
1989

68

Les Cahiers scientifiques

GÉNÉTIQUE ET ÉTHIQUE

identification
et thérapie
des maladies
génétiques



Textes publiés sous la direction de
B. Leclerc, M.J. Mélançon, R. Gagné

GRUPE DE RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE ET ÉTHIQUE
(GÉNÉTHIQ)

Édition:

L'Association canadienne-française
pour l'avancement des sciences
2730, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1B7

Commandes téléphoniques:

L'ACFAS
(514) 342-1411
Les cartes Master Card et Visa sont acceptées.
Veuillez allouer trois semaines pour la livraison.

Commandes postales:

L'ACFAS
(adresse ci-haut)

Distribution en librairie:

Diffusion Prologue
2975, rue Sartelon
Ville Saint-Laurent (Québec) H4R 1E6
Téléphone: (514) 332-5860
Tél. sans frais: 1-800-361-5751

Graphisme de couverture:

Michel Durand

© 1989 ACFAS
Dépôt légal, 4^e trimestre 1989
Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada

ISBN 2-89245-991-5 (ACFAS)

D9003153

Association
canadienne-française
pour l'avancement
des sciences
1989

Les Cahiers scientifiques

GÉNÉTIQUE ET ÉTHIQUE

**identification
et thérapie
des maladies
génétiques**

Textes publiés sous la direction de
B. Leclerc, M.J. Mélançon, R. Gagné

GROUPE DE RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE ET ÉTHIQUE
(GÉNÉTHIQ)



Bibliothèque Nationale du Québec

RB
155/
645
1989

GÉNÉTIQUE ET ÉTHIQUE:

Identification et thérapie des maladies génétiques

**Actes du colloque multidisciplinaire
tenu à l'Université du Québec à Montréal le 18 mai 1989
au 57e Congrès de l'ACFAS**

**Textes publiés sous la direction de
B. Leclerc, M.J. Mélançon, R. Gagné**

**GROUPE DE RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE ET ÉTHIQUE
(GÉNÉTHIQ)**

**Collège de Chicoutimi / Collège de Rimouski / Centre hospitalier de l'Université Laval
Collège de Chicoutimi, 534 Jacques-Cartier Est, Chicoutimi, Québec, Canada G7H 1Z6**

Nous remercions

- le Collège de Rimouski
- le Collège de Chicoutimi
- le Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL),

pour leur contribution à cette publication

AVANT-PROPOS

Les progrès récents de la biologie moléculaire laissent présager une véritable révolution bio-médicale, symbolisée par le projet de cartographie du génome humain. Plus de 4,000 maladies héréditaires ont été cataloguées et bon nombre d'entre elles font l'objet d'un diagnostic prénatal. La découverte des marqueurs génétiques est venue raffiner les moyens de dépister les porteurs de génopathies, et relancer la recherche des facteurs génétiques responsables de maladies parmi les plus répandues et les plus mortelles: les cardiopathies et les cancers.

Une nouvelle discipline est née, la génétique médicale, qui offre déjà des moyens efficaces de planifier la procréation humaine en prévenant la transmission de maladies héréditaires. Bientôt, elle disposera de techniques permettant de guérir des génopathies en intervenant directement au niveau génétique; les premières expérimentations de thérapie génique sont déjà en cours.

Cela ne va pas sans soulever des questions éthiques et sociales majeures, qui nous confrontent à des choix de société qui engagent l'avenir. Comment définir les critères de normalité qui régiront les interventions préventives et curatives en matière de génopathies? Comment assurer le respect des droits de la personne face à ces avancées qui touchent au fondement biologique de l'intégrité et de l'unicité de l'être humain? Quel doit être le rôle de la médecine face au pouvoir grandissant de gérer la vie dont disposent nos sociétés? Comment

définir des règles d'expérimentation sur des sujets humains dans un domaine qui engage les générations futures?

Le colloque "Génétique et éthique: identification et thérapie des maladies génétiques" propose une double entrée sur la problématique de la génétique médicale. Au niveau scientifique, d'abord, en faisant le point sur les marqueurs génétiques et la thérapie génique. Sur le plan éthique et social, ensuite, en développant les questions soulevées par l'intervention socio-génétique et la thérapie génique et en proposant certaines balises pour l'élaboration de normes et de lignes directrices.

Bruno Leclerc

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	
Bruno Leclerc.....	1
Table des matières	3
Bienvenue au colloque	
Marcel J. Mélançon.....	5
Génopathies: identification et traitement	
Louis Dallaire.....	9
Ethique et génétique médicale	
Jean-François Mattei.....	17
Les marqueurs génétiques	
Marc De Braekeleer.....	37
Ethique et intervention génétique. Conclusions de la rétrospective 1976-1988 pour la dystrophie myotonique au Saguenay - Lac-Saint-Jean	
Marcel J. Mélançon, Martin Rhéaume, Jean Mathieu, Michel Perron, Suzanne Veillette, Claude Prévost.....	55
La thérapie génique: comment procéder?	
Richard Gagné	69
La thérapie génique: à proscrire ou à promouvoir?	
Bruno Leclerc.....	77
La thérapie génique: quelles pistes privilégier?	
Marcel J. Mélançon, Bruno Leclerc, Richard Gagné.....	91
Réflexions sur le rapport préliminaire du Groupe de travail du Conseil de recherches médicales du Canada sur la thérapie génique utilisant des cellules somatiques humaines	
Serge B. Melançon.....	109

BIENVENUE AU COLLOQUE

Marcel J. Mélançon*

*

Professeur-chercheur en bioéthique, Département de philosophie, Collège de Chicoutimi, Québec. Directeur du Groupe de recherche en génétique et éthique (GÉNÉTHIQ). Membre du Comité de bioéthique du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), Québec.

BENVENUE AU COLLOQUE

Montréal, 1. septembre 1988

Chers participants du colloque, bonjour. Je suis ravi de vous accueillir au Collège de Châteauguay, Québec. Ce colloque est organisé par le Groupe de recherche en philosophie et sciences humaines (GRSH) et le Comité de philosophie du Collège de Châteauguay. Je vous souhaite un colloque très fructueux.

Le Groupe de recherche en génétique et éthique (le GÉNÉTHIQ) est multidisciplinaire et inter-institutionnel. Il existe depuis 1986.

Il a pour objectifs d'étudier des questions touchant l'éthique de la recherche et de l'intervention en matière de génétique humaine, de regrouper des chercheurs possédant une expertise en ce domaine, d'utiliser prioritairement les ressources disponibles dans l'Est du Québec, (notamment à cause des distances géographiques et des difficultés de communication qui en découlent), et de contribuer à la recherche en bioéthique dans le secteur de la génétique humaine.

Le GÉNÉTHIQ comprend présentement deux équipes, l'une au Saguenay et l'autre dans l'Est du Québec; cette dernière a organisé ce Colloque en génétique et éthique qui a pour thème "Identification et thérapie des maladies génétiques". Ces deux équipes présentent aujourd'hui les résultats de leur travail durant l'année 1988-1989.

L'équipe du Saguenay, qui réunit des chercheurs de Chicoutimi et de Jonquière, présentera, en avant-midi, ses conclusions de recherche pour le projet intitulé "Éthique et intervention génétique dans les populations atteintes ou à risque de génopathie", projet subventionné par le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH).

L'équipe de l'Est du Québec, composée de chercheurs de Chicoutimi, Québec et Rimouski, donnera en après-midi les conclusions de sa réflexion interdisciplinaire sur l'éthique de la thérapie génique et présentera les pistes de recherche qu'elle a dégagées au cours de l'année qui vient de s'écouler.

Durant cette journée, les participants au présent colloque seront invités à collaborer et à participer au débat que ces deux sujets soulèvent. C'est dans cette perspective que des plénières ont été mises au programme pour favoriser l'échange et la discussion avec tous les conférenciers de la journée.

Les co-organisateurs de ce Colloque, Monsieur Bruno Leclerc, professeur-chercheur en bioéthique au Collège de Rimouski, le Docteur Richard Gagné, médecin généticien au Centre hospitalier de l'Université Laval, et moi-même professeur-chercheur en bioéthique au Collège de Chicoutimi, tenons à remercier nos invités, à savoir:

- le Docteur Louis Dallaire, médecin généticien à l'Hôpital de Sainte-Justine, qui présidera ce Colloque;
- le Docteur Jean-François Mattei, médecin généticien de Marseille qui donnera la conférence d'ouverture;
- le Docteur Serge Melançon, médecin généticien à l'Hôpital Sainte-Justine et membre du Groupe de travail sur la thérapie génique du Conseil de recherches médicales du Canada;
- et le Docteur Marc De Braekeleer, médecin épidémiologiste généticien à l'Université du Québec à Chicoutimi.

Les organisateurs du Colloque vous souhaitent une excellente journée.

La parole est maintenant au Président du Colloque, le Docteur Louis Dallaire.

GÉNOPATHIES: IDENTIFICATION ET TRAITEMENT

Louis Dallaire*

Président du Colloque

* Médecin généticien, Président du Comité de bioéthique, Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec.

L'équipe de 1981 de Québec, composée de membres de l'Université de Québec, de l'Université de Moncton et de l'Université de Sherbrooke, a été chargée de réaliser une étude de la situation des personnes souffrant de troubles mentaux dans la région de Québec. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Service de santé mentale de la région de Québec.

Cette étude a permis de constater que les personnes souffrant de troubles mentaux sont souvent confrontées à de nombreuses difficultés, notamment en matière d'accès aux services de santé mentale, de logement, de travail et de soutien social. Ces difficultés ont des conséquences négatives sur la qualité de vie de ces personnes et peuvent entraîner une aggravation de leur état de santé.

GENÈRE, IDENTIFICATION ET TRAITEMENT

Les personnes souffrant de troubles mentaux sont souvent confrontées à des difficultés liées à leur genre, à leur identité et à leur traitement. Ces difficultés sont souvent liées à des préjugés et à une méconnaissance des besoins de ces personnes. Il est important de reconnaître ces difficultés et de mettre en place des mesures pour y remédier.

Les personnes souffrant de troubles mentaux sont souvent confrontées à des difficultés liées à leur genre, à leur identité et à leur traitement. Ces difficultés sont souvent liées à des préjugés et à une méconnaissance des besoins de ces personnes. Il est important de reconnaître ces difficultés et de mettre en place des mesures pour y remédier.

Les personnes souffrant de troubles mentaux sont souvent confrontées à des difficultés liées à leur genre, à leur identité et à leur traitement. Ces difficultés sont souvent liées à des préjugés et à une méconnaissance des besoins de ces personnes. Il est important de reconnaître ces difficultés et de mettre en place des mesures pour y remédier.

Médecin généraliste, Président du Comité de santé mentale, Hôpital Saint-Joseph, Québec

C'est dans le cadre du 57^e congrès de l'ACFAS que j'ai l'honneur de vous présenter les conférenciers de ce colloque sur la génétique et l'éthique. Nous serons appelés à réfléchir sur l'identification et le traitement des génopathies, la définition des marqueurs génétiques et les lignes de conduite adoptées dans la thérapie génique.

Au cours des dernières années, nous avons observé dans notre société et nos institutions la création de **comités d'éthique** dont la tâche principale est de s'assurer que les projets de recherche sont conformes aux normes locales ou nationales d'éthique. D'autres groupes oeuvrant sous le vocable de **comités de bioéthique** ont pour mission de conseiller les intervenants auprès des malades et des familles, par exemple dans certaines circonstances qui impliquent le maintien ou la cessation d'un traitement. Dans d'autres centres hospitaliers ou de santé, les comités de bioéthique ont pour mission d'élaborer des politiques de développement ou règles de conduite pour le suivi et le traitement des malades. Le processus décisionnel s'en trouve souvent amélioré et les inquiétudes, parfois même les frustrations, des professionnels de la santé et souvent des patients en sont ainsi apaisées. Enfin les sociétés scientifiques et plusieurs organismes subventionnaires ont préconisé la mise sur pied de comités de bioéthique dont la tâche première est de diffuser des lignes de conduite générales, en tentant d'obtenir un consensus sur les prises de position exprimées par différents groupes de la société. Les Instituts d'éthique ou de bioéthique, souvent affiliés à des facultés ou départements universitaires, ont comme rôles la formation de spécialistes en éthique qui assureront un enseignement formel, l'information de la population et l'élaboration de programmes de recherche basés sur la morale, la philosophie, le droit.

Vous serez invités aujourd'hui à participer à un échange d'idées avec nos conférenciers, sur les maladies génétiques, les populations à risque, l'identification des porteurs de mutations et les nouvelles avenues de traitement de ces maladies génétiques et plus précisément la "thérapie génique".

Il y a quelques années, une équipe de chercheurs américains a réussi à incorporer une partie de la séquence codante de l'hormone de croissance du rat au site régulateur de ce gène dans le génome d'une souris qui elle-même a pu transmettre un gigantisme ainsi acquis. Tout ce qui peut se réaliser chez l'animal ne peut être appliqué à l'homme, mais nous utilisons ces recherches et ces découvertes pour des applications médicales et le jour n'est pas loin où l'on pourra implanter chez l'homme des cellules qui, en permanence, pourront sécréter des hormones ou des enzymes inopérantes chez des individus atteints de certaines maladies métaboliques. On doit penser aux enfants qui souffrent de déficit immunitaire sévère et doivent vivre dans une bulle à l'abri du monde extérieur, ou encore aux hémophiles et aux diabétiques; l'insuline humaine n'est-elle pas produite maintenant par des bactéries? Donc la biotechnologie peut être d'un grand bénéfice pour l'homme, malgré les dangers qu'elle comporte.

La fécondation naturelle chez l'homme représente le mode le plus pratique pour procréer. Il facilite la tâche du couple puisque les conjoints connaissent leurs antécédents respectifs et peuvent prévenir un certain nombre de problèmes comme celui d'une incompatibilité sanguine, certaines maladies transmises selon un mode d'hérédité classique mendélienne et d'autres d'origine multifactorielle. Mais il y a des raisons médicales ou des défauts des organes reproducteurs qui exigent une **fécondation assistée**. Dans l'insémination artificielle, on fait appel à des donneurs de sperme qui, dans la majorité des cas, ont subi le strict minimum d'examens lors de leur sélection: on s'assure que leur développement physique et intellectuel est normal et, plus récemment, qu'il y a absence du virus VIH au moment où le sperme a été obtenu et congelé. Un problème peut se poser lorsque l'insémination artificielle est prescrite dans les cas de maladies héréditaires récessives, alors

que les deux parents porteurs d'un gène anormal ont déjà donné naissance à un enfant présentant une maladie héréditaire. S'ils ont recours à ce mode de procréation, il n'est pas toujours exclu, bien que peu probable, que le donneur dans l'insémination artificielle soit lui-même porteur de la même mutation, ce qui ne peut pas toujours être vérifié, même au préalable.

Plusieurs avenues sont ouvertes au traitement des maladies génétiques: la **fécondation in vitro** a encouragé la recherche sur la qualité du matériel génétique de l'oeuf fécondé. Théoriquement, il est possible d'obtenir une cellule de cet oeuf, assurer sa multiplication en laboratoire jusqu'au stade où on a assez de matériel pour faire une ou des études spécifiques sur son contenu génétique. Si ces tests sont normaux, l'oeuf peut être replacé dans l'utérus de la femme où il complètera les stades d'embryon, de fœtus et finalement celui de nouveau-né. Le **prélèvement de villosités choriales**, à l'aide d'un cathéter inséré par voie transcervicale ou par aspiration à l'aide d'une aiguille par voie trans-abdominale, nous permet de recueillir du placenta en formation. Dans ces tissus, le rythme de division cellulaire est très rapide et les mitoses peuvent donc être observées directement quelques heures après le prélèvement; le résultat des analyses est obtenu en deçà de quelques jours.

Nous pouvons donc, dès le premier trimestre, analyser le complément chromosomique ou compléter certaines études biochimiques ou moléculaires, par exemple l'étude du polymorphisme de l'ADN pour le diagnostic de la dystrophie musculaire de Duchenne, la mucoviscidose ou encore la dystrophie myotonique. Ces techniques développées en **génétique moléculaire** ont un avantage extraordinaire, soit celui de nous permettre d'identifier le gène lui-même, et de connaître le défaut primaire d'une maladie; éventuellement, nous souhaiterions pouvoir corriger ce défaut en réparant le gène ou en remplaçant la protéine ou l'enzyme qui normalement devraient être synthétisés. La mucoviscidose étant une maladie très fréquente dans nos populations, un individu sur quatre mille en souffre et un sur vingt en est porteur (ou hétérozygote); des recherches en ce sens sont donc primordiales, l'avortement n'étant pas une réponse acceptable au dilemme que pose le diagnostic prénatal.

La biopsie chorale dont on vient de parler comporte cependant des risques de perte foetale ou de contamination par des cellules d'origine maternelle, ce qui peut fausser le diagnostic. L'**amniocentèse** qui se pratique vers la 16^e semaine de gestation demeure donc la technique de choix pour le diagnostic prénatal des maladies génétiques. Cependant les résultats ne peuvent être obtenus que vers la fin du second trimestre, ce qui entraîne des délais dans la confirmation d'une pathologie foetale et l'interruption de grossesse. Le but ultime du diagnostic prénatal est évidemment de permettre au couple à risque de réaliser leur **désir d'avoir un enfant**, et sur le plan scientifique d'approfondir nos connaissances sur le développement embryonnaire et foetal pour éventuellement être en mesure de procéder à un **traitement in utero**. Déjà on peut entrevoir des complications majeures dans la poursuite des investigations prénatales, le **seuil de détection des anomalies génétiques** étant théoriquement sans frontière. Il n'est pas surprenant qu'on introduise ici le concept d'**eugénisme**; la majorité des scientifiques seront tout à fait d'accord pour ajouter à la pratique médicale des règles d'éthique concernant le diagnostic prénatal de certaines maladies génétiques en vue d'une interruption de grossesse. Les complications d'ordre légal ou éthique rejoignent également la nature de ces interventions puisque, suite à la découverte récente d'un gène associé à la psychose maniaque dépressive, on doit sérieusement se poser la question: jusqu'où doit-on aller dans l'acceptation de l'examen du fœtus ou des tissus reproducteurs, et de quel droit pouvons-nous prétendre qu'on puisse refuser le droit de naître à un fœtus qui a un risque de 1/100 de développer une maladie psychiatrique au cours de sa vie? La même question se pose pour la reconnaissance de certains oncogènes ou facteurs génétiques susceptibles de favoriser l'apparition d'un cancer ou d'une maladie débilitante à un moment ou l'autre de la vie, quant à l'obligation d'en informer les parents si l'identification en est faite chez le fœtus.

Alors que la tendance actuelle voudrait favoriser l'utilisation de **tissus ou d'organes de remplacement** provenant de fœtus anormaux comme les anencéphales, les recherches sur l'utilisation de tissu cérébral foetal dans le traitement des maladies dégénératives du système nerveux central, comme la maladie de Parkinson, suscitent cependant des problèmes majeurs sur le plan éthique. La **reproduction** peut-elle être réalisée dans un **but thérapeutique**

sachant au départ que la grossesse sera interrompue volontairement, après un nombre déterminé de semaines, en vue d'une transplantation chez un malade adulte?

L'ultime question qui se pose est de savoir si le progéniteur a lui-même une responsabilité sociale et dans quelles limites nous pouvons exiger qu'il se **soumette à des tests de dépistage**. Ne devons-nous pas compter sur un système parallèle, **indépendant des groupes à risque**, pour assurer la continuité des recherches sur la reproduction et la transmission des maladies génétiques?

Le fœtus est-il normal? Nous pourrions ajouter: à qui appartient ce fœtus ou ce bébé? Avons-nous la responsabilité d'établir **l'intégrité génétique** du produit de conception? Ces questions et d'autres feront l'objet de discussion au cours de ce colloque. Il serait souhaitable, en conclusion, que nous tous soyons convaincus de la nécessité d'établir des **groupes permanents d'éthique** pour étudier ces approches de la prévention et du traitement des maladies génétiques.

ÉTHIQUE ET GÉNÉTIQUE MÉDICALE

Jean-François Mattei*

* Médecin généticien, Centre de Diagnostic Prénatal et INSERM U.242, Hôpital de la Timone, Marseille, France.

ÉTHIQUE ET GÉNÉTIQUE MÉDICALE

Jean-François Alais

Les questions d'éthique, selon la boutade d'un chercheur, n'ont longtemps intéressé que les savants à la retraite et les concierges en activité. Il est vrai que la science possède sa propre morale souvent basée sur son utilité et son efficacité et qu'elle pourrait minimiser les risques qu'elle fait encourir. Il est vrai aussi que l'opinion a toujours tendance à confondre la fiction et la réalité comme si elle ne pouvait se dispenser de ce frisson de peur qu'elle éprouve en imaginant la fabrication à la chaîne de petits monstres dociles.

En fait, la réalité est aujourd'hui quelque peu différente car ce sont les médecins et les scientifiques qui s'interrogent quant au sens profond de leur action, s'inquiètent du pouvoir grandissant que leur confèrent les récents progrès de la génétique médicale, hésitent entre l'angélisme béat dans lequel tout est pour le mieux dans le meilleur des mondes et le conservatisme pur et dur traduisant une morale du refus.

Je viens d'employer le mot "morale" et vous m'avez demandé de parler d'éthique. Je voudrais donc clarifier un problème de sémantique. Le dictionnaire Larousse indique que l'éthique est la science de la morale. On semble la considérer aujourd'hui comme la morale de la science par un curieux retournement des mots. Pour rester réaliste, je dirai que, problèmes éthiques ou problèmes moraux, nos interrogations portent sur toutes les situations où le médecin engage un dialogue avec sa conscience pour tenter de dégager une conduite qui respecte au mieux l'idée que l'on se fait de la personne humaine et de sa dignité.

Ces situations sont difficiles. Elles sont par essence conflictuelles. Conflits au niveau des consciences; la conscience du généticien en tant qu'homme de science mais aussi la conscience du généticien en tant qu'homme tout simplement dans son contexte social, culturel, éducatif et religieux. Conflits au niveau des circonstances objectives concernant risques et possibilités. Conflits au niveau des dispositions légales, cadre souvent contraignant, peu logique voire inadapté. Conflits au niveau des appréciations subjectives telles que la gravité potentielle et la réaction du couple.

On comprend bien déjà que c'est l'humilité qui s'impose car il n'est pas possible de définir les limites entre le bien et le mal, le normal et l'anormal, l'acceptable et l'inacceptable, l'être humain réel et l'être humain potentiel, la vie et la mort d'autant que pour certains celle-ci n'est qu'un passage. Il n'est pas possible non plus de traduire le cheminement des consciences et leurs débats intérieurs. Il n'est pas possible enfin de prétendre détenir la seule vérité dans une société où la décision de chacun engage toute la collectivité et où la décision collective retentit sur chacun.

Il faut donc s'interroger avec humilité car si la génétique est à la mode nous projetant déjà dans l'avenir, il ne faut pas oublier la leçon du passé: à Rome le capitole était tout proche de la Roche Tarpéienne. Essayons donc d'y voir un peu plus clair à défaut de trouver une solution.

LA GÉNÉTIQUE

Je voudrais d'abord rappeler les principales caractéristiques qui font de la génétique médicale une discipline nouvelle, originale, passionnante, humaine et déconcertante.

C'est une discipline nouvelle basée sur des progrès théoriques récents puisque c'est au long des 35 dernières années qu'ont été décrite la structure de l'ADN, défini le nombre des chromosomes, organisée la stratégie du diagnostic prénatal, élaborée la technique du génie génétique. Mais cette discipline s'est également développée pour répondre à de réels besoins

pratiques. Ces besoins sont nés de nouvelles priorités en pathologie. Les problèmes infectieux et nutritionnels étant résolus dans la plupart de nos pays, c'est le problème des handicaps, des malformations et des maladies génétiques qui est venu au premier plan. Ces besoins sont également nés de nouvelles mentalités. La diffusion de la contraception ayant réglé la question du nombre d'enfants, les couples ont substitué au souci de quantité une exigence de qualité. C'est pour toutes ces raisons que la génétique médicale s'est imposée récemment comme une discipline de pointe.

C'est aussi une discipline originale car elle n'est pas encore orientée vers la thérapeutique et demeure basée sur une stratégie de prévention. Elle ne correspond plus à l'image traditionnelle de la médecine singulière au sens où Duhamel parlait du colloque singulier entre patient et médecin avec secret médical absolu et notion de possession réciproque (mon médecin... mon malade...). La génétique, en effet, s'adresse à des couples, donc à des familles avec toutes les difficultés que l'on peut déjà pressentir concernant l'approche psychologique et les conséquences sociales. Enfin, la génétique a la particularité de conduire le médecin à engager son pronostic pour un être qui n'existe pas puisque généralement il s'agit de se prononcer sur l'issue d'une éventuelle grossesse à venir.

C'est encore une discipline passionnante au sens où elle peut déchaîner les passions allant jusqu'à la provocation dans le débat éternel entre l'inné et l'acquis, entre le hasard et la nécessité.

Le hasard? Il est indubitable. Chacun de nous ici est un être original, unique, qui n'a pas son pareil au monde, résultant de la combinaison aléatoire de 50 à 100,000 gènes environ au terme du brassage méiotique paternel et maternel. Les lois de Mendel, les mutations et les anomalies chromosomiques sont venues bien sûr étayer cette conception génétique et ce déterminisme au hasard. Mais il y a aussi la nécessité. Celle qui conduit l'homme à s'adapter au milieu qui l'entoure pour survivre, pour se développer, pour s'imposer. Chacun sait en outre, comme l'a bien montré l'exemple de la Drépanocytose, que cette nécessité n'est pas la même selon les pays, selon les familles, selon les conditions de vie. Le simple bon sens conduit évidemment à faire la part des

choses et à reconnaître l'inévitable interaction du hasard et de la nécessité. Si j'ai souligné cet aspect c'est parce que l'histoire a déjà prouvé qu'il soulève bien des problèmes éthiques au regard de la philosophie comme de l'action politique.

En effet, **la génétique est une discipline humaine**. Elle concerne l'homme dans sa dimension historique, bien sûr et je ne m'y attarderai pas. Mais elle concerne aussi l'homme dans sa dimension surnaturelle car elle l'atteint dans sa vocation à l'immortalité au travers de sa descendance. On comprend cela en réalisant la nature des problèmes qui nous sont confiés et qui tous on trait à la **reproduction**. Que cette reproduction soit impossible dans les stérilités, qu'elle soit inachevée dans les avortements répétés, qu'elle soit anormale dans les malformations. Parler de génétique c'est donc atteindre l'homme dans ses origines, ses fondements, sa vie et son devenir. Là aussi la génétique cotoie les préoccupations métaphysiques.

C'est pour cela qu'elle est enfin une discipline déconcertante. Car ses objectifs, schématiquement résumés: analyser la passé, expliquer le présent, prévoir l'avenir, soulèvent déjà de nombreux problèmes éthiques.

Par exemple le secret médical. A l'occasion de l'ouvrage collaboratif édité par J. Fletcher et D. Wertz, nous avons réalisé une enquête sur ce sujet en France auprès des généticiens. Pas plus que dans les autres pays il n'y a de consensus. Pour les uns, le secret médical est le premier droit du patient. Pour les autres, c'est un devoir de prévenir la famille quand un diagnostic prénatal est possible. Il est préoccupant de noter par exemple l'absence totale de consensus à propos de la Chorée de Huntington ou de l'hémophilie.

Un deuxième problème concerne la vérité médicale. Par exemple, faut-il en cas de trisomie 21 par translocation héritée imposer la vérité quant à l'origine de l'anomalie si le couple ne désire pas la connaître? L'enquête montre que la franchise totale est toujours recherchée par les généticiens; plus exactement "presque toujours" car le problème des femmes à caryotype 46,XY suscite une opinion inverse! Il apparaît dès lors que ce n'est pas la vérité en tant que telle qui est recherchée mais qu'elle est soumise à de

nombreuses considérations d'autre nature telles que la responsabilité médicale, les conséquences de la révélation du diagnostic au plan psychologique et thérapeutique.

Un troisième problème concerne enfin l'objectivité totale du généticien et force est de souligner l'ambiguïté de la démarche qui repose sur un "conseil" génétique, le terme de "conseil" étant inadéquat. Il traduit en effet l'implication subjective du médecin généticien dans ce qui devrait être "l'information génétique" objective d'un couple dans une situation donnée. En fait, il s'agit d'un vœu irréaliste car chacun et notamment le généticien apprécie différemment les faits en fonction de son propre vécu, de sa propre expérience et adapte son comportement à la façon dont réagit l'interlocuteur. Qui d'entre nous n'a pas eu tendance à minimiser les choses face à un couple pessimiste ou inversement? Il est utopique d'imaginer que le médecin puisse être parfaitement objectif et non directif même s'il souhaite le rester. Ce conflit intérieur transparaît selon les circonstances et dans les enquêtes comparées il y a de nombreuses discordances. Il est donc effarant de réaliser que des conduites opposées peuvent être conseillées pour une même situation selon les médecins et selon les pays.

Sans aller plus loin dans une telle discussion j'ajouterai simplement que tous ces problèmes ont été et sont encore sous-tendus par une démarche probabiliste bien peu satisfaisante. Que deviennent la force du secret, de la vérité et de l'objectivité face aux statistiques. L'expérience nous a enseigné combien même les chiffres sont peu objectifs et que 50% de chances est bien différent de 50% de risques selon l'esprit qui les conçoit.

C'est dans ce contexte classique et déjà difficile que les progrès techniques récents sont venus brutalement faire irruption et bousculer les concepts archaïques mettant en cause l'objet même de la génétique, c'est à dire la vie. Avec la nouvelle génétique, c'est le mythe de Prométhée qui resurgit et l'homme se prend à croire qu'il est désormais en mesure de maîtriser son propre destin et sa vie. Il est vrai que depuis quelques années, on sait donner la vie en dehors des processus naturels (c'est la procréation médicalement assistée), on sait apprécier la qualité de la vie avant même la naissance (c'est le

diagnostic prénatal), on sait presque modifier la nature de cette vie (c'est toute la démarche du génie génétique). Je voudrais donc aborder rapidement ces trois points en fonction des problèmes éthiques soulevés.

LA PROCRÉATIQUE

On sait effectivement donner la vie en dehors des processus naturels grâce aux nouvelles techniques de la procréation artificielle que sont l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro*, les mères de substitution.

L'insémination artificielle

Elle peut être réalisée avec le sperme du conjoint et c'est initialement pour corriger l'oligospermie qu'ont été mises au point les méthodes de prélèvements, manipulation, concentration et congélation de sperme. Quoi de plus légitime? De même une fois ces techniques maîtrisées, quoi de plus logique que de conserver du sperme d'un homme atteint de cancer du testicule avant que le traitement ne le rende stérile? Mais comment réagir lorsque la demande d'insémination est faite par une femme après le décès du mari? Comment répondre à ces demandes d'insémination post-mortem? Le premier jugement de cette nature en France, au terme d'un procès opposant une banque de sperme à la veuve, avait ordonné la restitution des paillettes congelées créant ainsi un précédent malheureux. Car à la réflexion, il est évident qu'on ne peut pas remplacer un mari par un enfant et qu'il n'est pas dans le cours normal des choses de concevoir délibérément un enfant orphelin.

Mais il est apparu que l'insémination pouvait également être réalisée avec du sperme provenant d'un donneur dans les problèmes de stérilité masculine (cas de loin le plus fréquent) ou dans des situations génétiques lorsque l'homme est porteur d'une affection autosomique dominante et qu'il se refuse à transmettre le gène malade à sa descendance. Nous avons tous à la mémoire des exemples précis, des visages, des exemples pour illustrer ces situations. Pour ma part ce sont ces couples qui m'ont convaincu au fil des

mois et des années et je n'hésite pas à en parler désormais lorsque l'insémination artificielle avec sperme de donneur me paraît une solution possible.

Il faut, se faisant, être bien conscient qu'on avalise ainsi l'intrusion d'un tiers dans le couple et la dissociation entre la paternité biologique et la paternité sociale. Pourtant sous réserve de critères stricts dans les indications et les précautions préalables, c'est un pas qui semble désormais franchi. Il est vrai au prix de nouveaux problèmes.

Faut-il, par exemple, maintenir l'anonymat des donneurs? On sait que celui-ci a été supprimé en Suède et ceci en raison du droit de chacun de connaître son identité réelle et de retrouver ses racines. Qui ne peut comprendre cette préoccupation essentielle de savoir son origine? Mais qui peut imaginer de supprimer l'anonymat raisonnablement sauf à vouloir que le système disparaisse? Comment faut-il réagir devant les demandes imprévues telles que celles formulées par les femmes célibataires ou des couples de femmes homosexuelles? Ce qui revient à se poser la question simple de savoir si un enfant a réellement besoin d'un père et d'une mère? A mon avis la réponse est oui.

La fécondation in vitro

La fécondation *in vitro* suivie du transfert d'embryon est théoriquement une technique mise au point pour permettre à une femme souffrant d'une stérilité tubaire de concevoir un enfant à partir de son propre ovule et des spermatozoïdes de son mari puis de porter son enfant pendant toute la durée de la grossesse. Cette technique, considérée comme une véritable thérapeutique de certaine stérilité féminine, bien qu'elle consacre encore davantage pour certains la séparation entre l'amour et la sexualité, ne semble pas poser beaucoup de problèmes dans ses indications.

Par contre de nombreux problèmes sont très vite apparus. Les uns liés à la nécessité de réduction de grossesses multiples; les autres liés à la congélation

des embryons surnuméraires. Quelle signification leur accorder? Etre humain potentiel? Simple agrégat de cellules? De la réponse à cette question déconcertante dans sa naïveté et sa simplicité dépendent toutes les autres. Peut-on les détruire? Quand? Après quel délai? Pourquoi six mois plutôt que douze ou dix-huit ou davantage? Peut-on autoriser, même selon les modalités strictes et contrôlées, des expériences utiles pour progresser dans la connaissance? Peut-on autoriser leur utilisation à des fins thérapeutiques? Peut-on autoriser leur adoption par des couples stériles dont la femme assurerait alors la gestion. Les derniers problèmes enfin liés à la combinaison de la fécondation *in vitro* à l'insémination artificielle avec sperme de donneur ou de la fécondation *in vitro* à l'implantation de l'embryon chez une femme receveuse. On peut dès lors imaginer tous les scénarios possibles dont certains ont déjà été réalisés: la grand-mère portant les enfants de sa fille; pourquoi pas, si la conservation est prolongée, une femme portant sa soeur ou son frère trente ans après; et à l'extrême, un enfant ayant cinq parents différents: deux biologiques, une mère porteuse et deux parents sociaux adoptifs. Je n'évoque même pas les aspects commerciaux, l'instauration d'un usage qui permettrait à des femmes d'être mère sans avoir jamais été enceinte quels que soient les motifs, de carrière, d'esthétique ou autre, ou encore les grossesses interspécifiques....

Cela conduit à dire quelques mots de ce qu'il est convenu d'appeler "*les mères porteuses*" ou "*mères d'accueil*" ou "*mères de substitution*". Quand on sait que dans la plupart des cas l'utérus en question est loué pour accueillir son propre ovule, que dire d'un procédé qui conduit une femme dès le début de sa grossesse à se situer délibérément en stratégie d'abandon psychologique sachant qu'elle devra donner son enfant à la naissance? Le pédiatre que je suis se refuse à rayer les neuf mois de la grossesse et à faire comme s'ils n'existaient pas. On ne peut nier le caractère privilégié des relations qui s'établissent entre la mère et l'enfant tout au long de la grossesse et l'on voit bien le danger qui guette alors non seulement le médecin mais toute la société. Un jour, une femme me faisait remarquer qu'offrir un enfant était la générosité suprême. Outre qu'il ne s'agit plus du don de soi mais du don d'un autre, je pense qu'il y a des cadeaux qu'on n'a pas le droit de faire. Disant cela, je n'ignore pas que dans certains peuples cette opinion pourrait paraître totalement incongrue, par exemple en Polynésie Française...

C'est pour cela qu'au delà des faits c'est une réflexion globale qu'il faut mener.

Les problèmes de stérilité sont des problèmes douloureux dont seuls peuvent vraiment parler ceux qui les ont vécus, d'autant que le légitime désir d'enfants se heurte aux conditions impossibles de l'adoption.

Je voudrais simplement attirer l'attention sur quelques points: partis de problèmes de couples, nous avons assisté à l'irruption d'une tierce personne; ou au contraire à la réduction à la famille monoparentale; à un mort qui peut devenir père et un enfant conçu délibérément orphelin; à la dissociation des fonctions de mère génétique, de mère gestante et de mère sociale; à la notion d'abandon d'enfant - je ne parle pas de commerce - admise voire encouragée; à la sous-estimation du risque de rupture de contrat - je parle bien de contrat - lorsque la mère porteuse décide finalement comme c'est le cas une fois sur trois en moyenne de garder son enfant; ou de fuite de responsabilité quand plus personne à la naissance ne veut de l'enfant parce qu'il est malformé.

Dans tout cela ce qui m'inquiète c'est que l'enfant perde sa condition de sujet pour devenir objet; qu'il soit considéré comme un objet auquel on a droit et plus un sujet dont la présence est un don. C'est déjà tout le conflit entre le savoir et le vouloir. Les problèmes du diagnostic prénatal vont encore le souligner.

LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

On sait maintenant contrôler et apprécier la qualité de la vie avant la naissance. C'est tout le problème du diagnostic prénatal. Cette démarche a été entreprise au début, dans les années 1970, en raison du difficile problème posé par la trisomie 21. Il s'agit d'un retard mental généralement sévère, définitif et au-dessus de toute thérapeutique. Le risque de récurrence pour un couple ayant eu un premier enfant atteint de cette anomalie chromosomique est environ 6 à

7 fois supérieur à celui de la population générale et on peut l'estimer à 1%. Nombreux sont les couples qui refusaient de prendre ce risque et l'on assistait véritablement à des blocages néfastes à la fois pour l'équilibre du couple et pour l'avenir de l'enfant trisomique 21. La pratique du diagnostic chromosomique prénatal permettait donc de rassurer 99% des familles au prix, c'est vrai, de l'interruption de la centième grossesse concernant un fœtus trisomique. Pour toutes ces raisons, comme beaucoup d'autres équipes, nous avons organisé le diagnostic prénatal de la trisomie 21.

Ce faisant, cependant, il faut noter deux points.

Le premier point est lourd de conséquence car il entérine la suppression de malades qu'on ne peut guérir en leur déniaient le droit de vivre. Osant à peine dire qu'ils sont gênants, on prétend éviter leur souffrance laissant ainsi apparaître une pitié qu'on pourrait qualifier de dangereuse. Quoi qu'il en soit, il est évident que pour des raisons tout à fait compréhensibles c'est tout un processus qui s'amorce. Certains ont refusé de s'engager dans un tel système. C'est leur droit le plus strict. La clause de conscience peut à tout moment être évoquée et doit être respectée. Pour les mêmes raisons du respect des consciences individuelles il est inadmissible de vouloir imposer ses propres critères et ses propres convictions.

Le deuxième point concerne l'extension de ce diagnostic du cadre individuel à l'ensemble de la population dite à risque, établissant une nouvelle démarche sur des fondements cette fois économiques et sociaux avec large diffusion et progressive banalisation. Bien sûr, d'excellentes raisons sont invoquées et notamment la nécessaire information pour éviter l'accès à l'examen des seules couches privilégiées de la population. Que dire, sinon que nous avons mis le doigt dans un engrenage.

En effet, cherchant à reconnaître la trisomie 21 chez le fœtus on a naturellement fait le diagnostic d'autres affections tel que le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Turner, la trisomie X ou le syndrome YY. Dans ces affections chromosomiques, le retard mental n'est pas la règle et le handicap physique est quelque fois mineur. Il n'en demeure pas moins que le

caryotype n'est pas normal. La vérité conduit à le dire; l'objectivité conduit de même à estimer les risques évolutifs en termes statistiques; enfin le respect de la décision du couple prise souvent sur des impressions subjectives après des conversations ou des informations puisées dans des ouvrages de vulgarisation amène à interrompre la grossesse dans la plupart des cas. Dans une enquête française, il est intéressant de noter que 78% de médecins pédiatres, obstétriciens ou généralistes pensent qu'il faut interrompre la grossesse en cas de trisomie 21 et 44% pour le syndrome de Klinefelter. Ce dernier chiffre est considérable puisque comparable aux 46% relevés pour la Mucoviscidose et très supérieur aux 22% relevés pour l'Hémophilie. Dès lors, il faut bien reconnaître qu'on abandonne la certitude pour la statistique, qu'on juge en qualité de vie imparfaite, et qu'en corollaire se dégage l'idée d'un enfant parfait.

Cette évolution s'est confirmée avec le diagnostic prénatal d'affections pouvant faire l'objet de traitements au long cours plus ou moins satisfaisants telles que la Phénylcétonurie, l'Hyperplasie congénitale des surrénales ou l'Hémophilie. En effet, même pour les couples courageux l'idée d'assumer un deuxième enfant malade conduit généralement à solliciter l'interruption de la grossesse. Cette fois c'est un pas de plus qui conduit à choisir la suppression du malade plutôt que son traitement; qui conduit à choisir en fonction de difficultés personnelles et plus en fonction des difficultés propres du malade; qui aggrave l'évolution vers la notion d'enfant idéal.

Avec le diagnostic prénatal d'affections comme la Myopathie de Duchenne ou la Mucoviscidose, c'est la souffrance et la mort différée que l'on cherche à éviter. On peut comprendre bien sûr une telle démarche mais il est vrai qu'elle engage un nouveau processus. Il s'agit d'interrompre la grossesse de sujets qui mourraient à l'âge de 20 ans. Mais avec la Chorée de Huntington, c'est l'interruption dans l'oeuf d'une vie qui pendant 40 ans se serait déroulée normalement; peut-on ainsi rayer sans coup férir 40 années? Va-t-on s'engager sur la voie du diagnostic prénatal de la maladie d'Alzheimer? Ce serait dans la logique des choses. On le comprend. Ce serait alors 60 années refusées pour éviter une fin annoncée. On peut alors se demander si l'on n'en viendra pas au diagnostic prénatal de la mort car au-delà de la souffrance et de

la maladie c'est l'idée de mourir qui est insupportable. Je ne vais pas pousser le raisonnement à l'extrême, encore qu'il me plairait de démontrer qu'au contraire c'est probablement la mort qui fait la saveur de la vie, le sens de la souffrance, la dignité humaine et l'organisation de notre Société qui ne facilite pas la vie des sujets handicapés ni celle des familles qui ont en charge des handicapés. Il ne faut plus des sujets handicapés! Louable souci mais qu'il conviendrait de mieux définir tant le handicap est une notion subjective dans bien des cas.

La biologie moléculaire nous plonge, bien entendu, dans un abîme de perplexité. Parti du diagnostic de la mutation drépanocytaire nous voici, en terme de probabilités liées au pourcentage de recombinaisons, conduits à envisager le diagnostic prénatal de polykystose rénale, de rétinite pigmentaire, d'affections génétiques diverses et souvent modérées. Plus que jamais on s'aperçoit que le diagnostic génétique au-delà du conseil et de l'information devient un véritable jugement génétique. N'oublions jamais que nous sommes des médecins avant d'être des juges. Cette désagréable impression est encore plus évidente dans le domaine de l'échographie. Il est impossible de rentrer dans le détail de cette technique dont les progrès foudroyants se heurtent à deux limites.

- Notre compétence est la première limite. Je veux dire notre capacité à maîtriser la technique et il y a là une contradiction interne. C'est au niveau du dépistage qu'il ne faut rien méconnaître et c'est au niveau du consultant que la compétence est réelle. On ne soulignera jamais assez l'angoisse née chez une femme au détour d'un nuage perçu dans le regard de l'échographiste, les interruptions injustifiées sur de faux diagnostics comme la naissance de malformés annoncés comme superbes!

- La deuxième limite est encore plus préoccupante puisqu'il s'agit a priori de distinguer ce qui est normal de ce qui ne l'est pas, le supportable de l'insupportable, l'acceptable de l'inacceptable. Bien sûr, l'exemple le plus significatif concerne les anomalies des membres. Je n'ai pas voulu d'un propos basé sur l'anecdote mais je donnerai juste deux situations vécues pour illustrer ce problème.

1) **Un couple.** L'homme a une ectromélie bilatérale. Une grossesse est en cours. La femme veut savoir les risques, les moyens de diagnostic. L'affection est dominante, le risque est de 50%, l'échographie peut faire le diagnostic. Celui-ci révèle que le fœtus est porteur de l'ectromélie. L'interruption de la grossesse a été réalisée à la demande de la femme. L'homme qui n'avait rien dit jusqu'alors est revenu me voir un mois après. Il voulait parler, expliquer qu'il avait eu une vie heureuse malgré l'infirmité, qu'il avait un métier, une famille, qu'il ne s'était pas senti le droit de décider. Mais, a-t-il ajouté pour finir, en supprimant cet enfant c'est un peu moi qu'elle a tué. Rien ne s'efface et il est des cicatrices qui demeurent douloureuses à jamais.

2) **Un avocat.** Sa cliente venait de mettre au monde un enfant à qui un bras manquait. Plusieurs échographies n'avaient rien décelé. C'est une faute grave car la grossesse aurait dû être interrompue, s'étonnait l'avocat. Or il n'y a pas de loi et comme il suggérait d'y remédier il fut bien en peine de définir la limite des gravités. Fallait-il interrompre lorsqu'un bras manquait, la moitié d'un bras, quelques doigts seulement?... Il est des situations impossibles que même les juristes ne pourront pas résoudre.

Etre normal ou ne pas être...tels étaient les termes du problème. Etre conforme ou ne pas être, voilà ce qu'ils sont devenus, conformes au vœu, au désir des parents. C'est ce qui nous est demandé désormais avec l'apparition des techniques de diagnostic précoce sur trophoblaste. Garçon ou fille pour simplifier. On choisit ce que l'on veut comme dans un supermarché et je me demande si en l'occurrence les médecins ne se trompent pas de métier. Je ne suis pas sûr qu'il soit dans le but de la médecine de favoriser le sexage, affreux néologisme, en organisant le tri des embryons. Ce qui est significatif d'ailleurs, c'est la discordance d'opinion sur ce problème entre les différents pays. Refus en France, acceptation au Canada, en Suède et aux U.S.A. Cette

fois, pourtant, c'est bien l'objet conforme que l'on recherche. Il ne manque plus qu'une chose: la garantie d'un bon fonctionnement.

Et bien, c'est ce qui apparaît sous le nom scientifique de médecine prédictive. C'est la possibilité entrevue d'être rapidement capable de dresser l'inventaire des forces et des faiblesses de chacun enfouies au plus profond de ses noyaux. C'est la chronique d'une vie annoncée avec le déroulement d'un film déjà visonné. Taille connue à l'avance, accidents vasculaires, manifestations ostéo-articulaires, survenue d'un cancer, d'une démence, d'un diabète... Mais peut-on vivre une existence déjà vécue? Peut-on admettre que s'installent dès la naissance des différences connues et reconnues? Peut-on accepter la loi du plus fort ainsi organisée? Je ne suis pas sûr que l'homme ait la force morale de supporter la connaissance préalable de son lendemain. Je sais par contre que le motif est une fois encore louable. Prévenir, prendre les mesures conservatoires, éviter les facteurs de risques, tout cela peut se comprendre. Mais au-delà des problèmes humains que j'évoquais, il y a là aussi les propres limites du système qui doit pour respecter l'homme ne s'adresser qu'aux volontaires et garder le secret vis à vis des employeurs, des assureurs, de l'Etat; or, tout cela est à l'évidence contraire aux garanties de l'efficacité du système.

Au total, c'est un dilemme sans solution qui s'impose aujourd'hui. D'un côté, a-t-on le droit de choisir pour un être humain sa mort et sa souffrance? De l'autre, est-il absurde de remarquer qu'on a toujours assez de forces pour supporter les maux d'autrui? Cette incohérence conduit à une hypocrisie véritable et à des situations absurdes.

Récemment en France un homme était jugé pour avoir tué son nouveau-né trisomique 21. Il n'était pas difficile de montrer l'absence de logique d'un système qui permet jusqu'à dix semaines l'interruption volontaire de grossesse pour tout motif y compris de convenance personnelle; permet encore jusqu'au terme l'interruption médicale de grossesse pour **forte présomption de handicap grave** (quatre mots parfaitement subjectifs); et ne permet plus rien à partir du moment où l'enfant est né? Il n'est, bien entendu, pas question de prétendre organiser la suppression de tous les malformés à la naissance mais je

voudrais que l'on me dise quelle différence essentielle il y a entre l'embryon, le fœtus et le nouveau-né? Des dates fixées sur des critères techniques? Est-ce que le fait de pousser un premier cri vous confère la dignité humaine que vous n'aviez pas auparavant? Le père a été acquitté. Et bien, même ceux qui avaient craint une peine trop lourde ont été déconcertés. Une telle jurisprudence n'ouvre-t-elle pas la porte à des mesures d'eugénisme vis-à-vis de certains handicaps?

C'est pourquoi il faut espérer que vite, très vite, la génétique ne se contentera plus de dépister pour subir ou éliminer mais qu'elle pourra rendre aux médecins leur rôle premier qui est de traiter et guérir. On peut l'espérer. On doit y parvenir.

LE GÉNIE GÉNÉTIQUE

On a, en effet, appris au cours des dix dernières années à isoler et à faire fonctionner des gènes dans des organismes qui leurs sont étrangers. Toutes ces techniques qui relèvent de ce que l'on appelle le génie génétique et que l'on retrouve parfois dans la littérature à grande diffusion sous le terme de manipulation génétique sont très avancées dans les domaines de la biologie végétale et de la biologie animale. Les chercheurs espèrent ainsi créer des espèces végétales résistantes aux parasites, aux champignons et pouvant pousser dans des conditions extrêmement défavorables avec un rendement supérieur à la normale. La démarche est la même en biologie animale et le souci à terme est d'assurer l'alimentation sur notre planète. Or, le code génétique étant universel, toutes ces techniques peuvent désormais, avec des difficultés plus grandes, être appliquées à l'homme.

Il n'y a, bien sûr, aucun problème éthique à faire fonctionner un gène d'insuline, d'hormone de croissance ou d'interféron humain dans un colibacille. C'est simplement le développement d'une nouvelle forme d'industrie pharmaceutique. Encore que, l'utilisation de l'hormone de croissance pose des problèmes éthiques d'une autre nature.

Se pose alors tout naturellement la question de savoir s'il ne serait pas mieux d'introduire directement le gène dans l'organisme humain lui-même, ce qui permettrait la guérison définitive. C'est la notion de thérapie génique. Je ne veux pas rentrer dans le détail des techniques. D'autres le feront plus tard. Chacun sait cependant que l'on oppose la thérapie germinale à la thérapie somatique.

La thérapie germinale est sous-tendue par l'idée d'introduire un gène dans un oeuf fécondé avant la première division cellulaire afin qu'il soit présent dans toutes les cellules de l'organisme. Cette méthodologie paraît bien maîtrisée à présent au plan expérimental et nombreuses sont les équipes qui utilisent les "souris transgéniques" pour étudier le fonctionnement des gènes. Cependant, le chemin reste long à parcourir et les quelques succès obtenus ne doivent pas masquer que de telles tentatives se soldent le plus souvent par des échecs car il y a bien sûr une différence considérable entre la stratégie de masse qui ignore la nature génétique du zygote en tant qu'individu, le pourcentage d'échec non négligeable, l'éthique médicale et l'application humaine à titre individuel.

Il faudrait d'abord disposer de nombreux gènes humains et de vecteurs totalement inoffensifs; maîtriser les procédures d'intégration de ces gènes dans les cellules cibles et dans le matériel génétique sans effets secondaires néfastes, contrôler le bon fonctionnement et la régulation de ces gènes greffés, vérifier l'efficacité biologique de la protéine synthétisée. Il faudrait ensuite pouvoir pratiquer sur le même oeuf à la fois diagnostic et traitement *in vitro*; puis obtenir une bonne implantation avec développement normal de l'embryon et ceci, en tenant compte des échecs déjà nombreux lorsque le cours normal des choses est respecté. Il y a là une sorte de quadrature du cercle difficile à résoudre et cette simple idée apparaît aujourd'hui tout à fait saugrenue. Il faudrait une nouvelle révolution des mentalités pour redonner à l'oeuf fécondé sa véritable valeur de personne humaine dans une société qui considère l'embryon et le fœtus comme on l'a vu aux chapitres précédent sur la Procréatique et le Diagnostic Prénatal.

On doit tout de même ouvrir le débat philosophique fondamental sans se cacher derrière le paravent des difficultés techniques car si la routine relève de l'utopie, l'expérimentation est tentante et c'est un aspect qu'il ne faut pas méconnaître. Le très sage Comité Consultatif National d'Ethique en France condamne bien sûr toutes les manipulations génétiques qui conduiraient à modifier un individu et sa descendance par une thérapie germinale. Cependant il n'a pas voulu fermer définitivement la porte et n'exclut pas des autorisations exceptionnelles en s'entourant de toute la vigilance et la prudence nécessaires. Cette réserve doit nous maintenir en alerte.

Avec la thérapie somatique le problème est tout autre. Au-delà de l'éthique du risque lié aux techniques c'est en fait un procédé qui rappelle dans son principe les greffes d'organes et d'ailleurs, à cet égard, les traitements entrepris notamment par greffe de moelle pour déficit immunitaire combiné sévère ou hémoglobinoses en sont une forme. Par contre, et c'est là une des conséquences conjointes de tout ce que nous venons de voir, l'utilisation de tissu embryonnaire à titre thérapeutique pose de réels problèmes avec la dérive commerciale mais aussi comportementale. Je pourrais illustrer mon propos de plusieurs situations où des couples s'apprêtaient à concevoir un enfant dans le seul but de soigner un autre enfant malade. Là encore, cette idée de l'enfant sur ordonnance ne peut laisser sans réaction.

CONCLUSION

Je parlais en commençant d'humilité. J'y reviendrai en terminant car le débat sur l'éthique et la génétique n'apporte à l'évidence aucune solution. Il a le mérite d'exister et il est nécessaire. Les nouvelles techniques de la génétique humaine remettent en effet en question les trois lois fondamentales de l'espèce liant sexualité et reproduction, procréation et filiation, transmission du patrimoine génétique.

Or, c'est sur ces trois lois qu'est fondée notre morale. L'homme se trouve donc confronté à un défi qu'il s'est lancé et réalise que son intelligence

l'amène à maîtriser davantage son propre destin. Il y a de quoi être saisi de vertige. Certains jugent préférable de s'arrêter. Je ne crois pas cette attitude appropriée.

Il n'est pas dans le projet de l'homme de renoncer à la connaissance. Je dirai même que ce renoncement serait contraire au goût de vivre. En effet, sans un minimum de confiance en l'homme, la vie ne vaudrait pas la peine d'être vécue et nous serions alors enfermés dans un étrange paradoxe.

Ma conviction est que, l'homme est désormais en mesure d'exercer de nombreux choix, donc d'assumer de nouvelles libertés et de nouvelles responsabilités. Je voudrais à cet instant citer une phrase de Saint-Exupéry dans le Petit Prince: **"Les hommes ont oublié une vérité, dit le Renard au Petit Prince, mais tu ne dois pas l'oublier. Tu deviens responsable de ce que tu as apprivoisé"**. Ayant apprivoisé sa double hélice l'homme doit donc continuer d'appliquer son intelligence mais aussi sa raison pour tenter peut-être de comprendre un jour, non seulement le **"comment"** des choses mais surtout le **"pourquoi"**. Je doute que la science seule puisse répondre à cette question. C'est pourquoi j'ajouterai pour terminer que je suis persuadé, comme l'a si bien dit Soljenytsine que **"privé de sa pointe divine la connaissance humaine se déprave"**. Il faut toujours y penser quand il s'agit de l'homme, de sa vie et de sa mort.

LES MARQUEURS GÉNÉTIQUES

Marc De Braekeleer*

* Médecin, épidémiologiste généticien, SOREP, Université du Québec à Chicoutimi, Québec.

Un marqueur est une séquence de nucléotides située près du gène d'une maladie: il est transmis d'une génération à l'autre en même temps que la maladie et il lui sert donc de témoin. La découverte de marqueurs est une étape très importante dans la prévention et le traitement des maladies héréditaires. Ils sont utilisés en recherche en servant de point de départ pour tenter d'isoler le gène. Il s'agit de la première étape de la thérapie génique. Une fois le gène isolé, il est possible de connaître sa fonction et les modifications physiologiques entraînées par les mutations. En clinique, les marqueurs permettent de dépister les personnes asymptomatiques et de détecter si un fœtus est atteint de la maladie. L'utilisation des marqueurs en génétique médicale et en diagnostic prénatal ne va pas sans poser des problèmes d'ordre scientifique et éthique. Entre autres, les marqueurs ne peuvent être employés que dans certaines familles et ils requièrent la participation de plusieurs membres de la famille. D'autres questions concernant la non-paternité et l'avortement thérapeutique doivent aussi être abordées.

Suite à l'essor que la médecine a connu ces dernières années dans divers domaines, les sociétés vont être appelées à faire des choix dans un futur très proche. La génétique représente vraisemblablement la discipline qui a le plus progressé avec les nouvelles techniques de reproduction, le dépistage des hétérozygotes et l'utilisation des marqueurs pour le diagnostic des maladies héréditaires.

Dans un premier temps, nous verrons comment les marqueurs sont mis au point puis nous discuterons de leur utilisation. Finalement, les problèmes

éthiques qui sont reliés à l'introduction des marqueurs en clinique seront évoqués.

Bien qu'une certaine confusion persiste dans l'emploi des termes "marqueurs" et "RFLP", on pourrait définir un marqueur comme un RFLP situé suffisamment près du gène inconnu d'une maladie pour être transmis avec celui-ci et lui servir de témoin. Un RFLP (restriction fragment length polymorphism) est une chaîne de nucléotides qui, comme son nom l'indique, présente la particularité d'être polymorphe lorsqu'elle est coupée par une enzyme de restriction spécifique, c'est-à-dire capable de donner des fragments d'ADN de longueur variable. Ces RFLP, maintenant au nombre de plusieurs centaines, sont répartis dans tout le génome. La localisation sur le chromosome d'un RFLP, tout comme celle d'un gène, s'appelle un locus et tout RFLP, comme tout gène, possède deux allèles en un locus (Figure 1).

La découverte d'un marqueur pour une maladie donnée consiste à déterminer si un ou plusieurs RFLP sont transmis en même temps que la maladie. Le principe sous-jacent est que si un RFLP ne se trouve pas sur le même chromosome que le gène de la maladie, il sera transmis indépendamment du gène (Loi de Mendel) (Figure 2). Par contre, si un RFLP se trouve sur le même chromosome que le gène, il sera transmis avec celui-ci à condition qu'il se trouve suffisamment près pour ne pas être séparé du gène par recombinaison, principalement par crossing-over. Le crossing-over consiste en l'échange le plus souvent réciproque de matériel génétique entre les chromatides pendant la première division de la méiose (Figure 2). La décision quant à savoir si un RFLP est proche du gène se fait par l'analyse de liaison (linkage analysis). C'est une méthode statistique qui consiste à déterminer quelle est la probabilité qu'un RFLP soit situé à une distance donnée du gène de la maladie considérée. Pour faire cette analyse, différentes fractions de recombinaison sont utilisées et les valeurs du lod score sont calculées. Le lod score est le logarithme des chances qu'il y ait liaison entre le RFLP et le gène. Ainsi, si le lod score atteint la valeur minimale de 3, on dit qu'il y a liaison entre le RFLP et le gène. Un lod score de 3 signifie qu'il y a 1000 chances contre 1 qu'il y ait effectivement liaison (Tableau 1).

Cette démarche représente la première étape de la mise au point d'un marqueur pour la maladie. En effet, avant d'utiliser ce marqueur à des fins diagnostiques, il faut confirmer la liaison à partir d'autres familles et s'assurer que la fraction de recombinaison est nulle. De plus, comme un marqueur peut être non informatif dans certaines familles, les deux allèles pouvant être identiques, il est préférable d'avoir plusieurs marqueurs pour un même gène et, si possible, des marqueurs flanquant le gène, c'est-à-dire situés de part et d'autre du gène (Tableau 2). Ces marqueurs sont utilisés non seulement en génétique médicale (diagnostic précoce des malades et diagnostic prénatal) mais aussi en recherche puisqu'ils peuvent servir de tremplin pour "marcher le long du chromosome", éventuellement trouver des marqueurs encore plus proches du gène et finalement isoler le gène. Cependant, l'isolement du gène d'une maladie est une opération très longue et très difficile. Ainsi, bien que des marqueurs ayant une fraction de recombinaison de zéro avec les gènes de la dystrophie myotonique et de la fibrose kystique soient connus depuis plus de deux à trois ans, ces gènes n'ont toujours pas été isolés.

Il s'agit pourtant d'une étape extrêmement importante dans la prévention des maladies héréditaires et le développement de la thérapie génique, car l'isolement du gène permet de connaître sa structure et sa fonction. Il est alors possible d'identifier les diverses mutations et de préparer des sondes qui vont reconnaître spécifiquement ces mutations, permettant éventuellement le dépistage des porteurs dans la population. La connaissance de la fonction du gène et des conséquences physiologiques des mutations ouvre donc le chemin de la thérapie génique.

L'utilisation des marqueurs en conseil génétique et en diagnostic prénatal a révolutionné ces deux disciplines. En effet, il est maintenant possible de diagnostiquer une personne atteinte avant qu'elle ne manifeste les premiers symptômes de la maladie ou encore de poser un diagnostic avant la naissance (diagnostic prénatal par amniocentèse ou biopsie chorale). Il existe cependant deux limites extrêmement importantes. D'une part, il faut la collaboration de la famille. En effet, la détermination des séquences des allèles des différents marqueurs sur les chromosomes (ce qu'on appelle les haplotypes) nécessite une analyse génétique chez plusieurs membres de la famille et l'on comprend

que certains membres de la famille peuvent se sentir obligés de participer à l'analyse. Une pression indirecte serait alors exercée sur ces personnes. D'autre part, les marqueurs ne peuvent servir que pour les familles dans lesquelles une personne atteinte a été identifiée. Il s'agit d'une restriction très importante tant au point de vue scientifique qu'au point de vue éthique. Les résultats obtenus dans une famille ne peuvent pas être extrapolés à une autre famille.

Examinons maintenant comment utiliser ces marqueurs en diagnostic prénatal. Dans le cas d'une maladie autosomale récessive, les deux parents doivent être porteurs du gène de la maladie (hétérozygotes). Chaque grossesse comporte un risque de 25% que le fœtus soit atteint. A partir d'ADN extrait du sang d'un enfant atteint et de ses parents, il est possible de déterminer chez chaque parent quel est le chromosome porteur de la mutation. A partir d'ADN extrait de cellules obtenues par amniocentèse ou biopsie chorale, le génotype du fœtus, et dès lors son statut d'atteint ou non, peuvent être déterminés (Figure 3).

La situation peut être plus compliquée pour les maladies autosomales dominantes. En effet, un seul parent porteur du gène de la maladie peut le transmettre, chaque grossesse comportant un risque de 50% que le fœtus soit porteur du gène. De plus, une personne porteuse du gène d'une maladie autosomale dominante peut être asymptomatique au moment de la conception de son(ses) enfant(s) et ne développer les symptômes typiques de la maladie que bien plus tard. Bien qu'il puisse parfois être difficile de savoir qui du père ou de la mère est porteur du gène, il existe souvent une histoire positive pour la maladie d'un côté ou de l'autre. Il reste alors à déterminer quel chromosome porte la mutation, ce qui nécessite évidemment la participation de la famille, avec les problèmes évoqués plus haut. Il est alors possible de voir si le chromosome porteur du gène de la maladie a été transmis au fœtus (Figure 4).

La situation la plus simple est celle des maladies récessives liées au chromosome X. Rappelons d'abord que la femme possède deux chromosomes X et l'homme un chromosome X et un chromosome Y. Les femmes sont porteuses: elles ne sont pas atteintes sauf dans certaines conditions

exceptionnelles mais elles transmettent la maladie. Seuls les hommes sont atteints. A partir d'un garçon atteint, il est possible de déterminer lequel des deux chromosomes X maternels porte le gène et de voir si le chromosome porteur a été transmis au fœtus (Figure 5).

Le tableau 3 montre quelques maladies pour lesquelles des marqueurs sont utilisés en diagnostic prénatal.

Il ne fait aucun doute que l'introduction des marqueurs a considérablement modifié le diagnostic prénatal. Cependant, elle a aussi amené des questions à la fois d'ordre scientifique et d'ordre éthique. Ainsi, en cas de maladie autosomale dominante, un parent pourrait apprendre qu'il est porteur du gène et se demander à quel âge il manifesterait les premiers symptômes de la maladie et s'il s'agira d'une forme grave ou fruste. Or, peut-être aurait-il préféré ne pas connaître son statut? Cependant, le fait de savoir que le fœtus est porteur du gène lui permet de savoir qu'il est aussi porteur. De même, l'utilisation de ces marqueurs peut constituer une intrusion dans la vie privée de certains membres de la famille. Certaines pressions pourraient être exercées à l'intérieur de la famille. Qu'en est-il des cas de non-paternité? Qui plus est, la découverte que le fœtus que porte une femme est atteint d'une maladie héréditaire oblige le couple à choisir entre accepter la naissance d'un enfant atteint ou choisir l'avortement thérapeutique.

Les RFLP peuvent aussi servir à d'autres fins que la médecine. C'est ainsi que, bien que ce ne soit pas le sujet de ce colloque, on peut se demander ce qu'il se passera lorsque ces RFLP seront utilisés à des fins judiciaires comme la pratique commence à se développer dans plusieurs pays. C'est tout le problème des cartes d'identité génétique encore appelées empreintes génétiques.

En conclusion, s'il ne fait aucun doute que les marqueurs sont en train de révolutionner la génétique humaine et permettent la prévention des maladies héréditaires, l'utilisation n'est pas sans poser plusieurs problèmes d'ordre scientifique, social, éthique et juridique dont il faut être conscient.

Tableau 1.

EXEMPLE D'ANALYSE DE LIAISON MONTRANT LES
VALEURS DE LOD SCORE OBTENUES POUR
DIFFERENTES FRACTIONS DE RECOMBINAISON.*

Lod Scores for Linkage of NFI to DNA Markers for Chromosome 17

MARKERS	RECOMBINATION FRACTION (θ)					θ	MAXIMUM LOD SCORE
	0	0.05	0.10	0.20	0.30		
D17S58	.70	.59	.48	.27	.11	0	.70
D17Z1	3.67	3.27	2.86	2.06	1.31	0	3.67
D17S57	.61	.53	.45	.31	.18	0	.61
D17S73	-2.44	2.83	2.40	1.99	1.33	.1	2.40
CRI-L946	-2.80	-2.16	-1.61	-.83	-.40	.5	0
HOX-2	-4.32	-.55	-.30	-.11	-.04	.5	0
Growth hormone	-8.29	-2.58	-1.60	-.67	-.23	.5	0

* Tiré de Kittur et al. Am J Hum Genet 1989; 44: 48-50.

Tableau 2.

UN EXEMPLE DE MARQUEURS FLANQUANT
UN GENE: LE CAS DE LA FIBROSE KYSTIQUE.

PROBE	4	25	3	1	26	3	1	27	2	1	28	4	7	29	1	1	30	2													
	2	1		2	4	5	6	3	3		2	3		2	3	4	5														
MJ1-MspI	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	BB	BB	--	--	BB	AB	AB	AB	BB	AB	BB	BB	BB	BB	BB	BB	AB	AB	AB	--	BB	
HFJ2-RsaI	AB	AB	AB	AB	AA	--	--	--	--	AA	BB	BB	BB	AB	BB	BB	BB	AB	BB	BB	BB	BA	BB	BA	AB						
NJ3-EcoRI	AA	AA	AB	AB	AB	AA	AA	AA	AA	AA				AB	BB	BB	BB	BB	BA	AB	AB	AA	AB	AA	AB	BB	--	--	--	BB	
917-HindIII	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	AA	AA	--	--	AA	AB	AA	AA	AA	AB	BA	BA	BA	BA	BA	AA						
917-HincII	AB	BB	BB	BB	AA	AA	AA	AA	AB	AB	AB	BB	AB	AB	BA	BB	BB	BA	BA	AA	AA	AA	AA	AA	AA						
Epo-HindIII	AB	AB		AB	AA	AB		AA	AA	AB	AB	BB	BB	AB	AA	AB	AB	AB	AB	AA	(AB)										
PON															--	31	31	31	31	31	11										
B79a-HindIII	BB	BA	BB	BA	BB	--	--	--	--	BB	BA	AB	AB	BB	BB	BB	BB	AB	BB	--	--	--	--	--	--	BB					
B79a-MspI	BB	BA	(BA)		BB	--	--	--	--	BB	AB	BA	BA	AA	BA	AA	AA	AA	AB	BA	BB	BB	BA	BB	AB						
pF167.2-BglII	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	AA	AA	--	--	AA	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	--	AA						
pB130-Taql	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	BB	BB	--	--	BB	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	--	BB						
pB130-Sau3A																															
pB174-Taql	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	BB	BB	--	--	BB	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	--	BB						
pB521-ScaI	BA	AB	AB	BB	BB	BA	BA	BB	BB	AB	BB	--	--	BB	BA	AB	AB	BB	AB	BB	BB	BB	BB	BB	--	BB	BA	BA	--	BA	
pB192-Taql	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	AA	AA	--	--	AA	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	--	AA						
pA37-PstI	BB			AA	--	--	--	--	--	AA	AB	BB	BB	BB	BB	--	--	AA	BA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	--	--	--	BB	
25-1-Taql	BB	--	--	BB	BA	AA	AA	AA	AA	AA	BB	--	--	(BB)				AA	AA	AB	AB	AB	AB	AB	AB						
TC22-EcoRI	AB	AB	AB	AA	BB	--	--	--	--	AA	BA	AA	AA	(BA)	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	--	AA						
CFNot2.1-MspI																															
met5-9-Taql	BB	--	--	BB	AB	BB	BB	BB	BB	BB	AB	BB	BB	BB	BB	--	--	BB	BA	AB	AB	AB	AB	AB	BB						
metD-banI	BA	AA	AA	AA	AA	--	--	--	--	BB	BA	AA	AA	AA	AA	--	--	AA	BB	--	--	--	--	--	AA						
metD-Taql	BA	AA	AA	AA	AA	--	--	--	--	BB	AA	--	--	AA	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	--	AA	AA	--	--	--	AA	
metH-Taql	AA	--	--	AA	AA	--	--	--	--	AA	BA	AA	AA	AA	AA	--	--	AA	BB	--	--	--	--	--	AA	BA	AB	AB	AA	AB	
pH131-HinfI	AB	BA	BA	AA	aa	ab	ab	aa	aa	ba	BA	AA	AA	AA	AB	BB	BB	AB	BB	--	--	--	--	--	AA	AB	BB	BB	--	AB	
J3.11-MspI	AB	BA	BA	BA	AB	BB	BB	BB	BB	BB	BA	AA	AA	AA	BA	AB	AB	BB	AB	BB	BB	BB	BB	BB	BB	BB	(BA)	BA	--	BA	
J3.11-Taql	AA	AB	AB	AB	BA	AA	AA	AA	AA	AA	AB	BA	BA	AA	AB	BA	BA	AA	AA	--	--	--	--	--	AA	AA	--	--	--	AA	
311:p3H1-PvuII	AA	AB	AB	AB	BA	AA	AA	AA	AA	AA	AB	BA	BA	AA	AB	BA	BA	AA	AA	--	--	--	--	--	AA						
TM183-Taql	CC	--	--	CC	AC	CC	CC	CB	CB	CB	CC	--	--	CC	CC	--	--	CC	BC	CC	CC	CC	CC	CC	CC						
25-14-Taql					BA	BB	BB	AB	AB	BB	AA	AB	AB	AB	AB	BA	BA	AA	BB	BA	BA	BA	BA	BA	--						
28-2-BglII	AA	--	--	AA	AC	CA	CA	CA	CA	AA	AA	--	--	AA	AA	--	--	AA	AC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	AA	--	--	--	AA	
SA37-PstI	AB	BB	BB	BB	AB	BB	BB	BA	BA	BA	BB	BB	BB	AB	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	--	BB	BB	--	--	--	BB	
SC33-HdIII/BglII	CC	CA	CA	CA	CC	--	--	--	--	CC	BC	CC	CC	CC	CC	--	--	CC	CC	--	--	--	--	--	CC	CC	--	--	--	AA	
pB47L-BglII	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	BB	BB	--	--	BB	BB	--	--	BB	BB	--	--	--	--	--	BB	BB	--	--	--	BB	
pA51-Taql	AA	--	--	AA	AB	BA	BA	BA	BA	AA	AA	AB	AB	AB	BA	AA	AA	AA	AA	--	--	--	--	--	AA						
S132-MspI	AB	BB	BB	AB	AA	--	--	--	--	AA	AA	AA	BA	AB	BA	BA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	BA	BA	AA	AA	--	CA		
S132-DraI	BA	AA	AA	BA	BB	--	--	--	--	BB	BB	BB	BB	AB	BA	AB	AB	BB	BB	BB	BB	BB	BB	BB	AB						
pA21-PstI	BA	BB	AB	BB	BB	--	--	--	--	BB	BA	AB	AB	BB	BB	BA	BA	BA	BB	BA	BB	BB	BB	BB	BB	BB	--	--	--	BB	
pG54-PstI	AA	--	--	AA	AA	AA	(AB	AB)	AB	AB	(AB)	(AB)	AA	AB	BA	AB	BB	AB	AB	AB	AB	AB	BB	AA	--	--	--	--	AA		
TCRB-BglII					AB	AA	--	AA	AB	(AB)	AB	AA	AA	AB	AB	BB	BB	AB	BA	BA	BA	BA	BA	AA							

Tableau 3.

QUELQUES MALADIES HÉRÉDITAIRES POUR
LESQUELLES DES MARQUEURS SONT UTILISÉS
EN DIAGNOSTIC PRENATAL.

MALADIES AUTOSOMALES DOMINANTES.

- CHORÉE DE HUNTINGTON
- DYSTROPHIE MYOTONIQUE
- REIN POLYKYSTIQUE

MALADIES AUTOSOMALES RÉCESSIVES.

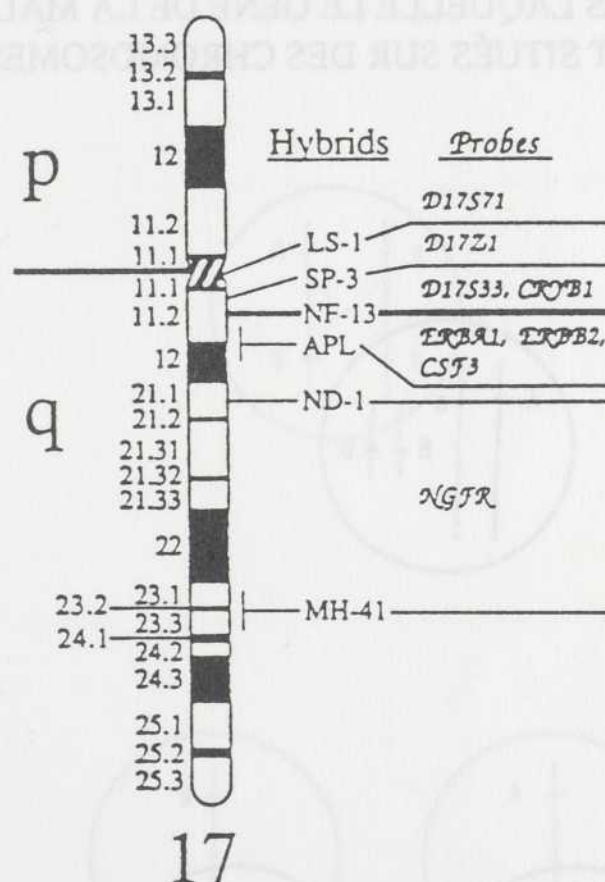
- FIBROSE KYSTIQUE
- PHÉNYLCETONURIE
- BETA THALASSÉMIE

MALADIES LIEES AU CHROMOSOME X.

- HÉMOPHILIE A
- DYSTROPHIE DE DUCHENNE

Figure 1.

DIAGRAMME DU CHROMOSOME 17 MONTRANT LES
LOCI DE PLUSIEURS MARQUEURS ET DU GENE DE
LA NEUROFIBROMATOSE TYPE 1.*



Refined map of the NF1 region. An idiogram of chromosome 17 is shown at approximately the 850-band stage of resolution (Harnden and Klinger 1985). To right are breakpoint localizations of hybrids LS-1, SP-3, P12.3B (APL), ND-1, and MH-41 (vanTuinen et al. 1987). Hybrid NF-13 has been placed between SP-3 and APL by the present mapping data for D17S33, CRYB1, CSF3, ERBA1, and ERBB2. The NF1 region (shaded area) can therefore be precisely defined between SP-3 and APL, an area presumably corresponding to the NF-13 breakpoint. D17S71 (pABL10-41), previously mapped to the proximal short arm (vanTuinen et al. 1987), and NGFR, previously mapped to the region q21.1-q23 (vanTuinen et al. 1987), are shown here for reference.

* Tiré de Fountain et al. Am J Hum Genet 1989; 44: 58-67

PARTONS D'UNE CELLULE DANS LAQUELLE "a" REPRÉSENTE LE GENE DE LA MALADIE ET "B" et "b" LES ALLELES D'UN RFLP.

Figure 2a.

SITUATION DANS LAQUELLE LE GENE DE LA MALADIE ET LE RFLP SONT SITUÉS SUR DES CHROMOSOMES DIFFÉRENTS.

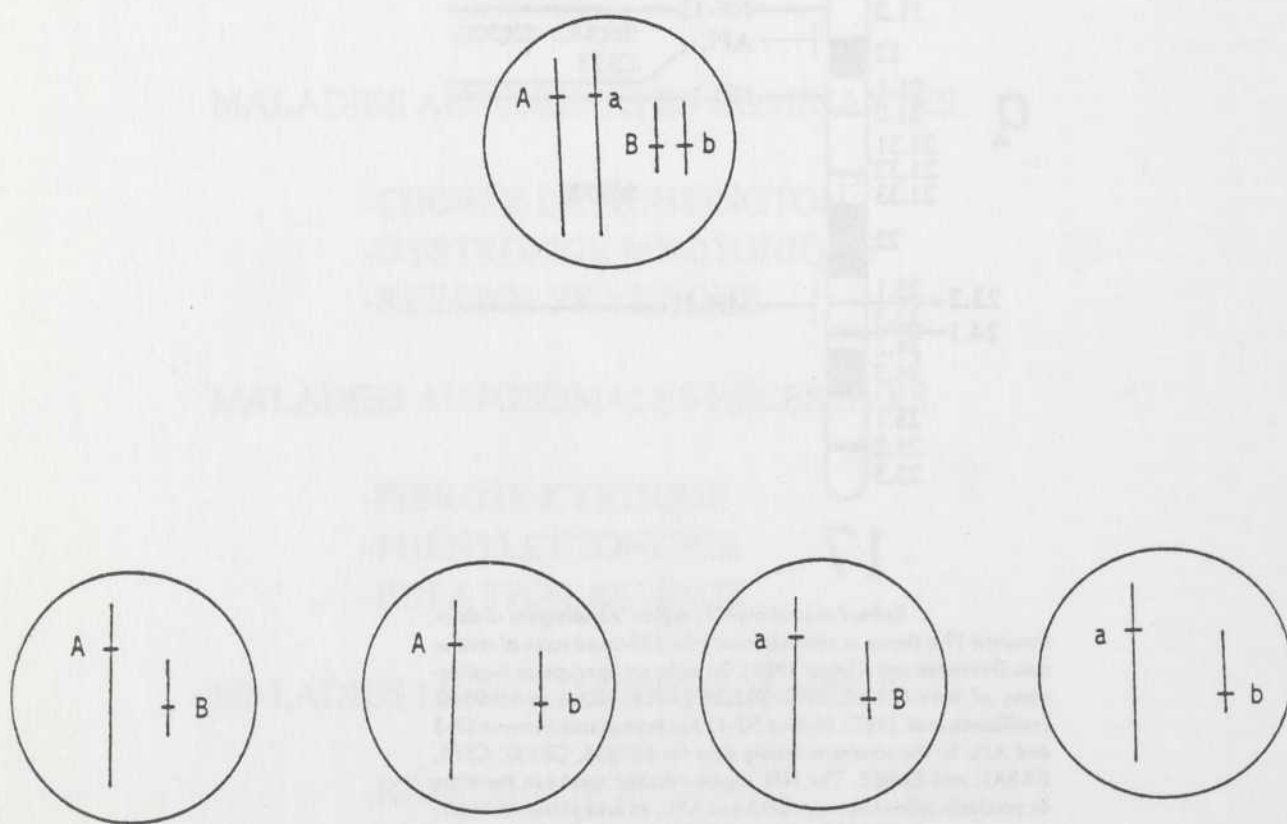
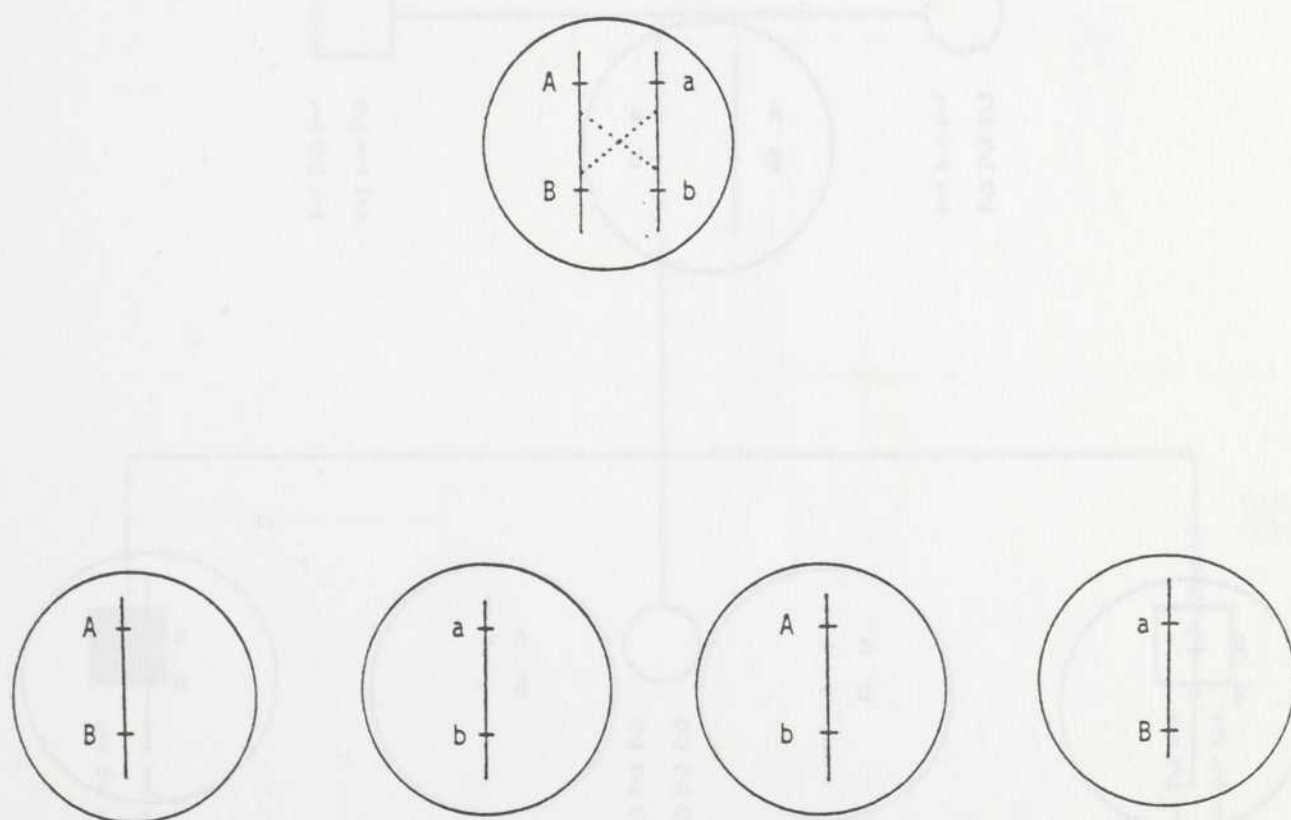


Figure 2b.

SITUATION DANS LAQUELLE LE GENE DE LA MALADIE ET LE RFLP SONT SITUÉS TRÈS LOIN L'UN DE L'AUTRE SUR LE MEME CHROMOSOME.



SANS RECOMBINAISON

AVEC RECOMBINAISON

Figure 2c.

SITUATION DANS LAQUELLE LE GENE DE LA MALADIE ET LE RFLP SONT SITUÉS TRÈS PRES L'UN DE L'AUTRE
(FRACTION DE RECOMBINAISON = 0).

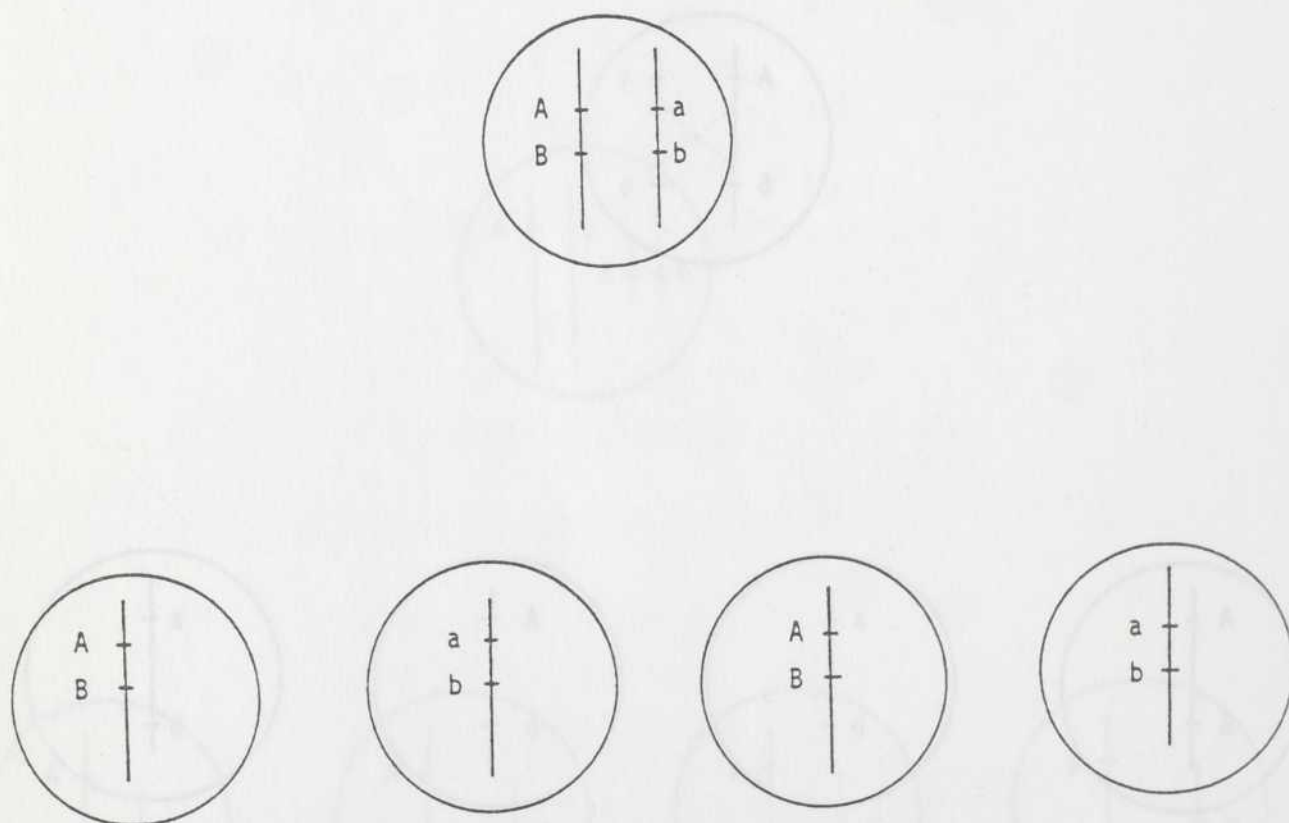


Figure 3.

UTILISATION DES MARQUEURS EN CAS DE MALADIE
AUTOSOMALE RÉCESSIVE.

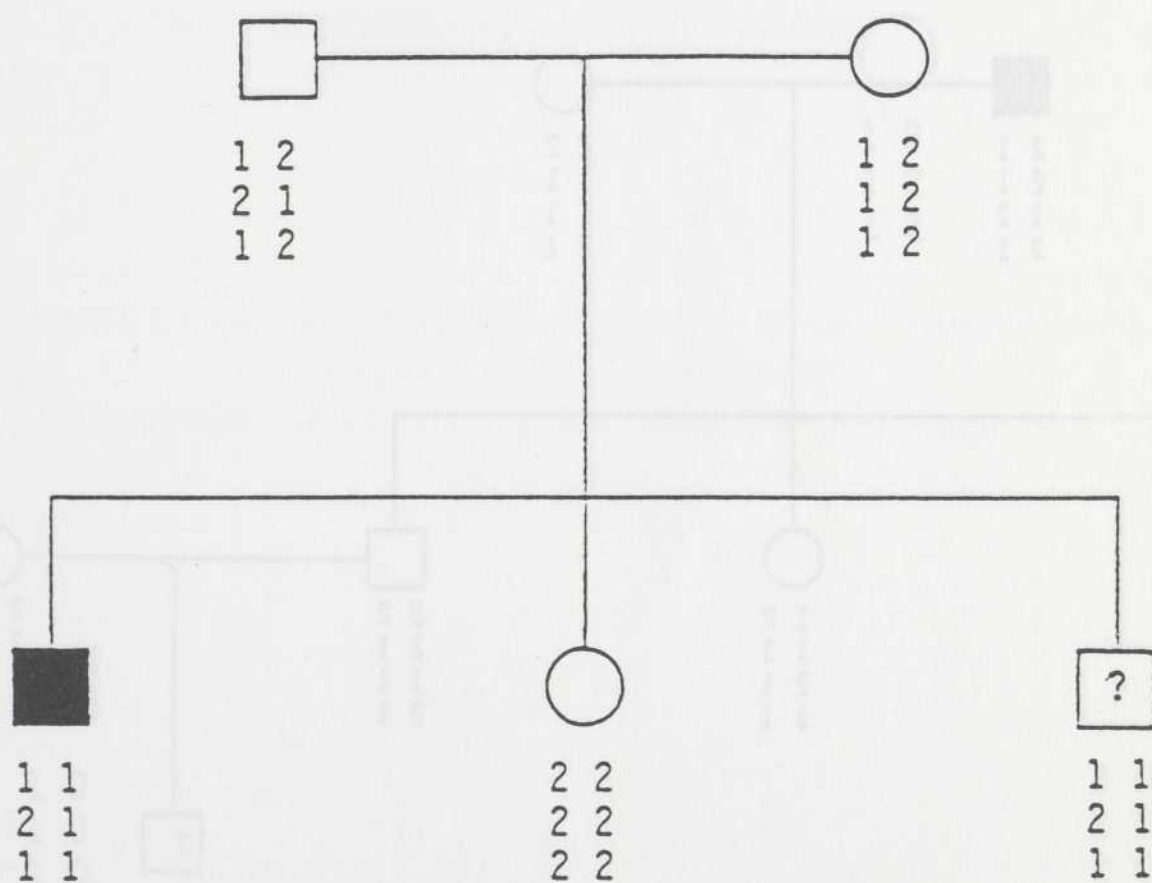


Figure 4.

UTILISATION DES MARQUEURS EN CAS DE MALADIE AUTOSOMALE DOMINANTE.

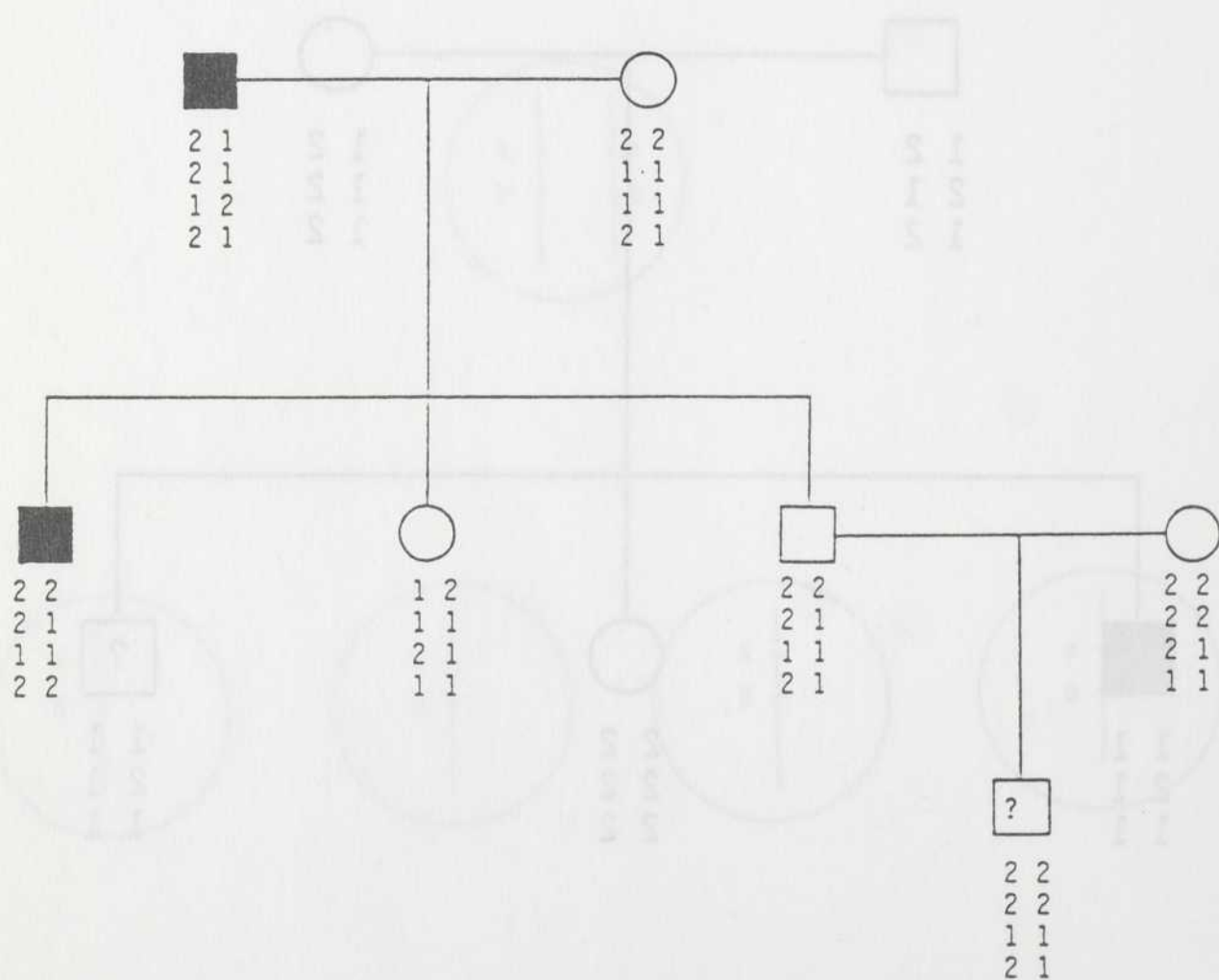
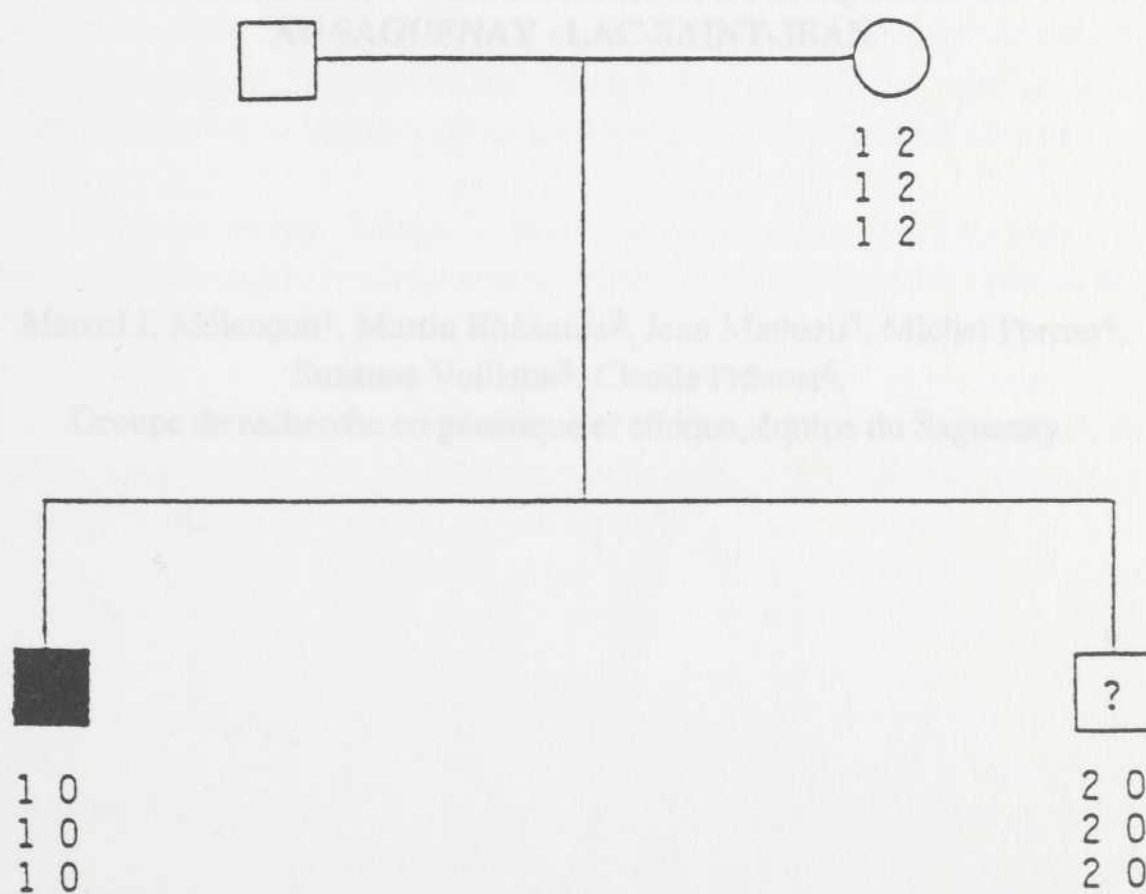


Figure 5.

UTILISATION DES MARQUEURS EN CAS DE MALADIE RÉCESSIVE LIÉE AU CHROMOSOME X.



- 1 Professeur-chercheur en biologie, Collège de Châteaufort.
- 2 Professeur-chercheur en philosophie des unités de la pensée, Collège de Châteaufort.
- 3 Médecin neurologue, Directeur de la Clinique de dystrophie musculaire, Centre hospitalier de Châteaufort.
- 4 Professeur-chercheur en sociologie, Collège de Châteaufort.
- 5 Professeur-chercheur en sociologie, Collège de Châteaufort.
- 6 Conseiller en génétique, Centre hospitalier de Châteaufort.

Figure 2

UTILISATION DES MARQUEURS EN CAS DE MALADIE RÉCESSIVE LIÉE AU CHROMOSOME X



**ÉTHIQUE ET INTERVENTION GÉNÉTIQUE.
CONCLUSIONS DE LA RÉTROSPECTIVE 1976-1988
POUR LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE
AU SAGUENAY - LAC-SAINT-JEAN**

Marcel J. Mélançon¹, Martin Rhéaume², Jean Mathieu³, Michel Perron⁴,
Suzanne Veillette⁵, Claude Prévost⁶,
Groupe de recherche en génétique et éthique, équipe du Saguenay.

-
- 1 Professeur-chercheur en bioéthique, Collège de Chicoutimi.
 - 2 Professeur-chercheur en philosophie des droits de la personne, Collège de Chicoutimi.
 - 3 Médecin neurologue, Directeur de la Clinique de dystrophie musculaire, Centre hospitalier de Chicoutimi.
 - 4 Professeur-chercheur en sociologie, Collège de Jonquière.
 - 5 Professeur-chercheur en sociologie, Collège de Jonquière.
 - 6 Conseillère en génétique, Centre hospitalier de Chicoutimi.

(COR
doma
dix a
concl
expér
condi
par l'

milieu

Canada
et val

ILE

deux
des C
Chico

l'utilis

La Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH, Chicoutimi, Québec) regroupe les principaux intervenants dans le domaine des maladies héréditaires au Saguenay - Lac-Saint-Jean. A la suite de dix ans d'intervention génétique, elle en arrivait à l'automne 1986 à cette conclusion: il fallait, d'une part, procéder à une évaluation éthique de cette expérience avant d'aller plus avant et, d'autre part, il s'avérait impératif de conduire une étude prospective sur l'éthique de l'intervention rendue possible par l'utilisation des marqueurs génétiques auprès des populations à risque.

Le projet intitulé *Éthique et intervention génétique dans les populations atteintes ou à risque de génopathies* origine donc d'un besoin ressenti par le milieu d'intervention lui-même.

Il est subventionné par le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, dans le cadre des subventions stratégiques, volet *Sciences, technologies et valeurs humaines*. Il a débuté en janvier 1988.

I. LE PROJET

Ce projet est multidisciplinaire et à caractère inter-institutionnel. Il réunit deux chercheurs en éthique, deux en médecine et deux en sociologie, provenant des Collèges de Chicoutimi et de Jonquière, ainsi que du Centre hospitalier de Chicoutimi.

Il a pour buts de situer l'éthique du dépistage génétique en regard de l'utilisation des marqueurs génétiques, de répondre à des questions éthiques

soulevées par le dépistage des porteurs asymptomatiques de génopathies pour lesquelles il n'existe pas actuellement de traitement curatif, et de rappeler les droits des personnes, des familles et des populations.

Le cadre théorique est celui des principes fondamentaux de bioéthique: principes du respect de la personne et de son autonomie, principe de bienfaisance/non-malfaisance, de justice ou d'équité. Ces principes fondent le droit à la vie privée, au consentement libre et éclairé, à la confidentialité et à la justice.

Les chercheurs ont ainsi défini "intervention génétique":

Tout type d'activité d'ordre médical, social ou communautaire qui implique l'entrée en contact avec des personnes ou des populations ayant pour effet probable de changer le cours spontané des choses auprès de ces personnes ou de ces populations atteintes ou à risque de génopathies, principalement en matière de reproduction. ¹

Les étapes de la recherche

La recherche est effectuée selon une double perspective, rétrospective et prospective.

Pour la rétrospective, nous avons fait l'analyse et l'évaluation critique, du point de vue de l'éthique, de l'expérience acquise pour les interventions génétiques conduites au Saguenay - Lac-Saint-Jean de 1976 à 1987, pour la dystrophie myotonique (ou maladie de Steinert). Cette étude rétrospective a porté uniquement sur les personnes symptomatiques. Cette phase est maintenant terminée.

Au cours de l'étape prospective, nous évaluerons l'opportunité d'entreprendre un programme de dépistage des personnes asymptomatiques et nous évaluerons les conditions qui seraient à respecter, du point de vue de l'éthique, si ce dépistage était entrepris. De plus, nous soulèverons les questions éthiques spécifiques à l'utilisation des marqueurs génétiques actuellement

disponibles. Notre recherche portera alors essentiellement sur les personnes asymptomatiques pour qui les marqueurs génétiques peuvent permettre un diagnostic prédictif plus fiable (présentement de l'ordre de 96%) comparativement aux instruments connus jusqu'à maintenant.

L'équipe présente aujourd'hui les conclusions de l'étape rétrospective du projet. Avant de ce faire, il faut décrire notre matériel et notre méthode, ainsi qu'indiquer certaines difficultés que nous avons rencontrées.

Matériel et méthode

Dans cette recherche, il était indispensable que l'équipe soit multidisciplinaire. En nous appuyant sur des disciplines et des méthodes différentes, nous avons été en mesure de mieux aborder le problème complexe de l'intervention génétique et d'aboutir à des conclusions plus appropriées à la situation. Nous avons été amenés peu à peu à élaborer une lecture éthique commune de cet ensemble d'événements historiques. C'est ainsi que nous en sommes arrivés finalement à un consensus dans l'évaluation rétrospective, consensus fondé sur le principe du respect de la dignité des personnes.

Les données utilisées pour procéder à l'évaluation éthique des interventions génétiques proviennent principalement de quatre sources.

D'une part, nous disposons de données cliniques provenant de la Clinique de dystrophie musculaire de l'Hôpital de Chicoutimi. D'autre part, nous avons des données portant sur les caractéristiques de la population symptomatique qui provenaient d'une enquête sociologique ².

Nous avons tiré de nouvelles données à partir d'autres sources écrites, relativement diversifiées. Il s'agit surtout de procès verbaux, de rapports d'activités (notamment du programme de dépistage), d'un dossier de correspondance médicale, de documents ou autres dossiers qui proviennent des milieux hospitaliers ou des principaux organismes impliqués dans les interventions génétiques pour la dystrophie myotonique (DM). Un dépouillement des articles publiés par les principaux médias écrits de la région a

permis la réalisation d'une étude spécifique sur l'information de la population régionale en ce qui a trait aux maladies génétiques.

En plus des trois sources de données que nous venons de décrire, des sources orales ont également été utilisées. Elles proviennent de différents milieux (médical ou autre): intervenants médicaux, membres d'organismes ou d'associations concernées par les maladies héréditaires.

Difficultés rencontrées

Les chercheurs se sont proposés, dès le départ, d'évaluer le plus objectivement possible des politiques, des activités et des pratiques d'intervention, et non pas des personnes, des organismes ou des institutions.

Ce faisant, l'équipe s'est cependant trouvée confrontée à des difficultés d'un type particulier qui se rencontrent peu souvent dans une recherche.

Une première difficulté a trait à l'analyse d'événements historiques régionaux. Les interventions sont récentes (1976-1987), et il y a peu de distance entre le passé et le présent.

En second lieu, la majorité des chercheurs de l'équipe ont été et sont encore de près ou de loin et à des titres différents, des intervenants ou des témoins des événements. Un risque était encouru, celui de ne pas faire preuve suffisamment de sens critique. Mais cette connaissance et cette expérience se sont avérées fort utiles pour l'analyse des faits et pour l'accès aux sources d'information dans le milieu. De plus, les deux philosophes (en éthique et en droits de la personne) de l'équipe n'ont jamais été impliqués dans les interventions.

Une troisième difficulté tient à la nature de cette région périphérique formée d'une population fortement homogène sur le plan culturel, issue d'un système d'alliance qui présente le caractère d'une fratrie élargie. Comme la plupart des intervenants 1976-1987 oeuvrent encore dans cette région, l'évaluation de certaines activités aurait pu, dans certains cas, conduire à

l'identification et à l'évaluation de certaines personnes.

Enfin, le traitement des données provenant d'institutions hospitalières et d'organismes rattachés de près ou de loin à celles-ci, a créé une difficulté particulière. En effet, ces données sont soumises à la confidentialité pour la protection des patients, du personnel et des institutions mêmes. Nous devons en tenir compte dans les publications et les communications publiques.

II. LES CONCLUSIONS

La première phase du projet de recherche multidisciplinaire en éthique et intervention génétique consistait en une rétrospective, du point de vue de l'éthique, portant sur les activités d'intervention conduites au Saguenay - Lac-Saint-Jean pour la dystrophie myotonique auprès des personnes symptomatiques, au cours de la période de 1976 à 1987.

Il faut rappeler que la dystrophie myotonique (DM), ou maladie de Steinert, est une génopathie type dans ces régions affectées par d'autres génopathies. Alors que le taux de prévalence dans le monde varie de 2,4 cas à 14,3 cas par 100,000 habitants, il s'élevait, en 1987, à 196 cas pour 100,000 habitants au Saguenay - Lac-Saint-Jean. Il s'agit, à notre connaissance, du taux le plus élevé au monde. Elle est une maladie multisystémique, affectant surtout le système neuromusculaire; elle est progressive, invalidante et incurable.

Les conclusions portent sur la génopathie elle-même, la population à l'étude, les programmes de dépistage à domicile, les activités de la Clinique de dystrophie musculaire, de la section locale de l'Association canadienne de dystrophie musculaire, les interventions de la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH) et sur une revue de la presse régionale écrite.

1. En ce qui a trait à la génopathie, nous retenons que le spectre clinique de la DM est extrêmement vaste, allant d'une forme congénitale à une forme

adulte, avec un rythme de progression variable et imprévisible: certaines personnes peuvent même demeurer peu ou pas symptomatiques durant toute leur vie.

2. Puisqu'il n'y a pas d'évidence clinique ni psychométrique que le génotype de la DM, dans sa forme adulte, prédispose soit à de la déficience soit à de la détérioration intellectuelles, nous en avons tiré la conclusion que, du point de vue éthique, les personnes atteintes sont en principe capables de consentement ou de refus. Elles sont en mesure de comprendre l'information transmise, de faire des choix et de prendre des décisions libres et éclairées.

3. Au plan socio-économique, la population atteinte présente des caractéristiques bien particulières. Globalement, la population symptomatique appartient à un milieu déficitaire tel que révélé par le lieu de résidence (quartiers défavorisés) et les indicateurs de dépendance (sous-scolarité, sous-emploi, faiblesse de revenus).

En pratique cependant les conditions défavorables, tant sur le plan social que sanitaire dans lesquelles elles vivent, nous amènent à recommander la prudence dans la relation avec ces personnes afin d'éviter des influences indues. Dans cette perspective, une approche particulière et des devoirs spécifiques s'imposent aux intervenants pour respecter les droits et libertés de telles personnes.

Cette population atteinte de DM a fait l'objet de 5 dépistages à domicile de 1977 à 1982 (moment où ils ont été suspendus); 1,053 personnes ont été rencontrées. En faisant l'historique des interventions génétiques auprès de cette population, nous avons retenu les faits significatifs suivants.

1. Les programmes de dépistage à domicile ont constitué un phénomène médical et social beaucoup plus complexe qu'on aurait pu le concevoir au départ. Nous avons pu constater que les programmes de dépistage nécessitent une préparation soigneuse et exigent un suivi rigoureux, de même qu'ils supposent des ressources humaines et matérielles suffisantes pour mener à bien l'entreprise.

2. Nous nous sommes rendu compte qu'au cours de la période observée (1976-1987) les organismes de la santé, tant régionaux que provinciaux, se sont peu engagés dans la problématique spécifique de la DM et ont tardé à la considérer comme une priorité en santé publique.

3. Dans cette perspective, les efforts déployés par la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH) nous sont apparus comme une contribution essentielle et originale. Par son action elle a suscité la création d'organismes favorisant la prise en charge de la problématique génétique par la population régionale.

Elle a joué un rôle de premier plan en vue d'assurer les services adéquats aux personnes touchées par la DM et s'est donné comme mission de faire connaître la situation des maladies héréditaires dans la région. Elle a rendu de plus en plus explicite l'urgent besoin de dialogue constant avec les autres organismes de santé en vue d'une stratégie commune d'intervention.

4. La Clinique de dystrophie musculaire a assumé progressivement, depuis sa fondation en 1980, les services cliniques requis suite aux programmes de dépistage. Dès le début de ses activités, face à une clientèle très nombreuse de personnes potentiellement atteintes, elle a dû choisir d'intervenir prioritairement auprès des personnes dépistées atteintes et en âge de procréer. A partir de 1982, elle a étendu ses services de confirmation de diagnostic auprès des autres personnes présumément atteintes.

Jusqu'en 1985, environ 25% des personnes dépistées atteintes ne se sont pas présentées au rendez-vous pour confirmation de diagnostic pour diverses raisons, dont l'incapacité physique, la difficulté de transport, le déni de la maladie.

Devant la situation de fait engendrée par les programmes successifs de dépistage, la Clinique a joué un rôle essentiel dans la mise en place d'une structure de services de plus en plus adéquate pour répondre aux besoins des personnes atteintes ou à risque de dystrophie myotonique, et ce, en intégrant les connaissances scientifiques et technologiques disponibles.

5. La section locale de l'Association canadienne de dystrophie musculaire est certes appelée à jouer un rôle indispensable pour favoriser l'affirmation des droits des personnes atteintes, puisqu'elle est une plateforme privilégiée pour exprimer leurs vues sur les interventions génétiques et leurs conséquences.

Nous avons cependant constaté qu'elle a besoin de ressources humaines extérieures pour exprimer à la collectivité les besoins de ses membres, en raison des caractéristiques propres à cette population (isolement, apathie, situation défavorable au plan social et sanitaire). Sur le plan éthique, il est indispensable de consulter cette Association à propos des interventions qui la concernent et de faciliter l'exercice du droit de parole de ses membres.

6. La revue de presse régionale (1974-1988) nous a permis de constater qu'on a relativement peu parlé des maladies héréditaires. Le traitement de l'information dénote une faible connaissance du dossier des maladies héréditaires dans cette région. Le fait qui ressort le plus de cette rétrospective est que les médias écrits ne témoignent d'aucun débat public sur les interventions génétiques conduites au Saguenay - Lac-Saint-Jean.

Doit-on en déduire que la population préfère laisser les spécialistes (médecins, chercheurs, agents sociaux) discuter de l'ensemble des modalités d'action touchant la condition génétique des saguenéens? Il incombe toutefois aux organismes qui oeuvrent dans le domaine de la santé de mieux renseigner les agents d'information pour que la population concernée soit plus éclairée et puisse éventuellement réagir.

Dans notre rétrospective, un temps important a été consacré à l'évaluation éthique des interventions génétiques auprès de cette population atteinte de DM au Saguenay - Lac-Saint-Jean, notamment les activités de dépistage à domicile.

1. L'analyse et l'évaluation faites montrent que les activités de dépistage génétique à domicile (1977-1982) et les activités de la Clinique de dystrophie musculaire (1980-1987) ont présenté des aspects positifs et des lacunes.

En ce qui concerne les éléments positifs pour les personnes et la population atteinte ou à risque de DM, ainsi que pour la population saguenéenne en général, mentionnons principalement:

- une offre de services médicaux et sociaux aux personnes atteintes identifiées;
- une mise sur pied d'organismes d'intervention dans la région;
- une stimulation de la recherche sur les maladies génétiques en général;
- une meilleure information des organismes régionaux et provinciaux sur le problème de santé publique posé par la DM;
- des programmes d'information et d'éducation de la population régionale.

D'autre part, nous avons constaté trois lacunes.

D'abord, il n'y a pas eu d'étude pilote pour mesurer la fiabilité des tests utilisés et pour évaluer les effets familiaux et sociaux des programmes de dépistage.

Ensuite, les délais entre le diagnostic présomptif à domicile et la confirmation du diagnostic médical en clinique ont été trop longs. Ainsi ce n'est qu'à partir de 1985 que la Clinique a été en mesure d'assumer la situation de débordement des services occasionnée par les dépistages commencés en 1977, et en mesure de confirmer des diagnostics présomptifs établis à domicile.

Enfin, dès 1981, la constatation de l'insuffisance de l'infrastructure des services cliniques aurait dû conduire à réévaluer la pertinence de poursuivre le programme de dépistage.

2. Nous avons constaté une importante évolution dans la façon d'aborder le conseil génétique.

Au départ, les professionnels de la santé qui pratiquaient le conseil génétique étaient davantage préoccupés par le caractère endémique de l'affection; par la suite, les intervenants se sont montrés plus attentifs aux libertés des personnes en mettant davantage l'emphase sur l'information pour

que celles-ci puissent prendre une décision libre et éclairée en matière de reproduction.

Pour l'ensemble du dossier concernant les interventions génétiques auprès des personnes atteintes, le respect des personnes et le droit à la vie privée, corroborés par la Charte québécoise (Art. 5), constituent des valeurs primordiales à respecter tout au cours des interventions génétiques. Nous en avons acquis la conviction profonde lors de notre rétrospective.

Nous tirons de cette analyse rétrospective la nécessité de référer à des lignes directrices en matière d'intervention génétique. Nous insistons particulièrement sur l'importance qu'elles soient largement diffusées auprès des intervenants afin de guider leur action.

¹ Les termes de cette définition sont ainsi entendus.

- Les activités d'ordre **médical** sont des actions accomplies en milieu clinique dans le domaine des soins de la santé. Elles peuvent impliquer un dépistage, un diagnostic, un conseil génétique, une thérapie (curative ou palliative).

- Les activités d'ordre **social** sont des actions entreprises notamment par des organismes publics de santé et de services sociaux.

- Les activités d'ordre **communautaire** sont des actions entreprises par des organismes ou des associations bénévoles issus de la communauté.

- Ces genres d'activités impliquent **l'entrée en contact** avec des personnes ou des populations. L'initiative du contact peut provenir soit d'intervenants, soit des personnes ou des populations elles-mêmes.

- L'intervention a pour effet probable de **changer le cours spontané des choses** auprès des personnes. Celles-ci peuvent prendre des décisions qui n'auraient pas eu lieu ou qui auraient été différentes si elles avaient été laissées à elles-mêmes.

- Ces personnes ou populations sont **atteintes** ou **à risque** de génopathie. Atteintes, elles sont affectées en raison de leur patrimoine génétique. A risque, elles sont susceptibles d'être affectées d'une anomalie génétique.

- **Génopathie** désigne toute maladie héréditaire attribuable à une mutation génique.

- **Population(s)** désigne un sous-ensemble d'individus ou de familles dans une société donnée, constitué en "une entité collective définissable à partir d'un certain nombre de paramètres", en l'occurrence leur patrimoine génétique.

- **Principalement en matière de reproduction** souligne la dimension de la vie des personnes susceptible de traduire plus particulièrement certains effets de l'intervention génétique, sans toutefois s'y limiter.

- 2 Suzanne Veillette, Michel Perron, Françoise Desbiens, La dystrophie myotonique: étude épidémiologique et socio-géographique au Saguenay - Lac-Saint-Jean. Rapport de recherche. CÉGEP de Jonquière, Jonquière, 1986.

LA THÉRAPIE GÉNIQUE: COMMENT PROCÉDER?

Richard Gagné*

* Médecin généticien, Département de génétique, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), Québec.

Ce n'est pas par hasard si nous parlons aujourd'hui de la thérapie génique.

En effet, nous avons vu les progrès immenses qui ont été réalisés concernant le génome humain; ils permettent, entre autres choses, de diagnostiquer à l'aide de marqueurs géniques un nombre de plus en plus grand de maladies génétiques et même de prédire, dans certains cas, la survenue possible de certaines affections. La médecine prédictive en est ainsi à ses débuts.

Le catalogue des maladies héréditaires de Victor McKusick¹ comprend actuellement plus de 4300 maladies héréditaires différentes dont plusieurs ont été localisées sur des chromosomes donnés. Dans un article récent paru dans le *New England Journal of Medicine* (1989), McKusick² mentionne la tâche à la fois ardue, mais hautement intéressante, qui attend les scientifiques à la fin de ce siècle pour établir la cartographie du génome humain, ce qui aura des répercussions énormes.

On estime que d'ici 15 ans, on aura une connaissance à peu près juste de l'organisation du génome humain en ayant localisé la plupart des gènes sur les chromosomes, de même qu'un nombre important de fragments de restriction (RFLP). Dans les faits, on connaît présentement la localisation de près de 1500 gènes sur les chromosomes humains.

On a parfois tendance à croire que les affections génétiques sont rares et touchent des groupes particuliers d'individus. Au contraire, les maladies

héréditaires sont nombreuses, comme nous venons de le voir, et surtout elles peuvent toucher tous les individus ou leurs descendants, puisqu'il est bien démontré que nous possédons tous plusieurs gènes récessifs anormaux pour des affections génétiques graves.

Malgré ces connaissances, les traitements des maladies héréditaires sont peu nombreux. On constate même que le fossé s'élargit entre nos capacités diagnostiques toujours plus nombreuses et les approches thérapeutiques qui stagnent depuis longtemps.

On doit encore s'en remettre à la prévention et à la détection précoce des maladies génétiques et, n'eût été l'avènement du diagnostic prénatal, nos moyens à cet égard auraient peu progressé au cours des dernières années. Il faut donc penser à des traitements plus spécifiques si les progrès techniques s'y prêtent.

Par ailleurs, il faut considérer que les traitements qui existent sont souvent très imparfaits. Par exemple, pour une affection aussi connue que la phénylcétonurie, pour laquelle un traitement diététique est adéquat pour prévenir le retard mental, on s'aperçoit, en rétrospective, que les femmes qui enfantent et qui souffrent de cette affection, ont des risques plus élevés que leur enfant ait certaines malformations ou souffre de retard mental. A cet égard, un traitement plus sûr serait donc bienvenu.

Enfin, les transplantations d'organes et de moelle osseuse ont donné des résultats encourageants dans le cas de plusieurs maladies héréditaires qui s'y prêtent de par leur nature. Cependant les difficultés rencontrées par ces techniques rendent toujours attrayantes les alternatives qui pourraient voir le jour.

La thérapie génique peut donc avoir sa place dans cet arsenal thérapeutique quasi inexistant. Comment procéder pour ce faire?

Tous s'accordent pour dire que les maladies monogéniques récessives autosomiques où un enzyme est absent ou altéré, sont les candidates idéales à

une approche de thérapie génique. Cela touche donc un nombre restreint de maladies. En effet, pour l'instant, on ne peut penser corriger des désordres malformatifs, ou même contrecarrer la manifestation d'un gène dominant, ce qui nécessiterait théoriquement son exclusion du génome et son remplacement par un allèle normal. La thérapie génique envisagée actuellement consiste en une addition génique plutôt qu'un remplacement.

Comme conditions préalables, on estime que la maladie doit être connue du point de vue moléculaire, que son gène doit être isolé et cloné et qu'on doit avoir démontré que l'insertion de ce gène dans des cellules *in vivo* est efficace. Nous y reviendrons.

On admet généralement aussi que la thérapie génique doit être envisagée sur les cellules somatiques, et ce pour éviter les risques de transmission héréditaire de caractères ou de gènes qui seraient mal contrôlés si des cellules germinales étaient utilisées. Mes collègues aborderont de nouveau cet aspect.

Du point de vue pratique et clinique, il est par ailleurs véritablement inutile, du moins pour l'instant, d'envisager chez l'homme une thérapie génique au niveau gamétique ou même embryonnaire. En effet, cette approche nécessite d'abord le diagnostic du défaut génique avant toute thérapie. Puisque les gamètes ou embryons ne sont jamais tous atteints, le fait de poser le diagnostic amène surtout l'option de rejeter ces cellules anormales, soit gamètes ou embryons, pour ne conserver que les cellules normales. A n'en pas douter, ce serait l'option de tous les couples.

Les approches qu'on envisage concernant la thérapie génique somatique se résument actuellement à:

- 1) l'insertion génique
- 2) la substitution génique
- 3) la correction d'une mutation génique
- 4) la régulation génique.

Pour des raisons d'ordre technique, c'est l'insertion génique, qui consiste à introduire un gène connu dans des cellules humaines, qui est l'approche privilégiée afin de corriger un défaut d'origine enzymatique; on espère alors que le gène inséré produira la protéine manquante en quantité suffisante. A la rigueur, une telle insertion pourrait être faite dans le but de contrôler un autre gène.

Parmi les méthodes retenues pour arriver à une insertion génique, on retient surtout la micro-injection d'un gène, le transfert génique par virus ADN, le transfert génique par virus ARN et finalement le traitement phosphocalcique qui a comme effet d'augmenter la perméabilité membranaire. La tentative d'insertion génique chez l'homme menée par Cline, avait été réalisée par cette dernière approche qui avait, au départ, environ 1 chance sur 1 million de réussir.

Quant à la micro-injection d'un gène, on la retient surtout pour un oeuf fécondé et non pas au niveau d'une cellule somatique. D'ailleurs, cela a déjà été réalisé chez l'animal avec un certain succès.

Pour les cellules somatiques, la méthode qui retient le plus l'attention présentement, et qui a connu certains succès chez l'animal, est celle de l'insertion génique réalisée par un virus ARN, communément appelé rétrovirus.

Ces rétrovirus, qui sont très bien connus et qu'on sait à l'origine de certains cancers, particulièrement chez l'animal, peuvent être modifiés et ont la capacité d'intégrer des gènes; ils peuvent être transférés avec efficacité dans la cellule hôte où ils se propagent. Déjà, expérimentalement chez le primate, on a pu observer l'intégration et surtout le maintien d'une activité enzymatique initiée par l'introduction d'un gène étranger selon cette méthode.

Cette approche comporte donc de grandes promesses. En pratique, même si le défaut génique se trouve dans d'autres tissus, on utilise des cellules de la moelle osseuse de l'individu malade, cellules que l'on traite et multiplie *in vitro*

en présence du rétrovirus dans lequel le gène désiré a été inséré. L'insertion réalisée, on implante chez l'individu les cellules ainsi traitées.

Comme je le disais précédemment, cela devient donc une addition génique plutôt qu'un remplacement. Par ailleurs, la thérapie génique pour la seule amélioration d'un caractère n'est pas envisagée. Cette approche est d'abord trop complexe et l'amélioration recherchée ne dépend pas habituellement d'un seul gène, ce qui rend l'opération impossible. Cela est différent pour les plantes où l'on peut compter des bénéfices à court terme au moyen de ces techniques.

Quels sont les dangers associés à la thérapie génique si on utilisait cette approche technique du rétrovirus chez l'homme? Je préfère parler d'"effets secondaires", comme on le fait pour la plupart des thérapies.

Les effets secondaires suspectés sont surtout

- 1) le développement de cancer
- 2) l'absence de contrôle du gène inséré
- 3) l'inactivation génique secondaire
- 4) la transmissibilité du gène inséré

Il est difficile d'éliminer totalement le risque de cancer. On pense qu'en utilisant des rétrovirus qui ne se retrouvent pas naturellement chez l'homme, il y aurait peu de risques de néoplasies. Seul le suivi à long terme pourra réellement le montrer.

Par ailleurs, on sait expérimentalement que le contrôle du gène inséré peut être très aberrant et on suspecte qu'il puisse éventuellement influencer ou inactiver d'autres gènes. Des recherches sont donc nécessaires à cet égard.

Ce qui retient le plus l'attention, c'est la transmissibilité du gène. Il est peu probable qu'un gène inséré au niveau de la moelle osseuse par exemple, puisse se retrouver au niveau des cellules germinales, et passer aux générations

futures. On redoute surtout alors l'influence que ce gène aurait sur les divisions cellulaires méiotiques et lors du développement embryonnaire.

Si toutes ces possibilités ne peuvent être ni écartées, ni par ailleurs vérifiées avec certitude, on se doit de considérer la thérapie génique dans un contexte clinique, où l'on évalue un traitement médical en comparant les avantages et les inconvénients pour un malade donné, à un moment précis de sa vie, à la différence cependant que l'arrêt du traitement est impossible une fois que l'implantation génique a eu lieu.

Il est probable que ces techniques seront d'abord utilisées pour des malades qui n'ont d'autre choix, et qui seront donc probablement à un stade avancé de leur maladie. D'ailleurs, je prends pour exemple l'expérience qui a lieu présentement dans un centre américain de cancérologie chez des malades souffrant d'un cancer cutané, le mélanome. Cette expérience a reçu l'approbation d'un comité national. Il est intéressant qu'une approche comme celle que nous avons décrite, puisse aussi s'appliquer à des maladies autres que génétiques.

L'expérience et les connaissances acquises par ces premières tentatives conduiront sans doute, au siècle prochain, à de véritables guérisons de maladies génétiques, obtenues grâce à cette technologie qui est essentielle pour diminuer le fardeau des maladies héréditaires chez l'homme.

-
- 1 McKusick V.S. Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 8th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.
 - 2 McKusick V.A. Mapping and sequencing the human genome. *New Eng. J. Med.* 320: 910-915, 1989.

LA THÉRAPIE GÉNIQUE: À PROSCRIRE OU À PROMOUVOIR?

Bruno Leclerc*

* Professeur-chercheur en bioéthique, Département de philosophie, Collège de Rimouski, Québec. Membre du Comité de bioéthique du Centre hospitalier régional de Rimouski.

...et de la ...

...et de la ...

...et de la ...

...et de la ...

...et de la ...

...et de la ...

...et de la ...

Il est généralement admis que le travail de la bioéthique commence quand un dilemme d'ordre éthique est soulevé, dans la pratique des soins de santé ou la recherche bio-médicale, par l'application d'un nouveau savoir ou d'une nouvelle technologie, ou par l'évolution des valeurs sociales face à une pratique établie.

La notion de dilemme est centrale. Elle indique que le décideur doit délibérer avant de procéder, parce qu'il est confronté à une alternative: il peut invoquer des arguments éthiques valables pour agir ou pour ne pas agir.¹

La délibération éthique qui intervient face à un dilemme à incidence immédiate dans la pratique (une ordonnance de ne pas réanimer un patient comateux, par exemple) consiste à déterminer laquelle des deux options est la plus justifiable, compte tenu des circonstances particulières du cas étudié et des principes éthiques et juridiques en cause.

La réflexion éthique qui se développe face à une question de portée plus générale (la pertinence de légiférer pour restreindre l'accès à la fécondation in vitro, par exemple) consiste à développer la problématique dans deux directions: en complexité, d'abord, en mettant en relation toutes ses dimensions et ses implications; en perspective, ensuite, en la situant dans un ensemble conceptuel plus vaste, faisant appel à des principes plus englobants ou fondamentaux. En dernière analyse, ces principes trouvent leur justification dans une philosophie du sens de l'existence individuelle et sociale.

La réflexion éthique sur la thérapie génique se situe dans cette seconde

direction, puisqu'elle en est encore au stade de la toute première expérimentation sur des sujets humains (Rosenberg et Anderson, National Cancer Institute, Washington, 1989) et que la question publiquement débattue peut se résumer ainsi: doit-on favoriser ou proscrire la thérapie génique ?

Une revue de littérature nous indique que la discussion éthique sur la thérapie génique est généralement amenée par le jeu des contraires ou des oppositions: thérapie sur les cellules somatiques vs les cellules germinales, thérapie curative vs thérapie de convenance, bienfaits pour les sujets individuels vs risques pour la collectivité, voire l'humanité.

Ces oppositions font-elles le tour de la question ? Permettent-elles une lecture en perspective suffisamment développée pour fonder une position éthique catégorique sur l'interdiction ou le développement de la thérapie génique ? Voilà les pistes de réflexion que je me propose d'explorer, en empruntant le tracé des oppositions déjà évoquées.

I. LA THÉRAPIE SUR LES CELLULES SOMATIQUES VS LES CELLULES GERMINALES

Une majorité d'auteurs s'entendent sur un point: la thérapie génique effectuée sur des cellules somatiques n'est pas fondamentalement différente d'une transfusion sanguine ou d'une greffe de moelle osseuse². Elle vise à corriger un défaut génétique responsable d'une maladie, et ses effets ne sont pas transmissibles à la descendance du sujet traité. La perspective est proprement curative et se situe dans la ligne de la déontologie médicale établie.

Il restera à s'assurer que cette thérapie expérimentale franchisse bien toutes les étapes de validation scientifique et technique^{3,4} et que les premiers essais respectent bien les normes reconnues d'éthique de l'expérimentation sur des sujets humains⁵. Quitte à préciser les lignes directrices déjà existantes pour tenir compte de problèmes spécifiques soulevés par la thérapie génique⁶.

Une réticence demeure toutefois chez certains auteurs, qui craignent un

dérapiage dû au vertige du réalisable: quand nous disposerons de thérapies géniques efficaces et sûres, la tentation sera grande d'intervenir de plus en plus tôt dans le développement de l'individu, en phase foetale, par exemple, pour prévenir les manifestations précoces de la maladie. Comment ensuite résister à la tentation plus grande encore d'agir au début du développement embryonnaire pour corriger définitivement, sur les cellules germinales cette fois, le défaut génétique que le sujet risque de transmettre à sa descendance ?

En bref, cette réticence nous dit: si vous approuvez les manipulations génétiques à des fins de thérapie individuelle, vous ouvrez un champ de recherche et de pratique clinique qui ne prendra tout son sens que lorsque l'on saura corriger l'hérédité du sujet. L'argument repose sur deux présupposés:

- notre capacité à définir et appliquer des normes propres à limiter la thérapie génique aux seules cellules somatiques est insuffisante;
- la thérapie génique sur les cellules germinales est moralement et socialement inacceptable.

Nous reviendrons ultérieurement sur le problème de la "capacité normative". Pour l'instant, arrêtons-nous aux objections à la thérapie génique sur les cellules germinales.

Une première objection rejoint le mouvement d'opposition aux nouvelles techniques de reproduction dont on peut résumer ainsi le discours critique: on y dénonce la surmédicalisation de la procréation humaine, en affirmant que l'acte de procréation doit être respecté comme composante essentielle de la vie privée, le corps humain étant conçu comme espace premier de liberté, dans son intégrité aussi bien somatique que génétique⁷. Dans cette ligne d'argumentation, il est clair que le développement de la thérapie génique sur les cellules germinales, en soi et parce qu'il implique éventuellement le recours à des techniques comme la fécondation in vitro, est à proscrire.

Le mouvement d'opposition aux technologies de la procréation humaine stigmatise l'un des enjeux éthiques et socio-politiques majeurs de ce siècle. Cet enjeu est celui du bio-pouvoir, du pouvoir que s'est donné l'Etat de gérer la croissance et la santé des populations par le truchement de la vie biologique individuelle, notamment la capacité de procréer.

Certains auteurs lient la problématique de la gestion étatique de la procréation dans les sociétés industrielles, à l'évolution des systèmes universels de soins de santé⁸. Ils décrivent ainsi cette évolution: l'augmentation rapide des coûts économiques et sociaux des soins de santé exerce une pression à la hausse sur les déficits accumulés de l'Etat, décriés comme cause première du ralentissement économique, voire comme facteur immédiat de récession.

Première réaction des gestionnaires de l'Etat: organiser la prévention, assainir les régimes de vie, bref, obtenir la collaboration des citoyennes et des citoyens dans l'amélioration générale de la santé publique, sans autres frais que les campagnes de promotion. Mieux vaut prévenir que guérir, surtout quand on règle la note !

Une seconde stratégie semble vouloir se concrétiser presque "spontanément", sans être supportée par des décisions explicites et publiquement débattues émanant des pouvoirs publics. Elle consisterait à développer les moyens d'intervenir directement dans le processus de la procréation, en fonction de deux objectifs:

- mieux gérer la fertilité, dans le cadre d'une politique nataliste, par exemple;
- prévenir la naissance de sujets déficitaires, dont l'existence largement dépendante des soins médicaux constituerait un lourd fardeau pour l'Etat.

Dans cette dernière perspective, on imagine facilement l'intérêt que peuvent représenter pour certains commis de l'Etat, le dépistage des maladies génétiques, le diagnostic prénatal et éventuellement, la thérapie génique sur les cellules germinales.

On comprend donc toute l'ampleur de la problématique du bio-pouvoir, de même que la gravité des atteintes possibles à l'intégrité et à la liberté de choix de la personne, si ce pouvoir venait à servir d'autres intérêts que la promotion de l'humain. En ce sens, la question à débattre dépasse le cas de la thérapie génique sur les cellules germinales, de même que la génétique médicale dont elle n'est qu'une facette, pour se formuler ainsi: comment situer la médecine face au

pouvoir grandissant de l'Etat ? De quels moyens dispose-t-elle pour garantir l'intégrité et la qualité éthique du service offert à l'individu à soigner ?

Le débat est loin d'être terminé sur cette question. Une constante s'en dégage toutefois: il peut être légitime de réclamer l'interdiction des techniques pouvant servir au contrôle de la procréation humaine, y compris la thérapie génique sur les cellules germinales, si c'est là le seul moyen de garantir le respect des droits fondamentaux de la personne. Le consensus reste à faire sur la nécessité de mesures aussi radicales, certains jugeant la formule du moratoire plus prudente.

De manière plus spécifique, maintenant, une seconde objection à la thérapie génique sur les cellules germinales se fonde sur la notion de responsabilité envers les générations futures. Elle met l'accent sur les risques inhérents au développement de ce type de thérapie. On évoque notamment la possibilité de transmettre à la descendance d'éventuels effets pervers de la technique utilisée: induction de cancers, altération du système immunitaire de défense, mutations délétères, modification de l'équilibre psychique et troubles de comportement, etc. Ces craintes sont d'ailleurs renforcées par la possibilité que certaines conséquences n'apparaissent pas chez les premiers descendants, pour se manifester quelques générations plus tard.

L'impossibilité d'évaluer précisément les risques à court et à long terme tient bien sûr au caractère incomplet des connaissances et des techniques. Les expérimentations visant la correction génétique des gamètes ou des embryons chez certains animaux de laboratoire sont loin d'être probantes. Sans compter que la transférabilité des modèles animaux au sujet humain en matière de génétique, ne fait pas l'unanimité. C'est notamment en considérant ces risques et incertitudes que le Rapport Benda⁹ en arrive à conclure que "le transfert de gènes dans les cellules embryonnaires humaines n'est pas actuellement justifiable."

Citons quelques obstacles qui restent à surmonter avant de disposer d'une thérapie offrant un minimum de garanties¹⁰:

- il faudra mettre au point une méthode de diagnostic du gène anormal qui ne détruise ou n'endommage pas le gamète ou l'embryon à traiter;

- il faudra développer une méthode permettant de vérifier la réussite de l'insertion génique avant que le processus de gestation ne soit trop avancé;
- il faudra améliorer le taux de succès et réduire les risques inhérents à la fécondation in vitro et au transfert d'embryons, qui interviennent comme techniques de soutien à la thérapie génique sur les gamètes et l'embryon.

Compte tenu de tous ces impondérables, plusieurs auteurs avancent simplement qu'il serait plus logique de sélectionner les embryons sains, plutôt que de s'acharner à traiter ceux qui sont atteints¹¹.

En conclusion, le développement de la thérapie génique sur les cellules germinales humaines n'est ni urgent, ni défendable dans l'état actuel des connaissances; du point de vue éthique, un moratoire indéfini s'impose. Cependant, certains intervenants considèrent que le moratoire n'est qu'une approbation en différé, et réclament carrément l'interdiction de toute thérapie génique, aussi bien somatique que germinale. Leur argument: les risques d'utilisation de cette thérapie à des fins non-thérapeutiques ou eugéniques.

2. THÉRAPIE PROPREMENT CURATIVE VS THÉRAPIE DE CONVENANCE

Avant d'aborder la question de la menace eugénique, il convient de préciser l'essentiel de mon argumentation concernant la thérapie génique à but curatif, pratiquée sur les cellules somatiques. Le recours à la thérapie génique sur des cellules somatiques est justifiable, du point de vue de la tradition déontologique médicale et de l'éthique des soins de santé, si elle a pour but de soigner une maladie mortelle ou gravement débilitante, et quand aucun traitement plus simple ou plus éprouvé n'est disponible ou applicable au sujet à traiter. En clair, cela signifie que la thérapie génique n'affectant pas la descendance serait moralement justifiée, dans tous les cas où elle représente le meilleur traitement disponible.

A la condition que les règles éthiques qui encadrent l'application des

thérapies nouvelles soient respectées. Et à la condition que les intervenants soient particulièrement attentifs aux dilemmes moraux délicats soulevés par l'application de thérapies nouvelles à des cas désespérés.

Une autre raison nous semble militer en faveur de la thérapie génique somatique: elle tient à une conception donnée du rôle de la médecine face aux maladies héréditaires, dans le contexte socio-culturel actuel. Nous avons déjà évoqué comment un stéréotype de la femme et de l'homme en santé (jeune, mince, actif, frugal, etc.) s'était implanté sous l'effet de facteurs socio-économiques telle la gestion "participative" des soins de santé. Ce modèle de normalité ne va pas sans influencer la perception de l'enfant à naître.

Autre élément significatif de la problématique socio-culturelle: le désir d'enfant n'est plus ce qu'il était¹². L'intégration des femmes à la vie sociale et politique, au marché du travail et à l'éducation supérieure, l'évolution des mœurs sexuelles et des relations de couple, de même que l'amélioration de la qualité de vie et l'augmentation des coûts qui s'y rattache ont profondément modifié le projet d'enfantement. Les femmes enfantent à un âge plus tardif et ne projettent pas plus de deux enfants, en moyenne. Dans ce contexte, la venue d'un enfant handicapé ou atteint de maladie héréditaire devient contradictoire en regard de l'investissement affectif des parents.

En ce sens, on peut dire qu'il y a, au moins de la part des parents à risque, une demande de plus en plus grande d'intervention médicale dans le processus de la procréation. Elle vise essentiellement à obtenir l'aide nécessaire pour mettre au monde un enfant "sain" ou "normal". Une tendance majoritaire semble se dessiner en faveur de l'interruption volontaire de grossesse après diagnostic prénatal, particulièrement chez les couples qui estiment possible de concevoir de nouveau et d'assumer une nouvelle grossesse.

Cette tendance est socialement soutenue par des jugements de valeur plus ou moins explicites sur le fardeau que représentent les personnes atteintes de handicap ou de maladies héréditaires, et partant, sur la proportion des ressources médicales qui devrait être attribuée à la recherche et au traitement de ces affections. La question se pose crûment: voulons-nous privilégier une

médecine qui dépiste pour guérir et soulager les maladies héréditaires, dans le respect du libre choix des parents de l'enfant à naître, ou à l'opposé, une médecine qui dépiste pour éliminer les sujets atteints ou à risque, entre autres, parce qu'elle ne dispose pas des moyens de guérir et de soulager?¹³

En formulant une réponse à cette question, il ne faudra pas négliger le fait que malgré les efforts de dépistage et de diagnostic prénatal, il naîtra probablement toujours un certain nombre d'enfants atteints de maladies héréditaires. Parmi eux, certains souffriront de maladies graves ou létales directement liées à un défaut génétique qui pourrait être corrigé par une thérapie génique. A cause du devoir d'assistance envers ces patients, et parce que la thérapie génique vise directement la cause première du mal, le développement de la thérapie génique sur les cellules somatiques me semble tout à fait justifié, du point de vue de l'éthique médicale.

A l'encontre de cette conclusion, certains intervenants font valoir la "face cachée" du problème: le risque d'utilisation de la thérapie génique à des fins non thérapeutiques, voire eugéniques. On craint d'abord un eugénisme à usage privé, où régnerait l'arbitraire le plus total dans le modelage génétique des embryons, au gré des désirs et des fantasmes des couples. La thérapie génique devenant une technique esthétique ou de convenance, proposant des "liftings" géniques pour ainsi dire "à la carte"!

Bien que cette perspective relève davantage de la science-fiction que de prévisions scientifiques quantifiables, elle a au moins le mérite d'attirer l'attention sur un point majeur: la nécessité de formuler une définition éthique et juridique claire des motifs thérapeutiques qui peuvent seuls légitimer une thérapie génique sur les cellules somatiques et, si la chose devenait possible et souhaitable, sur les cellules germinales. Elle nous rappelle aussi que la limite de l'arbitraire est facile à franchir quand la définition de la "normalité" relève de la dynamique socio-culturelle.

La question est donc posée: le travail normatif est-il possible en matière de thérapie génique? Peut-on définir des seuils critiques au-delà desquels il deviendra moralement ou légalement inacceptable de procéder à l'essai ou à

l'application d'une thérapie génique? Les lignes directrices proprement éthiques faisant appel à la conscience des médecins et des chercheurs seraient-elles suivies? Sur cette dernière question, le fardeau de la preuve repose largement sur les épaules des médecins et des chercheurs, qui pourraient apaiser certaines craintes en proposant des règles déontologiques en matière de thérapie génique.

De manière plus générale, il convient de rappeler que le travail normatif est possible et qu'il peut donner des résultats valables, quand on y investit les ressources nécessaires et qu'une volonté politique ferme soutient l'implantation des nouvelles normes. D'ailleurs, le travail conjoint des scientifiques, des éthiciens et des juristes a produit au fil des ans un ensemble de règles déontologiques, de lignes directrices ou de lois qui ont fait la preuve de leur efficacité, dans l'encadrement des pratiques scientifiques et médicales. Citons les règles qui régissent le prélèvement d'organes pour fins de transplantation, en regard des critères de définition de la mort. Ou encore, dans le domaine des nouvelles techniques de reproduction, l'interdiction légale de la pratique des mères "porteuses", dans plusieurs pays occidentaux.

Soulignons enfin que des normes ont déjà été proposées en matière de thérapie génique sur les cellules somatiques, et qu'elles peuvent servir de point d'appui pour des lignes directrices qui couvriraient l'ensemble de la question. Citons pour l'exemple, quelques règles visant à assurer la sécurité des essais d'insertion génique¹⁴:

- on doit faire la preuve que le nouveau gène introduit dans les cellules-cibles y demeure, ou que sa présence n'est en rien dommageable, s'il s'introduit dans d'autres cellules;
- on doit faire la preuve que le nouveau gène "s'exprime" correctement dans les sites voulus des cellules-cibles, de manière à corriger effectivement le défaut génétique visé;
- la présence du nouveau gène ne doit nuire en rien à la cellule où il est inséré: il ne doit pas avoir d'effets mutagènes ou interférer avec les mécanismes de régulation cellulaire, par exemple.

Quoi qu'il en soit, la question reste posée: les meilleurs efforts normatifs peuvent-ils à la fois permettre certains développements en thérapie génique et

conjuré la menace eugénique? En particulier, l'avènement d'un eugénisme d'Etat qui utiliserait les progrès de la génétique médicale, dont la thérapie génique, à des fins de contrôle obligatoire de la qualité des naissances, ou pis encore, en vue d'une utopique amélioration de la race humaine. Nous sommes ici interpellés par l'histoire récente, qui nous enseigne que la tentation eugéniste, souvent motivée par des attitudes racistes, peut susciter les entreprises les plus radicalement in-humaines¹⁵.

Il convient ici de méditer la question philosophique des fondements de la spécificité humaine et de l'identité de la personne. L'être humain représente une forme extrêmement complexe d'équilibre, aux plans biologique, psychique et social, et le développement harmonieux de ces trois dimensions constitue une condition première de tout progrès véritable dans l'aménagement des conditions concrètes de son existence individuelle et sociale. Il y a très certainement un seuil à ne pas dépasser dans la manipulation de l'information biologique constitutive de ce fragile équilibre. Aussi tout projet eugéniste est-il suspect a priori, sans parler des intolérables atteintes aux droits les plus fondamentaux de la personne que supposent de tels projets.

Mais il faut prendre garde de ne pas évacuer le bébé avec l'eau du bain. S'il y a un risque, même faible, qu'un Etat totalitaire s'instaure et utilise les moyens de la thérapie génique à des fins eugéniques, la tâche de prévenir son avènement pose des défis autrement plus larges que la simple recherche en médecine génétique, et nécessite des engagements socio-politiques plus radicaux et plus complexes que la simple implication dans un débat sur une question ponctuelle de bioéthique.

Pour le dire sans détours: ce n'est pas en bloquant toute recherche en thérapie génique que l'on peut empêcher la venue d'un Etat totalitaire et eugéniste. Une telle attitude ne serait ni de la bonne politique, puisque c'est notre capacité à maintenir un juste équilibre entre les libertés individuelles et les responsabilités sociales qui est en jeu, ni de l'éthique médicale conséquente, puisque le débat sur le partage du pouvoir entre les citoyens, les professionnels de la santé et les gestionnaires de l'Etat ne doit pas se faire au détriment des personnes à soigner.

Le devoir des éthiciens face à la thérapie génique est donc de rechercher le meilleur intérêt des personnes atteintes de maladies génétiques, sans mettre en danger les droits et les libertés individuelles et collectives. C'est à un travail interdisciplinaire d'élaboration de normes éthiques que nous sommes conviés.

- 1 T.L. Beauchamp and J.F. Childress, Principles of Biomedical Ethics. New York, Oxford University Press, 1983: 3-8.
- 2 LeRoy Walters, "Genetics and Reproductive technologies". In: R.M. Veatch, Ed., Medical Ethics. Boston, Jones and Bartlett Publishers, 1989: 222.
- 3 David A. Williams, "Gene Transfer and the Prospects for Somatic Gene Therapy." Hematology/Oncology Clinics of North America, Vol. 2, No. 2, June 1988: 277-287.
- 4 J. Shapiro et al., "New Frontiers in Genetic Medicine". Annals of Internal Medicine, Vol. 104, No. 4, April 1986: 527-539.
- 5 Conseil de recherches médicales du Canada. Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains. Ministre des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa, 1987.
- 6 John C. Fletcher, "Ethical Issues In and Beyond Prospective Clinical Trials of Human Gene Therapy". The Journal of Medicine and Philosophy, Vol. 10, No 3, August 1985: 293-309. L'auteur y discute notamment des problèmes liés au fait que les premiers sujets de la thérapie génique seront des enfants.
- 7 Voir notamment Sortir la maternité du laboratoire, publié par le Conseil du statut de la femme, Gouvernement du Québec, 1988.

-
- 8 Jacques Dufresne, La reproduction humaine industrialisée. Québec, Institut québécois de recherche sur la culture, 1986.
 - 9 Federal Republic of Germany, Minister for Research and Technology, and Justice Minister, Working Group, In Vitro Fertilization, Genome Analysis and Gene Therapy, November 1985.
 - 10 H.J. Muller, "Human Gene Therapy: Possibilities and Limitations". *Experientia*, Vol. 43, No 4, April 1987: 375-378.
 - 11 Bob Williamson, "Gene Therapy". *Nature*, Vol 298, July 29, 1982: 416-418. L'auteur fait valoir que peu de parents favoriseraient la thérapie génique embryonnaire.
 - 12 Voir Geneviève Delaisi de Parseval et Alain Janaud, L'enfant à tout prix. Paris, Editions du Seuil, 1983.
 - 13 Voir à ce propos les réflexions du professeur Jean-François Mattei, dans Les sorciers de la vie de Marie-Ange d'Adler et Marcel Teulade, Paris, Gallimard, 1986: 265-278.
 - 14 William French Anderson, "Le traitement des maladies génétiques". La Recherche, vol. 17, No. 176, Avril 1986: 459-468.
 - 15 Claire Ambroselli, L'éthique médicale. Paris, Presses Universitaires de France, 1988.

LA THÉRAPIE GÉNIQUE: QUELLES PISTES PRIVILÉGIER?

Marcel J. Mélançon*, Bruno Leclerc**, Richard Gagné***

Groupe de recherche en génétique et éthique,
équipe de l'Est du Québec

* Professeur-chercheur en bioéthique, Département de philosophie, Collège de Chicoutimi, Québec. Membre du Comité de bioéthique du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), Québec.

** Professeur-chercheur en bioéthique, Département de philosophie, Collège de Rimouski, Québec. Membre du Comité de bioéthique du Centre hospitalier régional de Rimouski.

*** Médecin généticien, Département de génétique, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), Québec.

Cette communication représente à la fois un point d'arrivée et un point de départ.

D'une part, elle présente les conclusions de la réflexion interdisciplinaire du Groupe de recherche en génétique et éthique de l'Est du Québec, le GÉNÉTHIQ, qui réunit des chercheurs de Québec, de Rimouski et de Chicoutimi durant l'année 1988-1989. Ces conclusions sont formulées sous forme de pistes de recherche.

D'autre part, elles constituent un point de départ pour l'année 1989-1990 où elles feront l'objet d'une recherche systématique pour les confirmer ou les infirmer. Il est donc important de souligner qu'il s'agit plutôt ici d'hypothèses de recherche que de conclusions ayant fait l'objet d'une démonstration rigoureuse.

Près de trois décennies se sont écoulées depuis que l'Occident s'est engagé dans la voie de l'intervention génétique. Le dépistage génétique, d'abord effectué chez les nouveau-nés, a permis de traiter certaines maladies héréditaires telle la phénylcétonurie. La mise au point des tests de dépistage en phase foetale a donné lieu au diagnostic prénatal qui peut identifier des anomalies durant la grossesse. Récemment, la découverte des marqueurs génétiques est venue raffiner encore les moyens diagnostiques et donner l'opportunité d'identifier les porteurs asymptomatiques de certaines génopathies telles les maladies de Huntington ou de Steinert. À ce jour, quelque 4000 maladies génétiques humaines ont été identifiées¹. Cependant la plupart d'entre elles, attribuables à une

origine héréditaire, sont incurables dans l'état actuel des connaissances et des moyens thérapeutiques, et la médecine doit miser sur des soins palliatifs ou sur des traitements agressifs comme les transplantations.

Or les percées récentes en génétique moléculaire fournissent des instruments inédits qui laissent entrevoir la possibilité prochaine de guérir certaines de ces maladies par correction du gène déficient responsable de la génopathie.

I. GÉNIE GÉNÉTIQUE ET THÉRAPIE GÉNIQUE: LES ENJEUX

L'intervention dans le génome humain, même dans un but thérapeutique, ne va pas sans soulever des questions d'ordre éthique et social importantes dans la communauté médicale et scientifique, ainsi que dans le public. Au début de 1989, des magazines comme *Time* ² ou *L'Express* ³ en témoignent. Si la TG peut avoir une portée humanitaire indéniable, le génie génétique qui la rend possible donne aussi le pouvoir de modifier le génome humain à d'autres fins que le traitement des maladies génétiques, ce qui soulève des inquiétudes dans l'état actuel de la question.

L'auteur d'un article récent, intitulé "Maladies héréditaires: la génétique va nous sauver", faisait l'analogie suivante: "D'aucuns ne manqueront pas d'y voir [dans la thérapie génique] une nouvelle étape de la Genèse: le septième jour, Dieu s'est reposé, après avoir créé le monde; le huitième, l'homme prend les choses en main et se reprogramme lui-même..."⁴. La prise en main progressive du destin biologique de l'homme par l'homme ne va pas sans donner à réfléchir.

Lors des premières tentatives de fécondation humaine in vitro, certains se demandaient si on n'avait pas franchi un Rubicon interdit ou si on ne faisait pas un abus de pouvoir ^{5,6}, en décryptant les mécanismes de reproduction, en accédant à la création de la vie humaine ou en développant des techniques qui pourraient trouver des applications indues. Ce débat est apparu clairement, en 1979, dans le rapport de l'Ethics Advisory Board ⁷.

A la différence de la fécondation *in vitro*, le génie génétique donne accès à l'information contenue dans l'ADN qui définit l'espèce et l'individu humains. Cela donne encore plus à réfléchir, puisque l'étape engage davantage l'avenir. Il confère la possibilité de modifier cette instruction et de reprogrammer le code génétique. La crainte que les connaissances et les technologies génétiques développées à l'occasion de la TG puissent être appliquées à d'autres fins, notamment à modifier la nature humaine, voire servir des projets eugénistes, est très forte dans certains esprits⁸.

Nous partageons cette inquiétude face au génie génétique appliqué au génome humain. Nous en ajoutons deux autres ayant trait à l'aspect proprement clinique de la TG: celle de la précipitation de certains scientifiques qui les conduirait à sauter des étapes dans la recherche et l'expérimentation, et ce pour diverses raisons; et celle de la pression de patients qui exigeraient prématurément l'application de la thérapie. La célèbre expérimentation de Cline pour le traitement de la thalassémie⁹ pourrait illustrer la première inquiétude, l'empressement de certains couples pour la fécondation *in vitro*, la seconde.

Pouvons-nous aller dans la direction de la thérapie génique même si elle comporte des risques indéniables? Nous émettons l'hypothèse qu'on peut s'y engager, en principe et à certaines conditions. En effet, si, d'une part, il existe des risques réels, il y a d'autre part des besoins non moins réels face aux malades; des mécanismes de sécurité sont déjà en place et on peut en créer d'autres pour les renforcer.

Premièrement, les maladies héréditaires génèrent de la souffrance pour les individus atteints et pour leur famille, et entraînent des coûts importants pour la société.

Deuxièmement, la tradition de la médecine depuis Hippocrate est de guérir, prévenir, soulager ou, le cas échéant, consoler. Il est à présumer que la communauté médicale ne faillira pas à cette tradition millénaire, face aux souffrances générées par les maladies héréditaires. La TG s'inscrit en principe dans ce courant, puisqu'elle se propose de guérir des maladies en corrigeant les anomalies à l'origine des génopathies. En ce sens, la TG intervient comme une

alternative possible à l'interruption volontaire de grossesse, qui tend à devenir une norme dans la lutte contre les maladies héréditaires.

Troisièmement, on peut compter sur les mécanismes de sécurité en place et en créer d'autres au besoin. On pense ici aux comités institutionnels d'éthique qui analysent les protocoles de recherche subventionnée, aux comités locaux ou nationaux d'éthique qui émettent des lignes directrices, aux groupes ou centres de recherche multidisciplinaires en bioéthique qui essaient d'accompagner les avancements des sciences et technologies. Ces mécanismes de sécurité, même s'ils ne sont pas infaillibles, permettent d'évaluer les risques encourus et les bienfaits escomptés, de prévoir les cas d'abus. En dernier ressort, l'État peut intervenir par législation, lorsque l'appel à la responsabilité des chercheurs ne suffit pas, ou lorsque des abus manifestes se présentent ¹⁰.

Nous reconnaissons cependant que si ces mécanismes n'offrent pas une garantie absolue de sécurité, ils représentent des limites raisonnables pour encadrer le développement de la TG. Certaines autres applications du génie génétique devront faire l'objet d'un débat de société qui aboutisse à des engagements collectifs envers les générations futures.

II. ÉTAT DE LA QUESTION EN ÉTHIQUE (LA PROBLÉMATIQUE)

Où en est l'éthique de la thérapie génique? Une revue des écrits permet d'établir l'état actuel de la question sur les thérapies géniques et de dégager les éléments principaux d'une problématique éthique.

Tout d'abord, une distinction est clairement établie entre la TG sur les cellules germinales et la TG sur les cellules somatiques. La première désigne une thérapie effectuée sur les gamètes ou les embryons, et dont les effets sont transmissibles à la descendance. La seconde désigne une thérapie effectuée sur l'individu lui-même, et dont les effets ne seraient pas transmissibles à la génération suivante.

1. Un large consensus international indique que la TG sur les cellules

germinales est résolument à écarter pour le moment et à reporter dans un avenir lointain (par exemple le Rapport Benda d'Allemagne fédérale en 1985¹¹, et un groupe de travail du Conseil de recherches en sciences médicales du Canada qui présente sa position dans un chapitre des Actes de ce colloque).

On peut résumer ainsi les raisons qui motivent ce consensus.

Du point de vue scientifique, les connaissances sont incomplètes et les techniques sont insuffisamment développées. On fait également valoir que la TG qui vise les cellules germinales devrait s'effectuer au stade embryonnaire, avant la formation des gonades, ou même, directement sur les gamètes. Or, s'il était possible de poser un diagnostic aussi précoce, la sélection des embryons sains serait préférable au traitement des embryons malades.

Du point de vue éthique et social, la TG sur les cellules germinales soulève des questions majeures liées au statut, à la recherche et à l'expérimentation sur l'embryon humain, ainsi qu'à la responsabilité envers les générations futures:

- héritabilité d'éventuelles mutations ou erreurs de correction génique chez l'embryon,
- modification du pool génique de l'espèce humaine,
- remodelage éventuel du génome humain à des fins non thérapeutiques,
- développement de techniques qui pourraient servir des projets eugéniques.

2. Par contre, la thérapie génique sur les cellules somatiques apparaît généralement acceptable, en principe et à certaines conditions.

Du point de vue scientifique, le progrès des connaissances et des techniques a conduit au seuil de leur mise en application: on retient comme technique probable l'insertion d'un gène sain à l'aide d'un rétrovirus utilisé comme vecteur ¹².

Du point de vue clinique, on identifie des génopathies-cibles selon des critères précis: les maladies candidates doivent être récessives, létales ou

gravement débilantes, traitables par une intervention sur les cellules de la moelle osseuse ou du sang ¹³.

Du point de vue éthique, on l'assimile, en général, à des thérapies connues comme les transplantations ou transfusions, avec une étape *in vitro* en plus ¹⁴. Elle est située au stade expérimental, d'où l'application des critères usuels d'éthique de la recherche sur des sujets humains ¹⁵. Certains problèmes d'éthique particuliers sont cependant identifiés:

- les premiers patients seront vraisemblablement des enfants, d'où la question du consentement par un tiers, notamment en regard du suivi à long terme ¹⁶;
- la fiabilité des résultats provenant d'expériences sur des modèles animaux;
- les critères de sélection des candidats;
- la protection de la confidentialité et de la vie privée des patients et de leur famille.

Sur la base de cette problématique générale, et suite aux discussions tenues cette année, nous en sommes venus à dégager les pistes suivantes, quant au moment de l'intervention, à la maladie candidate et à l'approche éthique.

III. PISTES A PRIVILÉGIER

1. L'approche éthique

Du point de vue de l'éthique, deux approches sont possibles, celle de l'éthique de la recherche et de l'expérimentation sur les sujets humains, et celle de l'éthique clinique.

L'éthique de la recherche est l'éthique appliquée au secteur biomédical. Elle vise avant tout à protéger les droits des sujets ou populations soumis à l'expérimentation. Ses principes fondamentaux sont généralement ceux du

respect de la personne et de son autonomie, de la bienfaisance/non-malfaisance, de la justice ou de l'équité¹⁷. Elle prend en considération la valeur d'un protocole scientifique, les étapes à suivre avant et pendant l'essai sur l'humain, l'évaluation des risques et des avantages, et pose des conditions pour le respect de la vie privée et de la confidentialité, bref, elle pose des normes à suivre dans la recherche et l'expérimentation afin de respecter des principes fondamentaux d'éthique.

L'éthique clinique s'enrichit de principes et de critères complémentaires tirés de l'expérience concrète et définis par induction à partir des études de cas¹⁸. Sa norme primordiale est d'abord et avant tout le patient ¹⁹, et la relation patient/médecin est au centre de ses préoccupations. Face au dilemme posé par l'initiation d'une thérapie nouvelle, elle reconnaît d'emblée les normes d'éthique de la recherche sur des sujets humains, qui mettent au premier plan les droits et l'intégrité de la personne soumise à une expérimentation. Elle situe cependant la décision à prendre face à l'essai thérapeutique dans la problématique d'ensemble de la médecine clinique, celle de la responsabilité face au patient à traiter, du devoir de soigner et de soulager.

De plus, l'éthique clinique s'articule selon une démarche qui rend nécessaire la collaboration interdisciplinaire: elle se fonde sur l'analyse des faits cliniques pour produire une décision rationnellement critériée, éthiquement justifiable.

On peut résumer ainsi les étapes de cette démarche ^{20, 21}:

- a. Établir les faits relatifs à l'intervention médicale: diagnostic, nature du traitement, pronostic.
- b. Déterminer le meilleur intérêt du patient et obtenir son avis informé sur la marche à suivre: prise en considération des valeurs du patient, de ses croyances, de sa conception de la qualité de vie, etc, dans une perspective globale.
- c. Soumettre la décision à la critique de facteurs externes: conséquences pour la famille, limites dans l'allocation des ressources, conséquences pour la société, etc.

- d. Identifier et clarifier les enjeux éthiques et les dilemmes à résoudre, de même que les principes, valeurs et théories morales qui se confrontent.
- e. Formuler et justifier une décision par un examen rationnel critique, ordonnée et systématique de la logique des arguments, de la définition des termes utilisés, de la valeur des présupposés éthiques de la décision et de l'évaluation des conséquences.

La décision résultante sera le produit d'une démarche interdisciplinaire à laquelle le patient aura été étroitement associé. En ce sens, même si elles peuvent servir de fondement empirique à l'élaboration de normes générales ou de lignes directrices, les décisions restent attachées à des cas singuliers, qui doivent être traités comme tels du point de vue de l'éthique clinique.

Nous reconnaissons la nécessité et le bien fondé de l'approche de l'éthique de la recherche sur les sujets humains. Nous privilégions cependant l'approche de la TG dans la perspective de l'éthique clinique qui place le problème de la TG dans la situation du patient à traiter et de la famille à aider. Ces deux approches sont complémentaires et s'appellent mutuellement.

Voici les principales considérations qui ont motivé notre option. D'abord le rôle du milieu clinique sera capital dans les premiers essais. Par la suite, les premiers patients seront vraisemblablement des enfants, la demande de TG proviendra très probablement de couples dans des situations désespérées; des lignes directrices seraient importantes pour les généticiens cliniciens. Une raison supplémentaire a joué dans le choix méthodologique: les deux éthiciens de l'équipe servent sur des comités d'éthique hospitaliers, et le généticien est un chercheur clinicien dans un centre hospitalier universitaire.

Optant pour l'enracinement de la réflexion éthique dans le contexte clinique, nous formulons une autre hypothèse: il faut ajouter la TG à l'ensemble des moyens d'intervention dont dispose la médecine pour traiter les maladies héréditaires, et la TG doit être envisagée même s'il existe des solutions alternatives.

Cette hypothèse est très "délicate", mais mérite une attention particulière.

2. La TG et les alternatives

Un courant de pensée veut que la TG ne soit envisagée que lorsqu'il n'y a plus d'autre choix possible, c'est-à-dire lorsqu'aucun autre traitement n'est applicable. Le scénario suivant peut illustrer la situation: un enfant va mourir, toutes les ressources thérapeutiques sont épuisées, la TG est le dernier recours des parents et du médecin pour sauver l'enfant.

A condition, évidemment, que les techniques soient suffisamment au point, que des succès importants aient été obtenus chez les animaux, que les essais de laboratoire soient raisonnablement sécuritaires, qu'il y ait un diagnostic sûr (pour éviter de traiter un fœtus ou un enfant sain), nous croyons que la TG devrait faire partie des moyens d'intervention thérapeutiques et qu'elle pourrait être envisagée même s'il existe d'autres solutions alternatives.

Il faut cependant préciser le sens et la portée de cette hypothèse. Elle ne consiste pas à soutenir qu'il faille recourir immédiatement à la TG sans tenir compte d'autres alternatives valables. Elle consiste à choisir la meilleure alternative dans les circonstances, pour tel patient et pour telle maladie. Or, dans certains cas, la TG pourrait être cette alternative du point de vue des parents, du médecin ou des deux à la fois. C'est en ce sens que nous voulons examiner la piste qui consisterait à ajouter la TG à l'ensemble des moyens d'intervention dont dispose la médecine pour traiter les maladies génétiques.

D'abord il y aura probablement toujours des alternatives (existantes ou à développer), telle la transplantation du foie pour la tyrosinémie. Nous croyons que l'existence ou l'espoir de développer des thérapies alternatives ne doit pas retarder l'avènement de la thérapie génique, si cela doit entraîner des pertes de vie humaine.

Une alternative comme la transplantation hépatique, par exemple, comporte des inconvénients, dont la pénurie de donneurs qui entraîne le décès des patients en attente. En outre, elle solutionne la question cas par cas, au niveau

d'un organe, laissant intacte l'anomalie génétique. Enfin, l'enfant devenu adulte léguera nécessairement un allèle mutant qui rendra ses enfants porteurs de la génopathie.

Nous sommes cependant conscients que cette hypothèse comporte trois risques importants. D'abord elle pourrait conduire à de la précipitation de la part de chercheurs cliniciens ou généticiens qui pourraient éventuellement sauter des étapes requises au protocole des essais thérapeutiques, ou délaisser des alternatives valables. En second lieu, des parents dans des situations désespérées pourraient exercer des pressions allant dans cette même direction. Enfin, elle pourrait amener à réduire les efforts pour trouver d'autres solutions que le recours à la TG. Nous croyons cependant qu'elle mérite d'être examinée attentivement.

Pour ce faire, nous prenons une maladie possiblement candidate dans l'état actuel de nos connaissances, la tyrosinémie.

3. Une maladie type: la tyrosinémie

Elle est parmi les plus documentées, sa fréquence est très élevée au Québec (notamment au Saguenay - Lac-Saint-Jean), son gène sera probablement cloné dans un proche avenir; grave et létale, elle nécessiterait une thérapie urgente. Elle apparaît comme une maladie candidate pour la TG.

La tyrosinémie est une affection héréditaire transmise selon le mode autosomal récessif. Son pronostic est sévère, elle touche surtout le foie et les reins. Elle a d'abord été décrite dans les années 1950. En 1967, Larochelle et ses collègues du Saguenay rapportaient une incidence particulièrement élevée de cette maladie dans la région du Saguenay - Lac-Saint-Jean ²². Les données obtenues à partir du dépistage néonatal, fait dès le début des années 1970, permettaient d'estimer sa fréquence à 1 sur 685 naissances dans ces régions et les porteurs hétérozygotes à 1 sur 14 ²³. Son incidence globale au Québec est estimée à 1 sur 16 566 ²⁴.

Le défaut enzymatique précis a été identifié par Linblad et ses collègues en 1977²⁵. Il touche un enzyme appelé la fumarylacétoacétate hydrolase (FAAH). Plus récemment, en 1984, on accumulait des données sur le défaut moléculaire présent dans les deux formes traditionnelles de tyrosinémie héréditaire²⁶, et on localisait en 1989 le gène de la FAAH au niveau du chromosome 15 chez l'homme²⁷.

Les premiers symptômes apparaissent dans les premières semaines de la vie et les données actuelles montrent que les 2/3 des enfants décèdent avant l'âge de 2 ans, malgré un traitement qui est institué très tôt. Ce traitement consiste principalement à diminuer l'apport de tyrosine dans l'alimentation de ces enfants. Ceux qui survivent et qui souffrent vraisemblablement de la forme chronique, généralement moins grave, verront se développer, avec un risque très accru, des tumeurs hépatiques et ce, vers l'âge de 10 ans. Le seul traitement vraiment efficace est la transplantation hépatique, avec une transplantation rénale éventuelle.

4. Le moment de l'intervention

En ce qui a trait au moment de l'intervention pour la TG, trois possibilités se présentent: intervenir sur l'embryon, sur le fœtus, sur un nouveau-né ou sur un enfant. Ces trois étapes chronologiques sont en rapport avec le stade de développement qui permettrait le mieux l'intégration génique.

a. Nous corroborons les raisons mentionnées ci-haut dans la revue des écrits sur la TG: la thérapie en phase embryonnaire apparaît prématurée pour le moment. Théoriquement, si la technique était maîtrisée, ce serait peut-être le meilleur moment. La thérapie rectifierait la déficience, et la descendance serait exempte de l'anomalie. Mais, dans l'état actuel des choses, les risques apparaissent trop élevés pour l'embryon, la femme et la descendance.

D'abord les divers défauts géniques ne sont pas suffisamment diagnostiquables à ce stade. De plus, si le diagnostic d'un défaut génique chez un embryon pouvait se faire assez facilement *in vitro* (par exemple par prélèvement

d'un blastomère), il serait difficilement acceptable de prendre le risque, dans l'état actuel des connaissances et des technologies, de le réimplanter chez une patiente, tant à cause des risques encourus par l'embryon que ceux encourus par la femme. En outre, la possibilité de sélection entre les embryons sains et les embryons malades conduirait au choix de l'embryon sain et à la destruction des autres. A toutes fins utiles, cette option rendrait la TG inutile, hormis les données recueillies lors de la recherche et de l'expérimentation.

b. L'intervention thérapeutique pourrait, en second lieu, se faire en phase foetale. La littérature actuelle ne traite pas beaucoup de cette hypothèse. Si on traitait un fœtus de 10 ou 15 semaines, il est possible qu'il assimile davantage les modifications qu'un individu plus avancé dans son développement. Cependant l'intervention pourrait créer des problèmes, tels la production d'oncogènes, et risquerait de rendre héréditaires les changements éventuellement négatifs, parce qu'assimilés et diffusés plus précocement dans l'organisme. De plus, il est à présumer que le couple choisirait d'interrompre la grossesse si des effets secondaires négatifs ou si un échec de la thérapie étaient diagnostiqués.

c. La troisième possibilité serait de tenter la thérapie chez un individu en phase post-natale, c'est-à-dire chez un nouveau-né ou un enfant déjà constitué et indépendant de la mère. Cette voie semble celle qui est actuellement privilégiée. Tout en ne sachant pas comment le gène serait intégré, on ne croit pas que la modification génique affecte les gamètes, donc les descendants. Il y aurait possibilité de vérifier les résultats du traitement.

En principe, chacun de ces stades d'évolution pourrait être candidat à la TG. Cependant, dans l'état actuel des connaissances et des techniques, les risques pour l'embryon, pour la femme et pour la descendance apparaissent trop élevés pour l'intervention en phase embryonnaire ou foetale.

Nous émettons donc l'hypothèse qu'il faut présentement privilégier la phase post-natale et qu'on devrait, avant d'intervenir à des stades antérieurs, avoir démontré au préalable que la TG a raisonnablement réussi chez des nouveau-nés ou chez des enfants. Nous y voyons, dans l'état actuel de notre démarche, une condition *sine qua non*, du point de vue de l'éthique, de

l'entreprise de la thérapie génique foetale ou embryonnaire.

CONCLUSION

Le génie génétique propose une clef pour entrer dans le génome humain afin de rectifier les anomalies qui s'expriment dans les maladies héréditaires. Cependant il soulève des inquiétudes dans la communauté scientifique ainsi que dans le public, parce que cette clef pour la thérapie génique pourrait devenir un passe-partout pour d'autres projets non thérapeutiques.

Notre groupe de recherche, suite à la réflexion interdisciplinaire effectuée cette année, en est arrivé à formuler des conclusions qui sont des hypothèses à confirmer ou à infirmer durant la recherche systématique de l'année qui vient. Ces conclusions-hypothèses sont les suivantes.

1. On peut, en principe et à certaines conditions, s'engager dans la voie de la TG, même si elle comporte des risques.

2. La TG peut être ajoutée aux moyens d'intervention médicale pour traiter les maladies héréditaires, même s'il existe des solutions alternatives telle la transplantation hépatique pour la tyrosinémie qui est une maladie candidate à la TG.

3. Le moment d'intervention à privilégier à date est la phase post-natale, plutôt que foetale ou embryonnaire.

Nous avons opté pour une approche de la TG à partir de l'éthique clinique, nécessaire et complémentaire à l'éthique de la recherche et de l'expérimentation sur les sujets humains.

Cette option et ces points d'arrivée nous amènent maintenant au point de départ suivant: *quels sont les critères éthiques, les circonstances et les conditions d'application clinique de la thérapie génique?*

- 1 4,584 anomalies géniques ont été répertoriées en date du 10 janvier 1989 dans le Mendelian Inheritance in Man. Victor A. McKusick, "Mapping and sequencing the human genome". The New England Journal of Medicine, Vol. 320, No. 14, April 6, 1989: 910-915 (p. 913).
- 2 Time, March 20, 1989: 54-63.
- 3 L'Express, 3 février 1989: 22-29.
- 4 Gilbert Charles, "Maladies héréditaires: la génétique va nous sauver". L'Express, 3 février 1989: 23.
- 5 Leroy Augenstein, Come, Let Us Play God. New York: Harper & Row Publishers, 1969.
- 6 June Goodfield, Playing God. New York: Harper & Row Publishers, 1979.
- 7 Department of Health, Education, and Welfare, Protection of Human Subjects. HEW Support of Human in Vitro Fertilization and Embryo Transfer. Report of the Ethics Advisory Board. Federal Register, Vol. 44, No. 118, Monday, June 18, 1979.
- 8 Albert Jacquard, Colette Guillaumin, "Un débat: espoirs et craintes". In: Les manipulations. Le Genre humain 6. Paris, Seuil, 1988: 95-101.
- 9 D. Dickson, "NIH Censure for Dr Martin Cline: Tighter Rules for Future Research". Nature, Vol. 291, June 1981: 369.
- 10 Marcel J. Mélançon, Bruno Leclerc, "Pour une gestion partagée des nouvelles technologies de reproduction". In: Procréation artificielle: où en sont l'éthique et le droit?. C. Byk, dir. de publ. Lyon, Éditions

Alexandre Lacassagne, 1989: 61-65.

- 11 Federal Republic of Germany, Minister for Research and Technology, and Justice Minister, Working Group, In Vitro Fertilization, Genome Analysis, and Gene Therapy, November 1985.
- 12 William French Anderson, "Prospects for human gene therapy in the born and the unborn patient." Clinical Obstetrics and Gynecology, Vol. 29, No. 3, Sept. 1986: 586-594.
- 13 D.A. Williams, "Gene transfer and the prospects for somatic gene therapy." Hematology/Oncology Clinics of North America, Vol. 2, No. 2, June 1988: 277-287.
- 14 LeRoy Walters, "Genetics and reproductive technologies". In: Robert M. Veatch, Ed., Medical Ethics, Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1989: 201-228.
- 15 Conseil de recherches médicales du Canada, Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains. Ottawa, Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1987.
- 16 J.C. Fletcher, "Ethical Issues in and beyond prospective clinical trials of human gene therapy". The Journal of Medicine and Philosophy, Vol. 10, No. 3, August 1985: 293-309.
- 17 Tom L. Beauchamp and James F. Childress, Principles of Biomedical Ethics. New York: Oxford University Press, 1979.
- 18 David J. Roy, "L'Éthique de la pratique clinique". L'Union médicale du Canada, Premier trimestre, 1988: 120-123.
- 19 David J. Roy, "L'éthique clinique: travail du médecin". L'Union médicale

-
- du Canada, Tome 114, No 5, mai 1985: 358-359.
- 20 E.R. Hildreth, "Bioethics in clinical medicine: Coming of age", JAGS 25, 1987: 554-559.
 - 21 E.D. Pellegrino, "The anatomy of clinical-ethical judgments in perinatology and neonatology: A substantive and procedural framework." Seminars in perinatology, Vol. 11, No 3, 1987:
 - 22 J. Larochelle, A. Mortezaei, M. Bélanger et coll., "Experience with 37 infants with tyrosinemia". Can. Med. Ass. J., 97, 1967: 1051.
 - 23 P. Bergeron, C. Laberge and A. Grenier, "Hereditary tyrosinemia in the province of Quebec: Prevalence at birth and geographic distribution". Clin. Genet., 5, 1974: 157-162.
 - 24 A. Grenier, J.H. Dussault, C. Laberge et J. Morissette, "Maladies congénitales et héréditaires: l'importance d'un dépistage précoce". Le Clinicien, 3, 1988: 57-69.
 - 25 B. Lindblad, S. Lindstedt and G. Steen, "On the enzymatic defects in hereditary tyrosinemia". Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 79, 1977: 4641-4645.
 - 26 R.M. Tanguay, C. Laberge, A. Lescault, J.-P. Valet, J.L. Duband and Y. Quenneville, "Molecular basis of hereditary tyrosinemias: Proof of the primary defect by Western blot". Advances in Gene Technology: Human Genetic Disorders, Ed. F. Ahmad, S. Black, J. Schultz, W. Scott and Whelan, W.J., ISCU Short Reports, Vol. 1, 1984: 256-257.
 - 27 D. Bérubé, D. Phaneuf, R.M. Tanguay, and R. Gagné, "Assignment of the fumarylacetoacetate hydrolase to chromosome 15q23-15q25. Human Gene Mapping (Soumis).

111

**RÉFLEXIONS SUR LE RAPPORT PRÉLIMINAIRE
DU GROUPE DE TRAVAIL
DU CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA
SUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE
UTILISANT DES CELLULES SOMATIQUES HUMAINES**

Serge B. Melançon*

Ce document résume les réflexions du groupe de travail du Conseil de recherches médicales du Canada sur la thérapie génique, en vue de la préparation et l'évaluation de projets de recherche et d'innovation des biotechnologies, tant du point de vue des chercheurs, des sociétés d'édition, que du CRTC lui-même dans son rôle décisionnel.

Le but du document était pas de résoudre complètement les multiples problèmes qui y sont liés. Il visait plutôt à faire prendre conscience et à stimuler l'intérêt des chercheurs et des personnes de décision sur les problèmes biomédicaux aux technologies modernes pour l'être humain.

Le groupe de travail sur l'éthique de la thérapie génique a suivi le même ligne de pensée. Le document qu'il a préparé présente des normes de sélection et propose une procédure d'évaluation scientifique et éthique de la recherche clinique impliquant le transfert génique à l'aide de cellules somatiques humaines.

LE MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL CONSISTAIT À

* Médecin généticien, Hôpital de Sainte-Justine, Montréal, Québec. Membre du Groupe de travail du Conseil de recherches médicales du Canada sur la thérapie génique.

du Canada, Tome 14, No 1, mai 1987, 353-359.

20. R.R. Hildner, "Biosocial aspects of the evolution of man", *AGE 25*, 1987: 554-559.
21. R.D. Pellegrino, "The morality of clinical trials in pediatrics: a review of the literature and a proposal for a new approach", *Journal of the American Academy of Pediatrics*, 1987: 1000-1005.
22. R.D. Pellegrino, "The morality of clinical trials in pediatrics: a review of the literature and a proposal for a new approach", *Journal of the American Academy of Pediatrics*, 1987: 1000-1005.
23. J. Aronson, C. Laberge, A. Gosselin, "The ethics of research in pediatrics: a review of the literature and a proposal for a new approach", *Journal of the American Academy of Pediatrics*, 1987: 1000-1005.
24. A. Gosselin, J.H. Dugas, C. Laberge et J. Aronson, "L'éthique de la recherche en pédiatrie: une revue de la littérature et une proposition d'approche nouvelle", *La Clinique*, 1987: 37-60.
25. R. L. Lippman, J. Lippman et G. S. Sacks, "On the importance of the laboratory in the study of the human brain", *Ann. Neurol.*, 1977: 4041-4045.
26. R.M. Tangen, C. Laberge, A. Gosselin, J.-F. Van, J.L. Dubé et Y. Gosselin, "Méthode de recherche en pédiatrie: une revue de la littérature et une proposition d'approche nouvelle", *Journal of the American Academy of Pediatrics*, 1987: 1000-1005.
27. D. Bédard, D. Bédard, J.M. Tangen, J.M. Tangen, D. Bédard, D. Bédard, "Méthode de recherche en pédiatrie: une revue de la littérature et une proposition d'approche nouvelle", *Journal of the American Academy of Pediatrics*, 1987: 1000-1005.

En 1987, le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) publiait ses "Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains", version révisée de la publication originale de 1978.

Ce document revoyait les principales questions d'éthique entourant la préparation et l'évaluation de projets de recherche impliquant des humains, tant du point de vue du chercheur, du comité d'éthique, que du CRM lui-même dans son rôle décisionnel.

Le but du document n'était pas de résoudre catégoriquement les multiples problèmes qu'on y soulève. Il visait plutôt à faire prendre conscience et à stimuler l'intérêt des chercheurs et des preneurs de décision sur les problèmes intrinsèques aux recherches menées chez l'être humain.

Le groupe de travail sur l'éthique de la thérapie génique a suivi la même ligne de pensée. Le document qu'il a préparé élabore des critères de sélection et propose une procédure d'évaluation scientifique et éthique de la recherche clinique impliquant la thérapie génique à l'aide de cellules somatiques humaines.

LE MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL CONSISTAIT A

- 1) esquisser les aspects éthiques de la recherche impliquant la thérapie génique utilisant des cellules somatiques humaines,

- 2) décrire les problèmes que tout protocole de recherche sur la thérapie génique employant des cellules somatiques devrait traiter de façon satisfaisante avant d'être éthiquement recevable,
- 3) recommander un cadre de référence pour l'évaluation éthique des propositions soumises,
- 4) et suggérer la voie et les moyens requis pour rendre ce cadre de référence applicable au Canada en vue d'assurer que soient retenus des choix responsables et réfléchis.

Rappel

L'expression thérapie génique implique, plutôt qu'un traitement véritable, toute intervention ou tentative visant au traitement génétique à l'aide de cellules somatiques.

Les cellules somatiques, par opposition aux cellules germinales, n'ont pas de rôle à jouer dans la reproduction.

L'application de cette nouvelle technologie soulève plusieurs questions.

- Quelles maladies sont candidates à ce mode de traitement ?
- Quels sont les risques de cette nouvelle approche pour le patient et sa descendance, pour les personnes de son entourage et pour la société toute entière?
- Comment résoudre les difficiles questions d'éthique soulevées par la recherche clinique dans ce domaine?

C'est en vue d'explorer ces problèmes que le groupe de travail a élaboré un document qui

- donne un aperçu des bases médicales et scientifiques de la recherche dans ce domaine,
- décrit les risques et bénéfices potentiels pour le patient, sa famille et la société,
- définit les questions d'éthique qu'on doit envisager avant d'entreprendre une recherche sur le traitement par transfert de gène chez des patients,

et

- propose un modèle de régulation qui assure la prise de décisions responsables et raisonnables dans un domaine qui n'est pas banal.

Le groupe de travail est d'avis que seules devraient être admises à une thérapie génique dans un avenir prévisible, les maladies

- causées par un défaut touchant un seul gène (maladies monogéniques),
- conduisant à une détérioration sévère ou à une mort précoce et
- pour lesquelles il n'existe pas d'autre moyen de traitement.

L'espace alloué pour cette présentation ne nous permettant pas de revoir en détail les bases scientifiques et médicales de la thérapie génique, nous irons directement à **L'ÉTAT DES CONNAISSANCES** sur ce mode de traitement.

Il est présentement possible d'isoler un fragment d'ADN représentant un gène particulier et ses séquences régulatrices. Il sera très bientôt possible d'insérer ce matériel génétique dans des cellules somatiques provenant d'un individu souffrant d'une maladie héréditaire et de retourner ces cellules au

patient dans l'espoir de corriger la maladie.

Les étapes essentielles consistent à

- prouver le diagnostic en démontrant la présence d'une mutation (réarrangement) ou d'une délétion (perte de matériel génétique) dans le génome (bagage génétique) du patient,
- disposer de copies du gène humain normal correspondant (ou à défaut, de source non-humaine),
- prélever chez le patient les cellules propices à un transfert de gène,
- y insérer en nombre suffisant les copies du gène normal,
- s'assurer que l'ADN nouvellement inséré s'exprime (est actif) comme il se doit dans son nouvel habitat,
- retransplanter chez le patient ses cellules ainsi modifiées,

et

- surveiller finalement le sujet pour déterminer si l'expérience réussit.

Il existe des **difficultés pratiques** et des inconnues, par exemple,

- l'absence de modèle animal de certaines maladies génétiques, rendant impossible la réalisation d'études expérimentales préalables à l'expérimentation humaine,
- l'ignorance de la survie et de la stabilité du nouveau gène une fois inséré dans les cellules du patient,
- l'absence de garantie que le produit du nouveau gène soit élaboré en quantité suffisante, qu'il rejoigne la cible désirée et qu'il y démontre son efficacité.

Certaines **questions de biologie générale** demeurent en grande partie spéculatives à l'heure actuelle, par exemple,

- la protéine normale, produit du nouveau gène, sera-t-elle perçue comme étrangère et sujette à la formation d'anticorps par le système immunitaire du patient?
- le site d'insertion du nouveau gène n'étant pas absolument prévisible, pourrait-il causer des mutations nouvelles avec comme conséquence, l'apparition de nouveaux défauts génétiques ou de cancers?

En terme d'**impact sur le pool génétique** des générations suivantes, la thérapie génique n'aura pas plus d'effet que d'autres méthodes de traitement comme la transplantation hépatique, le gène ayant été artificiellement inséré dans les cellules somatiques et non pas dans les cellules germinales.

Pratiquement, la possibilité d'un transfert accidentel du nouveau gène aux cellules germinales de l'individu, qui implique un passage potentiel aux générations suivantes, ne soulève pas de sérieux problèmes à l'heure actuelle.

Quant à l'utilisation de la thérapie génique pour le traitement précoce d'un embryon génétiquement anormal, on ne peut l'entrevoir comme une réalité plausible.

En effet, dans le cas où un produit de conception précoce destiné à une fécondation "in vitro" est jugé génétiquement anormal, on optera davantage pour une non-implantation que pour une thérapie génique beaucoup plus complexe et surtout beaucoup plus risquée pour la mère et l'embryon.

QUESTIONS D'ÉTHIQUE

Recherche ou traitement?

Le groupe de travail considère que l'emploi des techniques de transfert de

gènes humains doit être considéré sur le plan éthique, comme une recherche plutôt qu'une thérapie. Il suggère aux Collèges provinciaux des Médecins et Chirurgiens, et aux autorités médicales locales d'avoir la même position, en particulier si on les approche dans le cadre d'une tentative de traitement désespéré pour fins humanitaires.

Le consentement

Tous les éléments essentiels d'un consentement éclairé, tels que décrits dans les recommandations de 1987 du CRM, ont été retenus par le groupe de travail. Une attention particulière a été portée au problème du consentement pour les enfants, car ce sont surtout eux qui profiteront au maximum des bienfaits de la thérapie génique, si elle s'avère efficace.

Ici comme ailleurs, le recours à un éclairage complet et détaillé des bénéfices attendus et des risques potentiels contribue, plus que tout autre élément de consentement, à résoudre les problèmes soulevés par l'âge du patient, les diverses lois provinciales et le désir de bien faire d'un comité local d'éthique médicale aux prises avec une telle demande dans le cadre d'un projet de recherche.

Comme l'insertion d'un nouveau gène au génome d'un individu est un geste irréversible, le groupe de travail s'est questionné sur la liberté du patient de se retirer du projet après que le gène ait été transféré avec succès, mais avant qu'on connaisse le devenir longitudinal des sujets d'expérience.

Bien que l'enrôlement obligatoire soit contraire aux règles actuelles de l'éthique médicale, le groupe de travail considère essentiel que le sujet consentant au projet de recherche en son nom ou au nom d'un enfant, comprenne qu'étant donné les risques potentiels inconnus, son engagement à long terme est essentiel pour se protéger et protéger les autres.

La loi étant présentement discrète sur le sujet, qu'advierait-il d'un sujet retirant son consentement malgré tout? On peut présumer que le bien public

prévaudrait sur le droit individuel.

Les risques et les bénéfices

Dans ses directives de 1987, le CRM rappelle qu'avant d'approuver tout projet de recherche, on doit s'assurer que les bénéfices attendus prévalent sur les risques encourus par les sujets d'expérience.

Dans le cas de la thérapie génique, on doit se demander en plus si les risques pour la société ne font pas contrepoids aux bénéfices attendus par l'individu.

Pour l'individu, certains risques doivent être clairement évoqués, entre autres

- 1) la réactivation possible du vecteur viral par recombinaison avec un virus silencieux, réanimant sa capacité d'infection et affectant possiblement des séquences endogènes d'ADN pouvant conduire entre autres au développement de néoplasies.

On peut comparer ce risque à celui qui résulte de l'emploi des radiations ionisantes pour le traitement du cancer ou aux risques de transformation maligne suivant l'emploi de certains médicaments ou antibiotiques.

- 2) l'interruption du fonctionnement normal d'un gène de l'hôte par la séquence d'ADN nouvellement implantée.

Cette situation peut se comparer en partie au risque de la transplantation d'organes.

- 3) la production d'effets secondaires indésirables par des contaminants bactériens du gène nouvellement implanté.

On peut comparer ceci aux réactions allergiques qu'ont certains patients aux contaminants de vaccins ou d'autres produits d'usage courant dans le monde médical.

- 4) les moyens pris pour assurer le maintien chez l'hôte des cellules génétiquement transformées en laboratoire.

Ce risque se compare probablement à celui d'immunosuppresseurs donnés à des patients qui ont subi une transplantation d'organe.

- 5) le transfert accidentel et inattendu aux cellules germinales, du gène implanté dans les cellules somatiques.

- 6) une correction seulement partielle du défaut génétique avec comme conséquence le passage d'une maladie létale à une maladie chronique.

Pour les autres, on doit se préoccuper du risque de contagion par le vecteur viral réactivé et de l'impact de la survie et de la reproduction d'individus auparavant voués à un décès précoce, sur la société et son pool génétique.

En vue de **minimiser les risques et de maximiser les bénéfices**, l'auteur d'un projet de thérapie génique impliquant des êtres humains, devra faire la preuve de l'efficacité et de la sécurité de la technique. Le recours à un modèle animal, précédera l'expérimentation humaine bien que ce ne soit pas dans tous les cas une garantie de sécurité ni d'efficacité, certains modèles animaux ne manifestant pas les mêmes symptômes que l'humain malgré la présence du même défaut génétique.

Au minimum, le chercheur prendra soin de démontrer

- 1) que le gène thérapeutique rejoint et demeure à l'intérieur des cellules cibles assez longtemps pour démontrer son efficacité,
- 2) qu'il s'exprime en un produit suffisant et adéquat pour permettre une correction du défaut génétique, et
- 3) qu'il n'endommage pas les cellules utilisées, le modèle animal ou sa progéniture.

La **sélection** des maladies génétiques candidates à une thérapie génique implique deux critères principaux, la sévérité d'une part, l'absence de traitement efficace de l'autre.

La sélection des sujets de recherche en termes de nombre, d'âge, de durée d'expérimentation, d'exclusivité à un groupe de chercheurs ou de limitation dans le nombre et le format des projets proposés, repose sur des critères de justice et d'honnêteté.

Le choix de séquences d'ADN humain doit être préféré à de l'ADN non-humain à cause du caractère permanent du transfert de gène et de la confusion possible avec du rehaussement génique ou eugénisme.

Dans les circonstances où s'avère approprié l'emploi d'ADN de source non-humaine, par exemple pour conférer au gène une résistance à certains médicaments ou pour en mieux régler l'expression, les raisons invoquées doivent être clairement documentées.

La surveillance à long terme des sujets d'expérience doit être envisagée en termes de stratégies visant à en prévoir et à en atténuer les effets secondaires.

Le groupe de travail rappelle le droit qu'a chaque sujet d'expérience, au contrôle personnel de l'information qui le concerne.

RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL AU CRM

La loi étant un instrument plutôt rigide et tranchant, le groupe de travail lui a préféré des "directives", mécanisme plus flexible et qui s'accommode mieux des valeurs sociales fluctuantes et des subtilités de la recherche biomédicale. Elles favorisent aussi la prise de responsabilité éthique au niveau local et évitent des problèmes de juridiction provinciale et fédérale.

Cependant comme le comité d'éthique local peut se trouver dans la

situation de ne pouvoir compter sur d'autres experts dans le domaine que ceux qui précisément soumettent leur projet à l'évaluation du comité, il serait probablement souhaitable qu'existe un comité de révision national. Un comité national permettrait de garantir l'uniformité d'application des directives proposées et pourrait jouer un rôle de surveillance des projets en cours.

Le public serait sans doute plus rassuré de savoir qu'il existe dans le cas particulier de la thérapie génique, une double étanchéité éthique visant à protéger chercheurs et sujets d'expérience contre la duplication et le chevauchement entre projets émanant de centres différents ou éloignés.

Pendant la période de temps nécessaire aux chercheurs pour acquérir une expérience rassurante dans le domaine de la thérapie génique, ce comité national agirait aussi comme agence de collection des résultats expérimentaux, incluant l'apparition d'effets secondaires.

Les hôpitaux, compagnies pharmaceutiques et agences de financement de la recherche biomédicale autres que le CRM auraient sans doute avantage à profiter de la disponibilité d'un tel comité national de révision pour lui soumettre leurs protocoles de recherche impliquant la thérapie génique.

CONCLUSION

La croissance rapide des connaissances en génétique humaine au Canada et à l'étranger, conduit naturellement à l'élaboration de projets visant à utiliser la technologie de transfert de gènes pour traiter certaines maladies héréditaires parmi les plus fréquentes.

Dans un avenir prévisible, la recherche clinique en thérapie génique ne devrait être envisagée que pour les maladies héréditaires monogéniques responsables de maladies débilitantes sévères et létales, présentement sans traitement.

Aucune tentative visant à altérer délibérément la lignée reproductive d'un

individu ou à effectuer un transfert de gène chez l'embryon, ne devrait être envisagée dans un avenir prévisible.

La recherche pré-clinique dans le domaine du transfert génique utilisant les cellules somatiques humaines est à la fois nécessaire et appropriée.

Toute tentative pour corriger une maladie héréditaire par transfert de gène utilisant des cellules somatiques humaines, doit être considérée dans l'optique d'un protocole de recherche et sujette aux procédures et considérations décrites dans les documents élaborés à cette fin par le CRM.

Un comité national reverra pour l'ensemble du Canada, tous les protocoles impliquant l'emploi de cellules somatiques pour transférer des gènes à des humains. Ces protocoles auront été préalablement étudiés et recommandés par le comité local de bioéthique.

Le groupe de travail du CRM croit qu'en suivant ces recommandations, les chercheurs, les agences de financement de la recherche, le public canadien, et surtout les patients peuvent être confiants que la thérapie génique fasse l'objet d'une juste évaluation de son efficacité et de sa sécurité.

individus ou à effectuer un transfert de fonds chez l'étranger, ne devant être
 encouragés dans un développement commun. Les transferts de fonds ne se font pas
 que par des banques et des sociétés de crédit. Ils peuvent aussi se faire par des
 particuliers, des entreprises, des associations, des syndicats, des clubs, des
 associations nationales, provinciales, régionales, locales, etc.

Tous les transferts de fonds sont soumis à des contrôles et à des vérifications
 pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient. Les transferts de fonds
 doivent être effectués de manière transparente et dans le respect de la loi.
 Les transferts de fonds doivent être effectués de manière transparente et dans le respect de la loi.

Un comité national a été créé pour surveiller les transferts de fonds et
 pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient. Le comité national
 a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds
 sont utilisés à bon escient. Le comité national a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient.

Le comité de travail du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et
 pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient. Le comité de travail
 du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds
 sont utilisés à bon escient. Le comité de travail du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient.

Le comité de travail du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et
 pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient. Le comité de travail
 du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds
 sont utilisés à bon escient. Le comité de travail du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient.

Le comité de travail du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et
 pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient. Le comité de travail
 du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds
 sont utilisés à bon escient. Le comité de travail du CEM a été créé pour surveiller les transferts de fonds et pour assurer que les fonds sont utilisés à bon escient.

Achévé d'imprimer
 en décembre 1989 sur les presses
 des Ateliers Graphiques Marc Veilleux Inc.
 Cap-Saint-Ignace, Qué.



BNQ



000 223 325

Les progrès récents de la biologie moléculaire laissent présager une véritable révolution bio-médicale, symbolisée par le projet de cartographie du génome humain. Plus de 4 000 maladies héréditaires ont été cataloguées et bon nombre d'entre elles font l'objet d'un diagnostic prénatal. La découverte des marqueurs génétiques est venue raffiner les moyens de dépister les porteurs de génopathies et relancer la recherche des facteurs génétiques responsables de maladies parmi les plus répandues et les plus mortelles: les cardiopathies et les cancers.

Une nouvelle discipline est née, la génétique médicale, qui offre déjà des moyens efficaces de planifier la procréation humaine en prévenant la transmission de maladies héréditaires. Bientôt, elle disposera de techniques permettant de guérir des génopathies en intervenant directement au niveau génétique; les premières expérimentations de thérapie génique sont déjà en cours.

Cela ne va pas sans soulever des questions éthiques et sociales majeures, qui nous confrontent à des choix de société qui engagent l'avenir. Comment définir les critères de normalité qui régiront les interventions préventives et curatives en matière de génopathies? Comment assurer le respect des droits de la personne face à ces avancées qui touchent au fondement biologique de l'intégrité et de l'unicité de l'être humain? Quel doit être le rôle de la médecine face au pouvoir grandissant de gérer la vie dont disposent nos sociétés? Comment définir des règles d'expérimentation sur des sujets humains dans un domaine qui engage les générations futures?

Le colloque «Génétique et éthique: identification et thérapie des maladies génétiques» propose une double entrée sur la problématique de la génétique médicale. Au niveau scientifique, d'abord, en faisant le point sur les marqueurs génétiques et la thérapie génique. Sur le plan éthique et social, ensuite, en développant les questions soulevées par l'intervention socio-génétique et la thérapie génique et en proposant certaines balises pour l'élaboration de normes et de lignes directrices.

Bruno Leclerc