

# RAPPORT DE SYNTHÈSE

## Une mise au point des aspects juridiques et réglementaires de la génétique en France en 2019

Unité mixte de recherche INSERM 1027  
Stage - mai 2019



**Chloé Bali**  
Étudiante en Licence 3 de Droit  
Université de Montpellier

Superviseurs : Eloïse Gennet  
Emmanuelle Rial-Sebbag



# PLAN

## Introduction :

- Tableau récapitulatif des lois précédentes de bioéthique (*Rapport des États Généraux de la bioéthique 2018 - Comité Consultatif National d'Éthique*) p. 3
- Quelques rappels sur la génétique p. 5

## PARTIE 1 - LE SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE

### I- Les enjeux juridiques et éthiques relatifs au développement du séquençage génomique :

- L'interdiction des tests génétiques hors cadre médical p. 8
- Découvertes incidentes et information du patient p. 9
- Données génétiques et recherche médicale p. 10
- Information de la parentèle p. 11
- Statut des conseillers en génétique p. 12

### II- Les enjeux juridiques et éthiques relatifs à la réalisation de certains tests génétiques :

- Le diagnostic génétique pré-conceptionnel p. 13
- Le diagnostic préimplantatoire (DPI) p. 14
- Le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) p. 16
- Le dépistage néonatal p. 17
- Le dépistage post mortem p. 17

## PARTIE 2 - L'ÉDITION GÉNIQUE

### I- Présentation des techniques de modification de l'ADN :

- Définition de l'édition génique p. 19
- Un tournant pour l'ingénierie génomique : la technique CRISPR-Cas9 p. 19

### II- Les enjeux rencontrés lors des essais cliniques utilisant les techniques d'ingénierie génomique :

- L'édition génétique dans le cadre de projets de recherche p. 20
- L'édition génique impliquant une variation du patrimoine génétique chez la descendance dans un but thérapeutique p. 21
- L'édition génique et le développement de médecine personnalisée en oncologie p. 23

## Bibliographie

p. 25

« C'est au mois de juillet que nous présenterons en Conseil des ministres le projet de loi bioéthique sur lequel nous nous sommes engagés »,  
a déclaré le Premier ministre Edouard Philippe le 29 avril 2019.

La France est considérée comme l'un des pays **pionniers dans le domaine de la bioéthique**. Dès 1988, le Conseil d'État a entamé ses premières réflexions relatives aux questions de bioéthique et de protection des personnes dans le cadre des essais cliniques.

**En 1994**, les lois dites de bioéthiques sont entrées en vigueur, abordant des thèmes comme le traitement des données de santé, l'obligation de consentement, les dons de produits humains, l'aide médicale à la procréation (AMP), le diagnostic prénatal et bien d'autres.

Une **révision en 2004** a permis d'améliorer le cadre juridique déjà en place et de le moderniser en y intégrant par exemple la thérapie cellulaire et la recherche en génétique. L'Agence de la Biomédecine a également été créée cette année 2004.

Une **nouvelle révision en 2011** a été nécessaire afin de préciser le cadre législatif de nouvelles techniques médicales comme la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires, la neurosciences ou la génétique. Ces domaines connaissent en effet des avancées qui tendent à révolutionner le monde d'aujourd'hui.

Le **18 janvier 2018**, le Comité Consultatif National d'Éthique a officiellement déclaré l'**ouverture des États Généraux de la bioéthique**, étape primordiale avant de procéder à une révision de la loi.

### Tableau récapitulatif – Lois de bioéthique

<b>1988</b>	<b>Loi n° 88-1138</b>	Thèmes abordés : Protection de la personne dans le cadre des essais cliniques (recherche biomédicale). Évolutions institutionnelles : Création des CCPPRB (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale), aujourd'hui remplacés par les CPP (Comité de protection des personnes).
<b>1988</b> <b>1991</b> <b>1993</b>	<b>Rapport BRAIBANT:</b> Sciences de la vie: de l'éthique au droit (étude du Conseil d'État) <b>Rapport LENOIR:</b> Aux frontières de la vie: une éthique biomédicale à la française (rapport au Premier ministre) <b>Rapport MATTEI:</b> Rapport sur l'éthique biomédicale (rapport au Premier ministre)	Textes fondateurs de l'éthique dans la recherche biomédicale, introduisant notamment le concept de «bilan risques/ bénéfiques».
<b>1994</b>	- <b>Loi n° 94-548</b>  - <b>Loi n° 94-653</b>  - <b>Loi n° 94-654</b>	Thèmes abordés : Traitement des données de santé.  Thèmes abordés : Inviolabilité du corps humain, non-patrimonialité du corps humain, obligation du consentement. Thèmes abordés : Dons de produits humains, AMP, diagnostic prénatal, principe de gratuité, d'anonymat, de respect des règles de sécurité sanitaire.
<b>2004</b>	<b>Loi n°2004-800</b>	Thèmes abordés : Actualisation de la loi de 1994, thérapie cellulaire, dons d'organes, recherche en génétique, diagnostic préimplantatoire, recherche sur les embryons. Évolutions institutionnelles : Création de l'Agence de la biomédecine.
<b>2009</b>		Consultations institutionnelles : Conseil d'État, CCNE, Agence de la biomédecine, OPECST. Consultations citoyennes : Organisation d'États généraux de la

		bioéthique à l'origine d'un certain nombre de débats avec le public et de jurys citoyens: Rennes (procréation), Strasbourg (don d'organes), Marseille (cellules souches).
<b>2011</b>	<b>Loi n° 2011-814</b>	Thèmes abordés : AMP, don de gamètes, diagnostic anténatal, IMG, recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires, génétique, neurosciences, don d'organes. Évolutions institutionnelles : Élargissement des missions du CCNE.
<b>2013</b>	<b>Loi n° 2013-715</b>	Thème abordé: recherche sur l'embryon.
<b>2018</b>		Le législateur ayant inscrit au sein de la loi de 2011 la nécessité de procéder à son examen d'ensemble par le Parlement dans un délai maximum de sept ans après son entrée en vigueur, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a officiellement ouvert le 18 janvier 2018 les États généraux de la bioéthique, préalable à la révision de la loi.

Source : Rapport des États Généraux de la bioéthique 2018  
(Comité Consultatif National d'Éthique)

Le projet de révision des lois bioéthiques prévu fin novembre 2018 a finalement vu son calendrier retardé et les avis relatifs à cette future loi se sont multipliés. Il semble alors intéressant de comparer ces rapports et de voir les points sur lesquels les institutions divergent ou convergent sur les questions relatives à la génétique.

La **génétique** est une discipline particulièrement évolutive et ce rapport ne portera que sur ce domaine. Pour donner une définition simple de la génétique il s'agit de l'**étude des caractères héréditaires et de leur transmission**. Plus largement la génétique est centrée autour des gènes et de la molécule d'ADN.

Deux avancées significatives dans ce domaine ouvrent de grandes perspectives thérapeutiques, mais la crainte de dériver vers une forme d'eugénisme reste cependant ancrée au sein de la population. La première progression qui a révolutionné le monde médical repose sur les nouvelles techniques mises en place de **séquencage du génome** (Partie I), mais l'**édition génique**, encore plus récente semble émerger en entraînant avec elle tout un panel de questions, plus délicates les unes que les autres (Partie II).

## Sources principales du Rapport

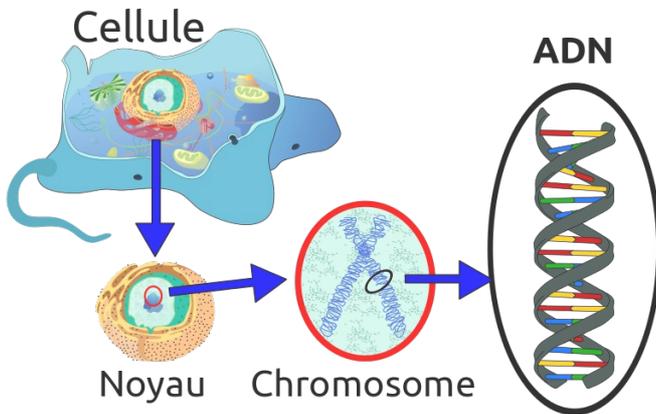
<b>Conseil d'État</b>	Étude « Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? » (Étude adoptée en assemblée générale le 28 juin 2018)
<b>Comité Consultatif National d'Éthique</b>	Avis 129 – Contribution à la révision de la loi de bioéthique États Généraux - Rapport de synthèse (opinions du comité citoyen, Juin 2018)
<b>Agence de la biomédecine</b>	Rapport sur l'application de la loi de bioéthique (Janvier 2018)
<b>Office Parlementaire d'Évaluation de Choix Scientifiques et Technologiques</b>	Rapport sur « l'évaluation de l'application de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

Afin de simplifier un peu, les remarques formulées dans l'avis 129 du Comité Consultatif National d'Éthique et celles qui apparaissent dans son Rapport des États Généraux seront regroupés. Des propositions de l'Académie Nationale de Médecine viendront également compléter certains points abordés.

## Pour commencer...

## ... Quelques rappels

### Qu'est-ce que l'ADN ?



L'Acide désoxyribonucléique (ADN) correspond à l'acide nucléique présent dans chaque cellule et qui contient la presque totalité de l'**information génétique de l'individu**.

Cette molécule très longue se retrouve dans l'ensemble des organismes vivants. La **structure originale en double hélice** de l'ADN a été découverte en **1953** par l'américain James Watson et l'anglais Francis Crick.

*Petite anecdote : Le premier dessin de la structure de l'ADN a été réalisé par la femme de Crick.*

**Le rôle de l'ADN dans le mécanisme de l'hérédité est majeur** puisque, grâce à sa capacité à se dupliquer en deux molécules identiques lors du phénomène de réplication (qui précède la division cellulaire), l'information génétique n'est jamais perdue et peut être transmise aux générations futures.

### En quoi consiste le séquençage du génome ?

Le **génom**e est défini comme l'ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans le noyau de chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Le support matériel du génome est l'ADN, sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN.

Les **nucléotides** sont ce que certains qualifient de maillons de l'ADN et il en existe 4 types. Leur composition peut se diviser en deux parties, le squelette (sucre-phosphate) et la base. Ces bases sont notées respectivement A pour l'adénine, T pour la thymine, G pour la guanine et C pour la cytosine. La séquence, appelé également séquence nucléotidique de l'ADN correspond à la succession de ces bases dont l'enchaînement constitue le **code génétique**

En déterminant cette **séquence nucléotidique** présente dans chaque cellule d'un organisme vivant donné, il est aujourd'hui possible, grâce à de nouvelles technologies très performantes, d'identifier le génome complet de l'Homme, c'est le séquençage. Il a tout de même fallu plus de 30 ans pour parvenir à ce résultat. En effet dans les années 70, les scientifiques se sont consacrés au séquençage du génome de simples bactéries, plus court et moins complexe que le génome humain. Ce n'est qu'en 2003 que le premier séquençage complet de l'ADN humain a pu être réalisé.

Une masse de données génétiques est générée par ces méthodes, qu'il faut analyser grâce à des outils informatiques puissants et qu'il faut par la suite interpréter, tâche complexe, mais pleine de ressources particulièrement importantes aux yeux des biologistes.

Ces techniques de séquençage génétique combinées à l'édition génique, qui se développe de plus en plus, ont certes ouvert de grandes perspectives thérapeutiques, mais sont aussi accompagnées d'une crainte très ancrée dans la population, celle d'une mobilisation de ces techniques au-delà de la thérapie, à des fins eugéniques ou d'augmentation de l'humain.

Les nouvelles techniques de séquençage de l'ADN qui ne cessent de se perfectionner, ainsi que la recherche en matière d'ingénierie génique avec ses aspects à la fois incroyables et inquiétants, ont poussé le corps médical et la société à se poser de nombreuses questions éthiques qui n'avaient pas lieu d'être auparavant.

Une adaptation du cadre juridique actuel est devenue aujourd'hui plus que nécessaire face à ces grandes avancées dans le domaine de la génétique (mais pas seulement car de nombreuses découvertes tendent également à révolutionner le monde médical comme l'intelligence artificielle par exemple).

### **Les examens génétiques ?**

Le premier examen considéré comme test génétique a été réalisé en 1956. Il s'agissait en fait de la simple réalisation d'un caryotype, c'est à dire de l'établissement de la formule chromosomique d'une personne, ce qui a permis par exemple de diagnostiquer des cas de trisomie 21 en 1959 (corrélation entre anomalie chromosomique et anomalie constitutionnelle).

Les informations recueillies lors d'examens génétiques présentent quatre spécificités, elles sont *immuables*, *inaltérables*, *identifiantes* et *rémanentes*.

Leur finalité peut être médicale, de recherche et même judiciaire.

*Lors d'une procédure judiciaire, des analyses génétiques peuvent être légalement réalisées pendant l'exécution d'une mesure d'enquête ou d'instruction.*

Le Conseil Consultatif National d'Éthique a fait une remarque intéressante en affirmant que le test génétique « comporte une entrée dans l'intimité de la personne », et que « peuvent être révélés les fragilités quasiment constitutives innées et non accidentelles, dont l'interprétation pour la représentation de soi-même ainsi que les conséquences pour sa vie présente et future ont une importance majeure ».

### **Est-il possible de modifier cet ADN ?**

Il existe une interdiction fondamentale de créer des embryons transgéniques (art. L 2151-2 CSP), et plus généralement « toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes » est interdite (Art. 16-4 Code Civil).

Ces interdictions n'ont pas été mises en place sans raison, le développement de l'édition génique permet de nos jours d'effectuer des modifications ciblées du génome dans tout type de cellule à l'aide de cis-seaux moléculaires. Oui, il est donc possible de modifier cet ADN.

# PARTIE 1

## LE SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE

**Les techniques de séquençage de l'ADN ont révolutionné la biologie.** La première méthode utilisée, appelée méthode Maxam et Gilbert se limitait à utiliser les propriétés chimiques des nucléotides. La méthode de Sanger aujourd'hui l'a remplacée; elle part de l'idée que, en copiant des brins d'ADN et en surveillant quels nucléotides sont ajoutés, un par un, on trouve la séquence de nucléotides. De nos jours, cette technique de séquençage s'est automatisée afin de la rendre plus efficace, plus rapide et plus accessible financièrement (avec un coût très largement réduit, on peut obtenir un séquençage de son ADN sur internet pour une centaine de dollars ! ). Le séquençage dit de nouvelle génération (ou séquençage « haut débit ») repose sur un changement d'échelle qui soulève de nombreuses questions inédites.

*Pour parvenir à un séquençage complet du génome humain il a fallu 13 années de travail, le travail de 20 000 scientifiques et plus de 3 milliards de dollars.*

*Aujourd'hui, avec seulement 1500 euros il est possible d'analyser l'exome d'un malade. Les capacités du séquençage classique ont été multipliées par un facteur de 50 000.*

*Source : Le séquençage de nouvelle génération - Sacha Schutz*

### I – LES ENJEUX JURIDIQUES ET ÉTHIQUES RELATIFS AU DÉVELOPPEMENT DU SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE

Les techniques de séquençage NGS (Next Generation Sequencing), comme par exemple le séquenceur NGS Illumina HiSeq X, permet de séquencer trois génomes humain pour 1000 dollars chacun, et dans un délai de trois jours.

Le Plan France Médecine Génomique 2025<sup>1</sup> prévoit également la création d'une douzaine de nouvelles plateformes de séquençage génomique à haut débit. L'objectif de ce plan est de « *positionner la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine génomique* ». Ce développement du séquençage à très haut débit est à l'origine de ce qui est communément appelé la « *médecine personnalisée* ».

La médecine génique permet la réalisation d'examens génétiques dans l'objectif de réduire l'incidence de certaines maladies génétiques graves. De plus, ces tests génétiques peuvent ouvrir de nouvelles pistes pour des prises en charge de plus en plus adaptées aux patients.

L'article R-1131-1 du Code de la Santé Publique définit les examens génétiques comme ayant « *pour objet soit de confirmer ou infirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez une personne, soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille, soit enfin d'adapter la prise en charge médicale* ».

Suite à ces évolutions en matière de génétique, une augmentation des demandes de test génétique a été observée et de nouvelles questions sont venues se heurter au cadre juridique actuel.

Il a fallu faire face à des problèmes tels que la banalisation du recours aux tests génétiques, la révélation d'autres anomalies que celles ayant justifiées le recours au test, la protection des données génétiques et bien d'autres dont les conséquences ne sont pas négligeables.

Un réel besoin d'information sur ce que sont ou ne sont pas les examens génétiques s'est affirmé et il semble nécessaire de clarifier leur portée et leurs enjeux.

<sup>1</sup> Le Plan France Médecine Génomique 2025 répond à la demande du Premier ministre Manuel Valls adressée à l'Alliance Aviesan en avril 2015 afin d'examiner la mise en place, et la prospective sur 10 ans, des conditions de l'accès au diagnostic génétique dans notre pays.

## L'interdiction des tests génétiques hors cadre médical

Une prohibition de principe se trouve au sein de l'article 16-10 du Code Civil qui affirme que « *l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique* ».

L'article 226-28-1<sup>2</sup> du Code Pénal dispose également que « *le fait, pour une personne, de solliciter l'examen de ses caractéristiques génétiques ou de celles d'un tiers ou l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques en dehors des conditions prévues par la loi est puni de 3 750 € d'amende* ». La loi du 4 août 2004 relative à la bioéthique est venue confirmer cette interdiction.

S'il semble clair que l'utilisation de tests génétiques hors du cadre médical est interdite, la règle est bien trop souvent contournée. En effet, avec la simplification des techniques de séquençage et la diminution des coûts, le nombre de demandes de tests a explosé. Pour répondre à cette demande, et face à une certaine banalisation du recours aux tests génétiques, les offres se sont multipliées sur Internet et la dématérialisation de l'acte a rendu l'infraction particulièrement difficile à caractériser.

Face à ce problème, deux approches sont envisageables :

- **Maintenir l'interdit**, qui est dans un premier temps symbolique, mais également car les données génétiques sont complexes et délicates à interpréter et que des personnes tierces peuvent se retrouver impliquées.

- **Lever cet interdit**, qui semble ineffectif en pratique et qui vient à l'encontre du principe d'autonomie de la personne, principe fondamental en bioéthique.

Il est vrai que l'accompagnement de la personne souhaitant réaliser un test génétique ne sera pas le même s'il est réalisé dans un cadre médical ou s'il est simplement mis à disposition sur des sites internet (où l'interprétation des données génétiques est dans de nombreux cas laissée entre les mains du patient).

Le **Conseil d'État** envisage les deux scénarios mais affirme que la décision finale ne doit en aucun cas impacter les autres interdits existants. Par exemple, il est hors de question de supprimer l'interdiction faite aux assureurs de demander, et même de prendre en compte, les résultats des caractéristiques génétiques. Cela peut devenir plus difficile à contrôler si l'interdit est levé et qu'une libéralisation de l'accès à l'information se dessine peu à peu.

En ce qui concerne le **Comité Consultatif National d'Éthique**, il a également envisagé la possibilité d'autoriser les examens génétiques hors projet parental, en diagnostiquant des variations génétiques susceptibles d'entraîner des pathologies graves à l'âge adulte. Il propose en premier lieu de mettre en place une étude pilote de recherche opérationnelle, en variant les régions et les tranches d'âge étudiées afin d'évaluer les conséquences de cette extension en termes de santé publique, de coût et de retentissement psychologique. Le Comité Consultatif National d'Éthique souligne cependant la difficulté d'interprétation des résultats et affirme à juste titre qu'un accompagnement par un personnel qualifié est impératif.

L'avis de l'**Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques** (OPECST) rejoint celui du Conseil d'État et va même plus loin puisqu'il recommande de maintenir l'interdit du libre accès aux analyses génétiques pour la population générale. Il considère en effet qu'un encadrement ainsi qu'un contrôle de qualité des tests sont nécessaires et que c'est seulement dans un cadre médical qu'il est possible de les mettre en place de façon effective, tout en veillant à l'établissement de véritables règles de protections des données recueillies.

---

<sup>2</sup> LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 6

## Découvertes incidentes et information du patient

Un des problèmes rencontrés lors de la réalisation d'examens génétiques survient lors de la communication des résultats au patient. Il arrive assez fréquemment que l'utilisation, de plus en plus fréquente, du **séquençage complet** mène à la découverte d'anomalies génétiques autres que celles ayant justifiées la réalisation d'un tel examen. C'est ce qui est qualifié de découvertes incidentes. Selon l'Agence de la Biomédecine, la frontière entre génétique constitutionnelle et génétique somatique est de plus en plus « poreuse ».

En cas d'examen génétique somatique, l'analyse tumorale peut apporter incidemment des informations de nature constitutionnelle. Il faut cependant faire attention à distinguer génétique constitutionnelle et génétique somatique car ce ne sont pas les mêmes conditions de protection et d'information qui s'appliquent.



### *Génétique constitutionnelle vs Génétique somatique*

*Il faut savoir que les dispositions de la loi de bioéthique concernent et encadrent uniquement les examens de génétique constitutionnelle, c'est à dire les tests portant sur les caractéristiques génétiques héréditaires d'une personne.*

*L'objectif de la génétique somatique est tout autre : En Oncologie, un traitement adapté aux caractéristiques de la tumeur est recherché par l'analyse des gènes des cellules tumorales (informations sans aucun caractère héréditaire).*

Dans de telles situations, la question qui se pose est donc de savoir si la totalité des informations recueillies doit être transmise au patient ou si certaines données peuvent rester « secrètes ».

En effet, lorsque qu'il n'existe aucun intérêt scientifique et qu'aucun traitement thérapeutique ne peut être proposé actuellement pour la maladie diagnostiquée, informer le patient de la découverte d'autres anomalies semble plus que discutable, malgré le principe fondamental d'autonomie des personnes. D'autant plus que l'interprétation de ces masses de données est incertaine et que tout repose sur des probabilités, parfois subtilement infimes.

Le **Conseil d'État** propose, en ce qui concerne la transmission d'informations autres que celles initialement recherchées, de procéder au cas par cas et rappelle que le séquençage complet ne doit pas nécessairement conduire à une communication totale des informations recueillies, il faudrait seulement, dans ce type de scénario, transmettre les résultats ayant une valeur informative scientifiquement avérée ainsi qu'un intérêt médical.

Selon le **Comité Consultatif National d'Éthique**, l'idée d'une obligation d'informer le patient de découvertes incidentes sans qu'aucune solution ne puisse être proposée derrière leur paraît dérisoire. Les deux institutions se rejoignent donc sur ce point et aucune modification législative n'est envisagée.

L'**Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques** se contente dans un premier temps de reprendre ce qui a été dit par le Conseil d'État et par le Comité Consultatif National d'Éthique. Elle ajoute qu'il est nécessaire de réexaminer la notion de finalité de l'examen génétique.

L'**Agence de la Biomédecine** effectue, quant à elle, un rappel intéressant sur le droit de ne pas savoir, qui existe dans la loi de bioéthique, et insiste sur le fait que les médecins en possession d'une information relative à une découverte incidente se doivent de respecter ce droit.

Elle est également la seule à faire allusion à la recherche active de telles anomalies génétiques, non liées à l'indication initiale de l'examen, qui est déjà pratiquée aux États-Unis.

## Données génétiques et recherche médicale

Les données génétiques, données personnelles pas comme les autres et potentiellement discriminantes, nécessitent un statut légal particulièrement protecteur.

Suite à des études du département de génétique des populations de l'Institut national d'études démographiques, et après la fameuse « affaire du glaucome familial »<sup>3</sup>, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) s'est rendu compte de la difficulté d'appliquer les principes de protection des données dans des secteurs scientifiques.

Un grand nombre de questions occupaient la CNIL et le Comité Consultatif National d'Éthique, et dès 1991 une réflexion concertée ainsi qu'une procédure de consultation réciproque a été mise en place. Le consentement de la personne concernée soulevait d'importants enjeux éthiques, de même pour le respect d'un droit de ne pas savoir et le droit de refuser toute transmission de ses données génétiques à des chercheurs ou bien l'organisation de l'information des membres de la famille potentiellement concernés.

La loi de bioéthique de 1994 a fait le premier pas en créant un cadre juridique particulier pour les fichiers informatiques ayant pour finalité la recherche médicale. La loi « Informatique et Libertés » est ensuite venue définir un régime juridique ad hoc spécifique aux traitements des données génétiques, même hors cadre de recherche médicale.

Ces données dits sensibles sont protégés en tant que données de santé et une exigence plus stricte d'un **consentement circonstancié** s'impose alors. Mais l'arrivée du Big Data et le développement des techniques de séquençage haut débit a complexifié les choses.

L'INSERM a obtenu l'autorisation de créer des banques d'ADN et d'ARN afin de pouvoir étudier les facteurs de risque et les gènes impliqués dans des maladies cardio-vasculaires. Mais la CNIL a bien précisé que pour tout nouveau projet de recherche utilisant les bases de données génétique, une autorisation était nécessaire et les règles de protection des données personnelles devaient toujours être respectées. Le responsable de l'étude, ayant préalablement recueilli le consentement de la personne concernée, est la seule personne au courant de l'identité du patient et ce dernier peut à tout moment demander le retrait de son prélèvement, ce qui garantit une certaine confidentialité.

Avant le règlement du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données<sup>4</sup>, aucun texte juridique ne mentionnait le terme de données génétiques. Toutefois lorsque ces données faisaient apparaître « *directement ou indirectement les origines raciales ou ethniques* », elles étaient considérées comme relevant de ce régime réglementaire.

Le RGPD a finalement donné une définition des données génétiques en précisant qu'il s'agit de « *données à caractère personnel relatives à des **caractéristiques génétiques héréditaires ou acquises d'une personne physique qui donnent des informations uniques sur la physiologie ou l'état de santé de cette personne et qui résultent notamment d'une analyse d'un échantillon biologique de la personne*** ».

La loi Jardé du 5 mars 2012 permet, toujours dans le cadre de recherche scientifique, la réalisation d'exams génétiques à partir d'éléments du corps d'une personne prélevés à d'autres fins. Mais cette possibilité reste seulement une dérogation et la personne, après avoir été informé du projet de recherche, ne doit pas avoir exprimé d'opposition à une telle procédure.

En revanche, dans quelques cas où la personne ne peut plus être retrouvée, l'obligation d'information ne s'applique plus, sous réserve d'un avis positif d'un Comité de Protection des Personnes.

3 « *La presse et la télévision, rendant compte, en avril 1991, d'une étude de l'Institut national des études démographiques (INED) sur le glaucome hérédofamilial, ont mis en cause la CNIL. Son attitude intransigeante et un cadre législatif inadapté, auraient empêché de prévenir les 37 000 descendants d'une même famille du quinzième siècle risquant demain de devenir aveugles.* » CNIL – 12e rapport d'activité 1991

4 Le règlement n° 2016/679, dit règlement général sur la protection des données (RGPD) du 27 avril 2016

La question qui se pose alors porte sur l'**éventuelle adaptation du régime de consentement** actuel. En France, le consentement doit être éclairé et clair sur les objectifs de l'examen, ainsi que sur les méthodes qui seront utilisées. Le patient doit être suffisamment informé et doit donner son accord à l'écrit de façon explicite. En cas d'évolution des finalités ou des méthodes du projet de recherche, l'individu devra être réinterrogé.

Dans le domaine des examens génétiques, les conditions actuelles relatives au consentement sont particulièrement **restrictives**.

Cependant, il peut arriver que des données génétiques collectées pour un objectif privé se révèlent cruciales pour découvrir les causes d'une autre maladie que celle recherchée initialement.

Sur ce point, le **Comité Consultatif National d'Éthique** a proposé d'assouplir un peu ces conditions en proposant par exemple au patient la rédaction de consentements éclairés élargis ciblant un ensemble de projet de recherche. Et pour s'assurer de la sécurité des données ainsi que de l'évaluation et suivi des projets, des instances spécialisées seraient instaurées. Un encadrement très strict est recommandé et il souligne l'importance de respecter le principe de non-discrimination (sur la base du génome d'une personne), fondé sur la loi du 4 mars 2002 qui interdit d'utiliser les résultats génétiques dans des domaines comme celui du contrat d'assurance, ou du contrat de travail.

Le **Conseil d'État** rappelle toutefois que le génome d'une personne « *enregistre une partie de l'empreinte génétique de ses parents et de sa fratrie* »<sup>5</sup>, et qu'il ne serait pas envisageable d'élargir le consentement pour l'utilisation des données génétiques dans le cadre d'un projet de recherche aux autres membres de la lignée génétique.

L'**Agence de la Biomédecine** consacre toute une partie à la question de la gestion, de l'utilisation et du stockage des données génétiques. En effet rien n'est précisé dans la loi de bioéthique, ni même dans la loi relative à la biologie médicale. Des précisions et un encadrement semblent donc à envisager sur ce point. Elle met aussi en relief les conséquences que l'informatisation des dossiers médicaux peut entraîner, comme des risques en matière de sécurisation des données, mais aussi des possibilités de mise en commun des résultats.

Un autre sujet attise les discussions, l'**anonymisation des données génétique**. L'anonymisation consiste à « supprimer dans un ensemble de données tout lien susceptible de permettre l'identification de la personne concernée ». De cette manière, les données génétiques pourrait être utilisés sans impliquer les personnes directement. Le problème lorsqu'il s'agit de données génétiques, c'est qu'il est possible en recoupant plusieurs informations de parvenir à identifier un individu, et selon un avis du G29 de 2014<sup>6</sup>, l'opération d'anonymisation doit à tout prix être irréversible, et la suppression des éléments directement identifiants tels que le nom ou un identifiant personnel n'est pas suffisant. C'est pourquoi le RGPD ne mentionne pas cette idée d'anonymisation mais utilise un le terme novateur de « pseudonymisation » où l'idée serait de rendre l'identification de la personne possible uniquement à l'aide d'information complémentaires.

Pour l'**Académie nationale de la médecine** il semble plus que nécessaire de changer la législation applicable aux grands projets de recherche dans le domaine de la médecine personnalisée.

---

5 Les données génétiques, point CNIL

6 G29 – Avis 05/2014 du 10 avril 2014 sur les techniques d'anonymisation

## Information de la parentèle

En lien avec ce recueil des données génétiques, il convient d'étudier la question de l'information de la parentèle d'une personne réalisant un examen génétique.

Il existe actuellement un **système obligatoire d'information des membres de la famille**. Ce système ne s'applique que lorsqu'il s'agit d'une **anomalie grave** qui peut faire l'**objet de mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins**.

La loi du 7 juillet 2011 met ainsi en place une obligation d'informer les patients des risques qu'un silence ferait courir aux membres de la famille potentiellement concernés si une telle anomalie est diagnostiquée.

Selon l'article L 1131-1-2 du Code de la Santé Publique, le patient est tenu d'informer sa famille soit directement soit par l'intermédiaire d'un document « *rédigé de manière loyale, claire, et appropriée* » ou par l'intermédiaire du médecin prescripteur.

En ce qui concerne la notion d'anomalie grave, dans un arrêté du 8 décembre 2014 est considéré comme grave un risque de décès ou d'handicap sévère (avec une impossibilité d'autonomie à l'âge adulte). Il a également été précisé dans cet arrêté que cette obligation d'informer la famille ne s'applique pas dans les cas où il n'existe aucune action médicale pouvant être réalisée afin d'éviter, de retarder ou de diminuer la maladie.

L'organisation d'un tel système a même été élargi aux enfants nés d'un don de gamètes ou d'embryons d'une personne qui va réaliser un test génétique.

Sur ce point, l'**Agence de la Biomédecine** a souligné dans son rapport une multiplication des situations où l'établissement de la liste précise des personnes potentiellement concernées ainsi que le recueil de l'ensemble des coordonnées s'avérait particulièrement difficiles pour les médecins. En effet, les modalités de transmission de la maladie ne sont pas toujours connues et retrouver chaque membre de la famille peut prendre énormément de temps.

Cependant rien n'est concrètement proposé pour remédier à ce problème.

## Statut des conseillers en génétique

Le terme de « *profession de Conseillers en génétique* » est apparu pour la première fois en 2004 dans l'article L 1132-1 du Code de la Santé publique. Un conseiller en génétique est chargé de délivrer des informations aux personnes susceptibles de faire l'objet ou ayant fait l'objet d'un test. La prise en charge médico-sociale et psychologique est également assurée par le conseiller. Ses compétences ont ensuite été détaillées par un décret, trois ans plus tard, et il a fallu attendre 2008 pour qu'une disposition concernant leur autorisation à exercer voit le jour.

Cependant, malgré une forte augmentation des besoins de consultation en génétique, il n'existe aucun statut propre à la fonction de conseiller en génétique. L'article R 1132-5 du Code de la santé publique rappelle que le « *conseiller en génétique exerce sur prescription médicale sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci* ».

Un **élargissement du rôle du conseiller en génétique**, par l'attribution de nouvelles tâches par exemple, est souhaité par de nombreuses personnes :

Le **Conseil d'État** propose de son côté de permettre à ces conseillers en génétique de réaliser des enquêtes familiales dans le cadre du conseil génétique.

En ce qui concerne le **Comité Consultatif National d'Éthique**, une modification législative permettant aux conseillers en génétique de pouvoir prescrire certains examens génétiques est envisagée.

Les conditions relatives au lieu de réalisation des examens génétiques sont déjà particulièrement strictes puisqu'il faut que ce soit un laboratoire de biologie médicale autorisé, que le test soit effectué par un praticien agréé mais également que les résultats soient communiqués par le médecin prescripteur.<sup>7</sup>

Agrandir le champ d'action du conseiller en génétique pourrait être une réponse efficace face à la croissance de la demande d'examens génétiques observée.

## II- LES ENJEUX JURIDIQUES ET ÉTHIQUES RELATIFS À LA RÉALISATION DE CERTAINS TESTS GÉNÉTIQUES

### Les dépistages

Il existe de nombreux types de dépistages utilisant le séquençage génétique. Ces différents examens génétiques ne sont pas réalisés au même moment dans la vie d'une personne. Les diagnostics anténataux forment la majorité de ces examens génétiques.

#### 1- Le diagnostic génétique pré-conceptionnel

Actuellement, un tel examen n'est possible que lorsqu'il est prescrit dans le cadre d'un conseil génétique auprès des familles dans lesquelles un cas de maladie héréditaire monogénique (grave et incurable) a été observé. Une pathologie particulière a affecté une famille et l'examen se cantonne à la **recherche de mutations dans le gène concerné par la maladie**.

En France, le diagnostic génétique pré-conceptionnel généralisé et élargi à d'autres maladies génétiques fréquentes, n'est pas autorisé. Pourtant dans certains pays comme l'Italie, la Grèce ou le Royaume Uni, de tels examens sont pratiqués légalement.

Autoriser les couples qui envisagent d'avoir un enfant d'effectuer des tests génétiques (qui seraient alors préventifs) est la question qui se pose aujourd'hui. Un grand nombre de professionnels sont favorables à la possibilité de réaliser des examens génétiques pré-conceptionnels dans une population en bonne santé, pour des mutations génétiques à l'origine de maladies graves (lorsqu'il existe des mesures de prévention ou de soins).

Pour le **Conseil d'État**, ce sujet semble très important car une grande partie dans son étude de juin 2018 lui est dédié. Il ne relève aucun obstacle constitutionnel ou conventionnel à l'autorisation des diagnostics pré-conceptionnels de manière généralisée. Toutefois, des questions éthiques sont abordées et des conditions à l'autorisation de tels tests sont ajoutées.

En premier lieu, la réalisation d'un diagnostic pré-conceptionnel devra être effectuée sur une base volontaire et en aucun cas obligatoire, car, contrairement à l'obligation de vaccination<sup>8</sup>, il n'y a pas de quelconque mise en péril de la santé collective qui justifierait une telle atteinte au droit au respect de la vie privée et à la liberté personnelle.

<sup>7</sup> Loi n°2013-442 du 30 mai 2013 relative à la réforme de la biologie médicale

<sup>8</sup> Obligation de vaccination jugée conforme à la Constitution par le Conseil Constitutionnel le 20 mars 2015

De plus, aucune conséquence sur la prise en charge de la grossesse ou de la maladie de l'enfant à naître ne devra découler de cette possibilité de faire un diagnostic pré-conceptionnel (les remboursements par l'assurance maladie ne dépendant pas du comportement de la personne assurée). Ensuite, il serait judicieux de réserver la réalisation de ces examens à certaines catégories de population qui seraient exposées à une maladie génétique en particulier. Pour terminer, le Conseil d'État rappelle l'importance d'éviter les inégalités sur la question des remboursements par l'assurance maladie et la nécessité de déterminer les maladies génétiques qui seront ciblées par ces examens afin de ne pas tomber dans une démarche empiriste.

Pour le **Comité Consultatif National d'Éthique**, le diagnostic pré-conceptionnel devrait être proposé à toute personne en âge de procréer. Une évolution par rapport à son avis rendu en 2009<sup>9</sup> est observable puisqu'une limite à la généralisation rapide de ces examens génétiques avait été soulignée. Bien entendu, de tels tests seraient proposés seulement aux personnes qui en feraient la demande et une proposition de médiation avec un médecin ou un conseiller en génétique serait systématique, l'information et le consentement restant des éléments clés des examens génétiques. Le Comité Consultatif National d'Éthique a également soumis l'idée d'une labellisation par des institutions ad hoc comme l'Agence de la Biomédecine ou la Haute Autorité de Santé.

Afin de rester dans une approche pré-conceptionnelle et non d'étude génétique, il est donc conseillé de restreindre la liste des maladies que ce type d'examen peut concerner (maladies monogéniques graves sans exclure la possibilité de recherche de mutation d'autres gènes).

Le Comité Consultatif National d'Éthique rejoint le Conseil d'État sur le point relatif à la prise en charge par l'assurance maladie, et utilise un concept interpellateur, celui de « *droit à l'enfant sain* ».

Une divergence d'opinion s'observe au niveau de l'**Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques** qui n'est pas favorable à la mise en place d'un tel diagnostic pour le moment. Selon lui, des questions restent encore sans réponse, comme le nombre de gènes qui sera étudié (uniquement ceux responsables des maladies génétiques les plus fréquentes ou bien la totalité des gènes connus dont la démonstration de mutation pathogène a déjà été réalisée ?) ou comme des questions sur la prise en charge financière ou sur les conditions de réalisation.

## 2 – Le diagnostic préimplantatoire (DPI)

En cas de procédure de fécondation in vitro (FIV), il existe la possibilité de réaliser un diagnostic préimplantatoire, qui doit être motivé par l'existence possible d'une maladie héréditaire. Ce genre d'examen est autorisé depuis 1994<sup>10</sup> pour des couples présentant une forte probabilité de donner naissance à un enfant avec une pathologie héréditaire grave et incurable. Dans une autre hypothèse où le couple a déjà donné naissance à un enfant atteint d'une telle maladie, il est également possible pour ce couple d'avoir recours à un diagnostic préimplantatoire après une FIV. Des **cellules sont prélevées in vitro sur l'embryon afin d'être analysées et de permettre l'implantation d'un embryon exempt de la maladie.**

L'article L 2131-4 du Code de la Santé Publique impose un examen limité au seul gène dont l'altération a justifié la réalisation du diagnostic préimplantatoire.

**Deux questions** relatives à ce type de dépistage se posent aujourd'hui :

En premier lieu, une volonté d'**étendre la recherche d'aneuploïdies au DPI** semble se dégager de plus en plus. En effet, certains professionnels de santé affirment qu'en autorisant cette pratique, il

9 Avis n°107 du Comité Consultatif National d'Éthique

10 Loi du 29 juillet 1994

serait possible de réduire le nombre de fausses couches, d'anomalies de développement embryonnaire ainsi que le nombre d'échecs d'implantations utérines qui restent trop fréquents.

Le **Conseil d'État** insiste sur les difficultés d'une telle extension. Selon lui, en autorisant la recherche d'aneuploïdies lors de DPI, la finalité originelle de ce dernier serait biaisée. En effet le 15 octobre 2009, le Comité Consultatif National d'Éthique avait affirmé que le DPI était un moyen de « *permettre à des couples d'avoir un enfant alors que leur passé familial ou le handicap sévère d'un premier-né les aurait conduits à y renoncer au regard du risque élevé de lui transmettre une maladie grave héréditaire* ».

De plus, le fait de n'autoriser la recherche d'aneuploïdies que pour les DPI et non pour l'ensemble des couples ayant recours à une FIV, peut se révéler problématique.

Lors d'une décision de la Cour Européenne des Droits de l'Homme en 2012<sup>11</sup>, l'Italie avait été condamné car l'accès au DPI était absolument interdit. Mais, pour le Conseil d'État, ce précédent ne devrait pas impacter le système français actuel qui maintient une certaine logique, même si le DPI n'est pas étendu à la recherche d'aneuploïdies.

Son avis final est de conduire dans un premier temps une étude biomédicale, complétée par une étude médico-économique.

Du côté du **Comité Consultatif National d'Éthique**, l'extension du DPI à la recherche d'aneuploïdies reste à discuter, qu'il s'agisse des couples ayant recours au DPI ou certains couples infertiles. Il faudrait préciser d'avantage la population ciblée, les techniques utilisées ainsi que les types d'anomalies chromosomiques et génétiques concernées.

L'**Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques** est favorable à l'élargissement du DPI au DPI-A (avec recherche d'aneuploïdies). Cependant, son opinion converge avec celui du Conseil d'état sur le besoin de procéder à une étude biomédicale avant toute modification législative.

La **seconde question** concerne une pratique autorisée depuis 2004, le **DPI couplé au typage HLA** (DPI-HLA). Cette loi de 2004<sup>12</sup>, à titre expérimental, permet aux couples de concevoir « *un enfant indemne de la maladie génétique familiale qui a atteint son aîné(e) et est susceptible de soigner cet aîné(e) malade de façon définitive grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical ou, plus tard, de la moelle osseuse* »<sup>13</sup>.

Au cours des années, les inconvénients de cette pratique se sont révélés trop contraignants. En effet, un engagement très important du personnel médical, de lourds surcoûts ainsi que des résultats mitigés ont conduit à un très faible nombre de recours au DPI-HLA. De plus, l'article L 2141-3 interdit à un couple de recourir à une seconde stimulation ovarienne lorsqu'il présente des embryons « sains », et même si ces derniers ne sont pas HLA-compatibles. Cette condition restrictive a été ajoutée afin d'éviter une instrumentalisation de l'enfant à des fins thérapeutiques. Dans un de ses avis, le Comité Consultatif National d'Éthique avait affirmé qu'en cas de refus du couple d'implantation d'un embryon sain mais non HLA-compatibles, « *l'enfant à venir n'était pas d'abord voulu pour lui-même mais pour l'autre* ». Il est communément fait référence aux « *bébés médicaments* ».

Deux scénarios sont possibles selon le **Conseil d'État**. La condition posée par l'article L 2141-3 qui interdit toute « *seconde chance* » pourrait être supprimée, au risque que l'enfant soit appréhendé uniquement pour son utilité thérapeutique (pour soigner son aîné). Dans ce cas, il pourrait cependant y avoir une augmentation des chances de succès de DPI et une augmentation du nombre de couples y recourant.

L'autre scénario serait d'abroger cette pratique, en raison de sa très faible utilisation.

11 CEDH Costa et Pavan c/ Italie 28 août 2012

12 loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (donne compétence à l'Agence de la biomédecine pour délivrer les autorisations d'extension du diagnostic préimplantatoire dans un but thérapeutique à titre expérimental (L. 2131-4-1 du Code de la santé publique)).

13 <https://www.agence-biomedecine.fr/Extension-du-DPI-DPI-HLA,179>

En conclusion, le Conseil d'État propose de ne rien modifier tant que les alternatives émergentes ne sont pas complètement stabilisées.

Si le Conseil Consultatif National d'Éthique ne fait aucune remarque spécifique sur le DPI-HLA, **l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques** se positionne en opposition au maintien de la loi du DPI-HLA, et relève que cette pratique a disparu en France depuis 2014 déjà<sup>14</sup>.

L'**Agence de la Biomédecine**, même si elle ne prend pas parti de façon explicite, semble du même avis et note que la probabilité de réussite d'une telle pratique est trop faible actuellement (probabilité estimée à 1 chance sur 16).

### 3 – Le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic prénatal non invasif (DPNI)

À l'inverse du DPI qui se réalise *in vitro*, le diagnostic prénatal consiste à la **recherche, pendant la grossesse (in utero), d'anomalies embryonnaires ou fœtales d'une particulière gravité**, par l'utilisation des techniques d'imagerie médicale ou par la réalisation d'examen biologiques.

L'article L 2131-1 du Code de la Santé Publique limite ce type d'examen à des pathologies graves et incurables au moment où le diagnostic est réalisé.

Selon le **Comité Consultatif National d'Éthique**, la définition du DPN est trop restrictive et devrait s'accorder davantage avec les nouvelles pratiques et possibilités thérapeutiques. Il propose comme alternative de définir le terme de DPN par les « *pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale ayant pour but d'assurer au mieux, in utero, chez l'embryon ou le fœtus, le dépistage, le diagnostic, l'évaluation pronostique et, si possible, le traitement des pathologies ou des malformations survenant pendant la grossesse* ». De cette façon, la possibilité d'IVG ne semble pas être l'unique objectif du DPN mais une prise en charge de l'enfant est également envisagée.

L'Agence délivre les autorisations aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), après avis de son conseil d'orientation.

Mais contrairement aux autres explorations prénatales, en termes d'encadrement et d'évaluation, l'utilisation de l'échographie obstétricale et fœtale lors de DPN, n'entre pas dans le champ de compétences de l'**Agence de la Biomédecine**, qui se contente de détailler la réglementation actuelle relative à ce type de pratique.

Ces genres de dépistages ne sont pas ou plus ceux qui préoccupent actuellement les professionnels de santé. Depuis 2011, de nouvelles techniques permettent de réaliser des diagnostics prénataux non invasifs (DPNI), et il est de nos jours possible, en analysant l'ADN fœtal libre qui circule dans le sang maternel, de dépister des maladies génétiques (dont des aneuploïdies, ce qui n'était pas possible avec les premiers tests non invasifs qui existent depuis 1990).

En 2017, un décret<sup>15</sup> a autorisé le DPNI pour dépister **la trisomie 21** (trisomie 18 et 13 également un peu plus tard) car la fiabilité du test s'était améliorée. Il faut toutefois noter que ce test n'était pas considéré comme un test diagnostic, avant que ce décret l'ajoute à la liste des examens de diagnostic prénatal, en raison d'un grand nombre de faux positifs. Il reste réservé aux femmes dont la probabilité d'attendre un enfant trisomique est comprise entre 1/51 et 1/1000.

Ces nouveaux examens précoces permettent d'éviter des amniocentèses, responsables de nombreuses fausses couches et peuvent même apporter des informations supplémentaires importantes.

---

14 « L'hôpital Antoine Béchère, le seul à avoir pratiqué le DPI associé au typage HLA en France a cessé depuis 2014 cette activité longue et lourde, tant pour les couples que pour l'équipe médicale » - Agence de la biomédecine, Rapport sur l'application de la loi de bioéthique (janvier 2018)

15 Décret n°2017-808 du 5 mai 2017

Si ce type de dépistage semble plus efficace et moins dangereux, certains problèmes restent à résoudre. Tout d'abord, les patients considérés comme « à risque » doivent finalement procéder à un diagnostic de confirmation invasif. Certains craignent également une « *banalisation et une institutionnalisation du choix de ne pas faire naître un enfant malade ou handicapé* »<sup>16</sup>.

Et enfin, la question de proposer ou non ce genre de tests à l'ensemble des femmes, et non uniquement à celles à risque soulève des problèmes organisationnels et économiques.

Le dépistage d'anomalies des chromosomes sexuels a généré trop de faux positifs et n'est donc pas proposé actuellement.

Le **Conseil d'État** recommande de ne pas revenir sur le cadre juridique applicable au dépistage des maladies néonatales qui auraient une finalité de « prévention secondaire ». De plus l'innocuité de la technique ne doit pas, selon lui, avoir de conséquences sur l'étendue des pathologies recherchées par le DPNI.

Le **Comité Consultatif National d'Éthique** est favorable à un développement des approches de cette technique et propose de continuer des recherches permettant d'élargir la validité des résultats à un nombre supplémentaire d'anomalies. La liberté de choix des parents est mise en avant ainsi que la nécessité d'éclairer au maximum leur décision, car une diminution du nombre d'enfants trisomiques est à prévoir en cas de généralisation du DPNI.

Cependant, une plus grande attention doit être portée sur une éventuelle extension du DPNI afin d'analyser d'autres gènes de prédisposition ou même la totalité du génome du fœtus.

Selon l'**Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques**, le Conseil Consultatif National d'Éthique recommande même d'autoriser ce dépistage pour les seules maladies d'une particulière gravité.

#### 4 – Le dépistage néonatal

Ce dépistage biochimique concerne les **nourrissons**, qui vont faire l'objet de toute une série de tests, quelques jours après leur naissance, afin de **détecter et de pouvoir traiter au mieux une des cinq maladies** visées par ce genre d'examen et qui ne sont malheureusement pas visibles d'un point de vue clinique pendant la période néonatale. Il est ainsi possible d'éviter un grand nombre de troubles physiques et mentaux, parfois même de décès.

Une demande de plus en plus forte se démarque en France pour que de nouvelles pathologies, comme les déficits immunitaires, soient recherchées lors de ces dépistages néonataux.

Cet élargissement du dépistage néonatal n'est cependant pas encore réellement envisagé et le **Comité Consultatif National d'Éthique** est un des seuls à en parler. Il serait favorable à une telle initiative dans le but d'améliorer la prise en charge de l'enfant. Mais le problème réside dans l'étude génétique, requise dans ces dépistages, qui permet de distinguer les patients homozygotes des porteurs hétérozygotes sains. Lorsque les parents ne veulent pas savoir pour eux même tout peut devenir très compliqué, c'est pourquoi cette idée d'extension du dépistage néonatal est actuellement « évité » par la plupart des organismes et institutions français.

#### 4 – Le dépistage post mortem

En l'état actuel des choses, en France, les analyses sur l'ADN d'une personne décédée ne sont pas autorisées. Pourtant ces tests peuvent s'avérer essentiels pour diagnostiquer et améliorer la prise en charge médicale de la famille. Des propositions de mise en place d'examens génétiques à des fins de diagnostic sur des personnes décédées ont peu à peu émergé.

---

16 Étude du Conseil d'État sur la révision de la loi bioéthique (juin 2018)

L'**Agence de la biomédecine** considère qu'un tel diagnostic post mortem pourrait être envisagé mais uniquement en cas d'existence de consentement de la personne avant sa mort.

Le **Sénat** a également fait une proposition de loi permettant des diagnostics post mortem à la demande d'un membre de la famille potentiellement concerné, par exemple pour des maladies cardiaques génétiques. Il rejoint toutefois l'avis de l'Agence de la Biomédecine sur la condition primordiale qu'il n'existe aucune opposition antérieure à cela de la part de la personne décédée.

Le **Conseil d'État** est resté silencieux, dans son étude sur la révision de la loi de bioéthique, sur les conséquences et les questions éthiques soulevées par une telle éventualité.

En revanche, le **Comité Consultatif National d'Éthique** est allé plus loin en proposant la modification de deux articles. L'article L 1131-1-2 du Code de la Santé publique qui présente l'ensemble des conditions relatives au consentement nécessaire à la réalisation de tout examen génétique et l'article L1131-2 qui rappelle quant à lui qu'« *un arrêté [...], définit les règles de bonnes pratiques applicables à la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales [...]* ». L'idée serait d'utiliser le même principe qui est utilisé pour les dons d'organes, le principe de consentement présumé, qui est certes très délicat, mais qui pourrait venir à l'appui de l'intérêt de la famille (uniquement sur la demande d'un de ses membres).

La question qui se pose alors est de savoir si les examens peuvent être réalisés uniquement à partir d'éléments préservés du vivant de la personne, ou si des autopsies pourraient être envisagée.

L'**Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques** approuve la proposition de loi du Sénat mais se pose la même question que le Comité Consultatif National d'Éthique en ce qui concerne la source cellulaire qui sera utilisée en cas d'analyses génétiques post mortem.

## PARTIE 2 L'ÉDITION GÉNIQUE

### I- PRÉSENTATION DES TECHNIQUES DE MODIFICATION DE L'ADN

#### Définition de l'édition génique

Le Conseil d'État a défini l'édition génique, aussi appelée ingénierie génomique, comme étant « **les technologies permettant de modifier, réduire ou augmenter l'expression d'un ou plusieurs gènes** ». Avec ces nouvelles techniques, il est maintenant possible de modifier une séquence d'ADN de façon ciblée, donc d'inactiver certains gènes (qui peuvent être à l'origine de certaines maladies) mais aussi d'amplifier si nécessaire l'expression d'autres gènes.

Depuis les années 80 il est possible d'effectuer certaines modifications génétiques, cependant l'efficacité et la spécificité de ces outils ne cesse de se développer.

L'édition génique utilise des nucléases<sup>17</sup> modifiés qui sont surnommés « **ciseaux moléculaires** ». Dans un premier temps, l'ADN est coupé, à un endroit prédéfini, par les nucléases, puis un système de réparation naturel de l'ADN appelé NHEJ (Non-Homologous End-Joining) entre en jeu et permet de recoller les deux extrémités libres formées par la coupure.

Il existe également un moyen de modifier la séquence d'ADN en délivrant un brin d'ADN, en complément des nucléases, présentant la séquence visée et possédant des extrémités homologues à celles du site de coupure. C'est alors un système cellulaire de réparation différent du NHEJ qui intervient et qui rend possible l'incorporation et l'insertion définitive dans le gène de la séquence d'ADN voulue (recombinaison analogue).

Il existe quatre types de ciseaux moléculaires utilisés par les scientifiques en matière d'ingénierie génomique.

La première catégorie regroupe les **méganucléases**, qui peuvent cibler un site en particulier, mais dont le répertoire naturel est particulièrement limité ce qui en restreint fortement l'utilisation.

Il existe ensuite les **nucléases à doigts de zinc**, qui agissent toujours à deux, mais leur construction et leur assemblage sont extrêmement complexes et ils sont donc peu utilisés.

Les **TALENs** (Transcription Activator Like-Effectors) sont également utilisés par paires et sont beaucoup plus faciles à produire que les nucléases à doigts de zinc. De plus leur efficacité est largement démontrée. La dernière catégorie concerne la **technique CRISPR-Cas9**.

#### Un tournant pour l'ingénierie génomique : la technique CRISPR-Cas9

En 2012 est apparue une nouvelle technique d'édition génique qui a révolutionné le monde de la recherche, **CRISPR-Cas9** (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Il s'agit de la combinaison d'un ARN guide et d'une nucléase Cas qui va se charger de couper l'ADN à un endroit ciblé. Cette technique est utilisée en recherche dans des domaines allant de la médecine à l'environ-

---

<sup>17</sup> Enzyme capable de couper des acides nucléiques au niveau des liaisons phosphodiester.

nement, en passant par l'agroalimentaire. Elle est plus rapide, plus fiable, plus précise et moins coûteuse. Seulement 6 ans après la création de cette technique, environ 9 350 études utilisant CRISPR-Cas9 ont été publiées. S'il est clair que la possibilité d'introduire un gène sain ou de corriger une mutation dans les cellules d'un patient ouvre la porte à de nombreuses idées de thérapies géniques, les craintes soulevées par l'ingénierie génomique restent un obstacle important à l'évolution potentielle du cadre juridique français.

Quelques essais cliniques ont vu le jour, pour des maladies comme l'hémophilie B, les maladies lysosomales, le VIH, la dysplasie utérine, et même dans le domaine de la cancérologie, comme par exemple pour tenter d'armer les lymphocytes T contre leur propre tumeur, ou pour essayer d'éliminer un frein à l'activation des cellules immunitaires (lymphome B).

Cependant, une grande question agite l'ensemble du monde médical lorsqu'il est question d'appliquer l'édition génique à des cellules germinales ou à des embryons, modification qui sera par la suite transmissible à la descendance.

C'est ici qu'il faut distinguer, comme le rappelle le Conseil d'état, les **modifications génétiques dans le cadre d'un projet de recherche** et les **modifications impliquant une variation du patrimoine génétique chez la descendance dans un but thérapeutique**.

## II- LES ENJEUX RENCONTRÉS LORS DES ESSAIS CLINIQUES UTILISANT LES TECHNIQUES D'INGÉNIERIE GÉNOMIQUE

### L'édition génique dans le cadre d'un projet de recherche

L'édition génique sur des cellules somatiques ne pose aucun problème éthique et elle est autorisée par le cadre juridique actuel. En revanche, lorsqu'il est question de recherche sur des **cellules germinales** ou sur des **embryons**, l'utilisation de ces techniques d'ingénierie génomique est fortement controversée, car les **modifications réalisées deviennent potentiellement transmissibles à la descendance**.

Même en envisageant l'édition du génome sans aucune finalité de gestation, donc uniquement dans le cadre de projets de recherche, les questions éthiques restent nombreuses et épineuses.

La loi de 2011 pose plusieurs interdits fondamentaux, et l'**article L 2151-2 du Code de la santé publique** affirme que la **création d'embryons transgéniques est interdite**.

Même si la recherche relative à l'édition génique appliquée aux embryons semblent donc être prohibée en France (ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays<sup>18</sup>), cette interdiction reste beaucoup trop silencieuse sur de nombreux points. Le terme d'embryon transgénique figurant dans l'article, est défini d'un point de vue scientifique comme un embryon dans le génome duquel une ou plusieurs séquences d'ADN (n'appartenant pas à l'embryon) ont été ajoutées.

Cette approche particulière de l'interdiction rend alors tout à fait légal l'application de l'édition génique à la recherche sur l'embryon lorsqu'il s'agit de supprimer ou de rendre inactif un fragment du génome. Ce n'est que l'ajout ou le remplacement d'une nouvelle séquence d'ADN qui ne sont pas autorisés.

Avec l'évolution des technologies dans ce domaine, CRISPR-Cas9 est déjà utilisé pour modifier le génome de cellules souches embryonnaires et des cellules souches pluripotentes reprogrammées (iPS), mais toujours à des fins de recherche et sans impliquer directement l'embryon.

---

18 Parmi les pays autorisant la recherche relative à l'édition génique appliquée aux embryons on retrouve par exemple la Chine, le Royaume-Uni, la Suède et les États-Unis.

#### Cellule souche pluripotente :

*Cellule capable de se différencier dans tous les tissus de l'organisme. Les seules cellules pluripotentes existant physiologiquement et de façon transitoire dans l'organisme sont les cellules souches embryonnaires au stade d'embryon précoce. Il n'existe pas de telles cellules dans l'organisme adulte, ni dans le sang du cordon.*

#### Cellule souche embryonnaire :

*Cellule souche pluripotente issue de la masse cellulaire interne d'un embryon préimplantatoire 5 à 6 jours après la fécondation.*

*Le prélèvement de la masse cellulaire interne dans le but de mettre en culture les cellules requiert de détruite l'embryon.*

#### Cellules souches reprogrammées (iPS) :

*Cellules avec des propriétés proches de celles des cellules souches embryonnaires, obtenues par la reprogrammation artificielle de cellules adultes différenciées, qui, au terme de cette manipulation, deviennent pluripotentes.*

Certains pays, sans se poser autant de questions, se sont lancés dans l'application de l'édition du génome d'embryons à des fins de recherche.

En 2016, une organisation britannique, HFEA<sup>19</sup> a autorisé une recherche étudiant le développement d'embryons dont un gène de pluripotence avait été inactivé, et l'Institut Karolinska situé en Suède à quant à lui autorisé un protocole utilisant CRISPR-Cas9 chez l'embryon humain sans aucune précision sur l'objectif de cette étude.

Comme le fait remarquer à juste titre le **Comité Consultatif National d'Éthique**, des précisions sont nécessaires. La loi actuelle ne permet pas de savoir de façon certaine si toute modification du génome d'un embryon est interdite, ou si certaines manipulations sont autorisées (dans quelles conditions et avec quelles limites). Une clarification des termes devrait être réalisée.

De plus la distinction entre l'utilisation de l'édition génique sur des cellules germinales et la modification génétique d'embryons n'est pas toujours très explicite.

Le **Conseil d'État** prend en compte les deux scénarios envisageables, lever ou maintenir l'interdiction des recherches en matière génique sur les embryons. Il précise toutefois que si l'autorisation de ce type de recherche est décidée, cela concernerait alors uniquement les embryons surnuméraires et toute finalité de gestation resterait, de façon catégorique, exclue.

Le problème repose d'avantage dans l'hypothèse ou la recherche utilisant l'édition génique pourrait impliquer des embryons destinés à faire naître des enfants.

### **L'édition génique impliquant une variation du patrimoine génétique chez la descendance dans un but thérapeutique :**

Suite à l'annonce, le 26 novembre 2018, de la naissance en Chine de deux jumelles dont l'ADN aurait été modifié afin les rendre résistantes au virus du sida (leur père étant séropositif), l'ensemble de la communauté scientifique s'est indigné face à une telle expérimentation. Le chercheur chinois He Jiankui affirme avoir utilisé la technique Crispr-Cas9 dans le but de désactiver un gène ciblé, mais suite à de nouveaux éléments relatifs au rôle de ce gène, les éventuelles conséquences sur le développement des deux petites filles sont encore extrêmement préoccupantes.

La France a ratifié la Convention Oviedo qui affirme dans son article 13 qu' « *une intervention ayant pour but de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance* ».

---

19 Human Fertilisation and Embryology Authority (créée en 1991)

De plus l'article 16-4 du Code Civil précise que « *sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance d'une personne* ».

Ces dispositions législatives ne posent donc aucun obstacle à l'utilisation de l'édition génique dans le cadre de la recherche sur l'embryon, en revanche l'interdiction est catégorique pour la réalisation de modifications génétiques à des fins de gestation, même dans un but thérapeutique.

L'ensemble des institutions et des organisations se rejoignent sur la nécessité de maintenir l'interdiction de la modification du génome de cellules germinales ou d'embryons conduisant à la naissance d'un enfant.

Selon l'**Académie de médecine française**, suivie par le **Comité d'Éthique de l'INSERM** et l'**Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques**, il est important de maintenir l'interdiction de toute modification du génome nucléaire à visée reproductive dans l'espèce humaine.

Les **garanties de sécurité et d'efficacité sont loin d'être suffisantes**. Des **risques** ont été révélés lors des essais conduits par des équipes chinoises et américaines au cours desquels la technique CRISPR-Cas9 a été testé chez l'embryon humain dans le but de corriger une mutation conférant la bêta-thalassémie (ou une autre mutation associée à une pathologie cardiaque grave). Les chercheurs se sont rendu compte que le pourcentage d'embryons modifiés était faible et qu'il existait un risque assez fort de mosaïcisme (c'est à dire une situation où les cellules d'un même embryon ne possèdent pas toute le même patrimoine génétique).

Aux États-Unis, dans un rapport de février 2017 publié par l'**Académie des sciences**, il été affirmé que « *les essais cliniques utilisant des techniques d'édition du génome de la lignée germinale humaine – l'ajout, l'élimination ou le remplacement de paires de bases d'ADN dans les gamètes ou dans des embryons précoces – pourrait être autorisés à l'avenir, mais seulement pour des situations graves et sous surveillance rigoureuse* ». Dans un second rapport de 2018, il a également été affirmé qu'il serait louable d'autoriser « *l'application clinique de l'édition génétique germinale aux fins d'éviter qu'un embryon soit atteint d'une maladie génétique grave sans alternative raisonnable pour ce faire* ».<sup>20</sup>

Il faut toutefois prendre en compte le fait que dans l'ensemble des maladies génétiques, toutes ne seront certainement pas éradiquée par ces techniques d'ingénierie génomique. En effet certaines maladies n'ont pas une origine monogénique ce qui rend leur suppression complexe voir impossible. De plus, il existe des mutations dites *de novo* qui n'apparaissent qu'au moment de la formation des cellules de la lignée germinale.

Le **Conseil d'État**, un peu plus précurseur en la matière, propose une amorce de réflexion quant aux questions juridiques et éthiques relatives à l'application clinique de l'édition génique à des cellules germinales ou des embryons.

Selon lui, en réponse à l'argument d'un risque d'une réduction de la diversité biologique, il met en avant l'absence de consécration d'un principe constitutionnel de précaution en bioéthique et souligne les critiques apportées à notion de « patrimoine génétique de l'humanité »<sup>21</sup>, qui selon certains constituerait une approche trop immuable.

Ensuite le Conseil d'État souligne que les techniques actuelles permettent déjà de sélectionner des embryons sains ou d'autoriser une interruption médicale de grossesse lorsqu'un fœtus est atteint

20 Steffann et al « Could Failure in Preimplantation Genetic Diagnosis justify editing the Human embryo genome ? » Cell Stem Cell (2018)

21 L'article 1er de la Déclaration Universelle sur le génome humain et sur les droits de l'homme du 11 novembre 1997 (UNESCO) hisse le génome humain à la place de « patrimoine de l'humanité ».

d'anomalies génétiques. Autoriser l'édition génique dans le but de corriger les anomalies génétiques pouvant toucher des embryons semble alors pour certains tout aussi acceptable d'un point de vue éthique.

Enfin, des propositions sont faites afin de parvenir à articuler cette pratique, dans le cas où elle serait autorisée, avec les autres techniques déjà existantes. Elle pourrait être **complémentaire** et possible uniquement pour les couples dans l'impossibilité de donner naissance à un enfant exempt de l'anomalie génétique (même en ayant recours au DPI). Une autre solution serait d'ouvrir cette technique à l'ensemble des couples éligibles au DPI, donc avec un risque élevé de transmettre une maladie génétique grave, ce qui donnerait à cette technique un **caractère subsidiaire**.

L'hypothèse d'une technique **extensive** est même avancée, où toutes les personnes recourant à une FIV pourraient bénéficier de la recherche d'un certain nombre d'anomalies génétiques (sans forcément que des signes d'appel soient observables).

Au sujet de cette perspective d'autorisation de l'édition génique sur des cellules germinales ou des embryons à des fins thérapeutiques, l'**INSERM** préconise « *une grande vigilance pour éviter toute dérive en faveur de modifications génétiques de confort* ». <sup>22</sup>

## L'édition génique et la médecine personnalisée en oncologie

**L'ingénierie génomique s'est progressivement étendue à la cancérologie.** Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, centrées autour d'un objectif d'amélioration de la précision et du ciblage, ont fait émerger une branche inédite de la médecine, la **médecine dite personnalisée** (ou médecine de précision).

Sur l'ensemble des essais cliniques menés dans le monde depuis 1989, 65% sont portés sur la cancérologie.

L'idée est de proposer grâce à des thérapies géniques, des traitements de mieux en mieux adaptés aux anomalies liées à l'existence d'une tumeur.

Il existe deux types différents de traitements, les **thérapies ciblées** et **l'immunothérapie**. C'est principalement dans la seconde catégorie de traitement que la thérapie génique va pouvoir jouer un rôle, en activant et en restaurant l'efficacité du système immunitaire.

L'immunothérapie permet de cibler et de détruire les cellules tumorales. Un des procédés consiste, par exemple, à modifier génétiquement des cellules T puis à transférer des récepteurs de cellules T (TCR), qui ont la capacité de reconnaître précisément les antigènes du cancer, afin que le système immunitaire prenne le dessus sur le cancer.

Même si parmi les applications des techniques d'ingénierie génomique l'oncologie représente le plus gros pourcentage d'études cliniques, l'encadrement étant un peu plus souples que celui pour des pathologies comme les maladies monogéniques, l'efficacité clinique reste à améliorer et les **autorisation sont extrêmement dures à obtenir**.

En Chine en revanche, des équipes de médecins, plus libres que les européens ou que les américains dans ce domaine, ont pu tester la technique CRISPR-Cas9 sur des humains. L'équipe du Docteur WU du Centre de cancérologie de Hangzhou prélevait du sang sur des personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage, puis un laboratoire procédait à la modification génétique à l'aide de l'outil CRISPR-Cas9. Le gène empêchant le système immunitaire de combattre le cancer était ainsi supprimé. Enfin, la cellule modifiée était réintroduite dans l'organisme du patient initial dans l'espoir que l'ADN reprogrammé permettra de le soigner définitivement. Il est encore trop tôt pour tirer des conclusions définitives sur l'efficacité du traitement ou sur l'ampleur de ses effets secondaires. Mais le Docteur Wu a affirmé qu'environ 40 pour cent des patients semblent avoir répondu de façon positive.

---

22 <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/edition-genomique>

D'autres études chinoises sur l'utilisation de CRISPR-Cas9 pour traiter diverses formes de cancers, comme le cancer de la prostate ou du poumon, sont répertoriées dans la base de données de la Bibliothèque américaine de médecine.<sup>23</sup>

À Londres en 2015, une petite fillette âgée de quatorze semaines atteinte d'une leucémie lymphoïde aiguë récidivante a été soignée grâce à l'utilisation d'une thérapie génique avec TALENs. Des lymphocytes T ont été prélevés sur un donneur sain, génétiquement modifiés, puis réintroduits dans le corps de l'enfant. En neutralisant un gène et en introduisant d'autres gènes afin de permettre à des cellules immunitaires de repérer et de marquer les cellules tumorales, la leucémie a pu être vaincue. L'expérience, malgré son succès, n'a pas été réitérée.

Une autre technique consiste à modifier génétiquement des virus dans le but qu'ils tuent des cellules cancéreuses. Ces virus sont alors appelés oncolytiques. Le premiers virus ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché était issu d'une souche d'herpès. Ce traitement Imlygic permettait de traiter les mélanomes. D'autres exemples existent mais l'ensemble de ces traitements sont encore trop expérimentaux pour que des modifications législative soient envisagées en France.

Les techniques d'ingénierie génomique soulèvent des questions éthiques rationnelles face à des pratiques inédites qui se développent dans le monde.

Le **guidage de gène**, par exemple, qui consiste à modifier génétiquement une population spécifique d'animaux en poussant la transmission d'un gène modifié préalablement, est de plus en plus envisagé pour stériliser ou rendre résistante (à une maladie) une espèce considérée comme nocive. En Argentine et en Uruguay, des fermes expérimentales se sont lancées dans la modification génétique d'animaux dans le but d'augmenter la taille de leurs muscles. L'**édition génétique à des fins commerciales** risque donc de se développer et de faire l'objet de nouveaux questionnements éthiques.

La totalité des possibilités offertes par l'ingénierie génomique est inimaginable en l'état actuel de la recherche, mais il est certain qu'un encadrement minutieux est primordial afin d'éviter toute dérive. La révision prévue de la loi de bioéthique ne sera sûrement pas la dernière.

---

23 <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cancer+&term=crispr&cntry=CN&state=&city=&dist=>

# BIBLIOGRAPHIE

## Rapports :

- Étude du Conseil d'État « Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? » (Étude adoptée en assemblée générale le 28 juin 2018)
- Avis 129 – Contribution du Comité Consultatif National d'Éthique à la révision de la loi de bioéthique
- Agence de la Biomédecine – Rapport sur l'application de la loi de bioéthique (Janvier 2018)
- Rapport de synthèse du Comité Consultatif National d'Éthique – Opinions du Comité Citoyen (Juin 2018)
- Rapport au nom de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques sur « l'évaluation de l'application de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique »
- European Court of Human Rights – Research report « Bioethics and the case-law of the Court »
- Plan France médecine génomique 2025

## Ouvrages :

- Science Actuelle – Édition génique (Juillet 2016)
- Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie présentée et soutenue publiquement par Jean-Baptiste Roublin « crispr/cas9 : histoire, méthode, potentiel & impact » (Année 2017) - Université Toulouse III Paul Sabatier Faculté des sciences pharmaceutiques
- Génomique et recherche clinique en cancérologie mammaire – François Bertucci et Daniel Birnbaum
- Overview of eu national legislation on genomics – Angers Alexandre, Bohacova Anna, Kaye Jane, Gardner Robin, Petrillo Mauro, Querci Maddalena, Raffael Barbara, Van Den Eede Guy
- Point CNIL – Les données génétiques

## Doctrine :

- Jean-François Mattéi – La loi de bioéthique: ses sources, ses évolutions, son avenir
- Amélie Dionisi-Peyrusse - Actualités de la bioéthique
- Sacha Schutz - Le séquençage de nouvelle génération
- François Beaufiles – Vers une nouvelle révision de la loi de bioéthique

## Pages Internet : (dernière date de consultation 22/05/2019)

- <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>
- <https://www.cancer.be/le-cancer/traitements/immunoth-rapie/limmunoth-rapie-antitumorale-comment-apprendre-au-cancer-d>
- [https://www.ligue-cancer.net/article/26115\\_la-therapie-genique](https://www.ligue-cancer.net/article/26115_la-therapie-genique)
- <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/immunoth-rapie>
- <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-revolution-de-la-genomique>
- <https://lejournal.cnrs.fr/articles/quelle-ethique-pour-les-ciseaux-genetiques>
- <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/edition-genome-possibilites-inouies-qui-posent-questions-ethiques>
- <http://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-sante-publique/toc-protection-generale-sante-protection-personnes-matiere-sant-2bf402c-texte-integral>

# TABLEAUX RÉCAPITULATIFS

## Les enjeux de la révision de la loi de bioéthique dans le domaine de la génétique

Tableau 1 : Les différentes propositions face au développement du séquençage génétique

		Cadre juridique actuel	Conseil d'État	CCNE	ABM	OPE SCT
<b>Tests génétiques</b>	<b>- Hors cadre médical</b>	Interdiction du recours aux tests génétiques hors cadre médical <i>Art. 16-10 Code Civil</i> <i>Art. 226-28-1 Code Pénal (sanction)</i>	Si levée de l'interdit, aucun impact acceptable sur les autres interdits existants (aucune discrimination basée sur des caractéristiques génétiques)	Encadrement très stricte de l'accès aux données génétiques et principe de non discrimination également	Ne s'est pas prononcée	En faveur du maintien de l'interdit de libre accès aux analyses génétiques pour la population générale.
	<b>- Communication de l'ensemble des découvertes incidentes</b>	<i>Article 2-7-1 de l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales</i>	Procéder au cas par cas. Communication totale des résultats génétiques pas nécessaire (seulement si valeur informative scientifique avérée + intérêt médical)	Idée d'une obligation d'informer le patient de découvertes incidentes (sans possibilité de traitement) dérisoire	Respect du droit de ne pas savoir  Recherche active d'anomalie génétiques incidentes ?	Ne s'est pas prononcé
	<b>- Information de la parentèle</b>	Obligation d'informer les patients des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille en cas d'anomalie grave et incurable <i>Loi 7 juillet 2011</i> Patient est tenu d'informer sa famille directement ou par l'intermédiaire d'un document «rédigé de manière loyale, claire, et appropriée» ou d'un médecin prescripteur. <i>Art. L1131-1-2 CSP</i>	Informations sur les membres de la famille de l'intéressé alors que ces derniers n'y ont pas consenti. Approche médicale intégrée, afin de ne pas porter une atteinte excessive à la liberté des tiers «de ne pas savoir» leurs caractéristiques génétiques. Prévoir leur information si la pathologie détectée, d'une particulière gravité, peut faire l'objet d'un traitement préventif ou curatif. Aucune modification législative envisagée.	Ne s'est pas prononcé	Difficultés rencontrées par les médecins dans l'établissement des listes des personnes potentiellement concernées. Aucune modification législative envisagée.	Ne s'est pas prononcé

	- Utilisation des données génétiques pour la recherche	<p>Définition des données génétiques par le RGPD</p> <p>Exigence d'un consentement clair et éclairé de la personne concernée</p>	<p>Pas envisageable d'élargir le consentement pour l'utilisation des données génétiques aux autres membres de la lignée génétique</p> 	<p>- Rédaction de consentements éclairés élargis ciblant un ensemble de projet de recherche</p> <p>- Instauration d'instances spécialisées</p> 	<p>Manque de précisions sur la gestion, le stockage et l'utilisation des données génétiques</p> 	<p>Ne s'est pas prononcé</p>
	- Élargissement du statut des conseillers en génétique	<i>Art. L 1132-1 CSP</i>	<p>Possibilité pour le conseiller en génétique de réaliser des enquêtes familiales</p> 	<p>Modification législative pour permettre aux conseillers en génétique de pouvoir prescrire certains examens génétique</p> 	<p>Ne s'est pas prononcée</p>	<p>Ne s'est pas prononcé</p>
<b>Dépistages</b>	- Pré-conceptionnel (généralisation?)		<p>Aucun obstacle constitutionnel ou conventionnel à l'autorisation des diagnostics pré-conceptionnels de façon généralisée.</p> <p>Conditions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- base volontaire</li> <li>- aucune conséquence sur la prise en charge de la grossesse ou de la maladie</li> <li>- réserver ces examens à certaines catégories de population</li> </ul> 	<p>Possible pour toute personne en âge de procréer.</p> <p>Uniquement pour ceux le demandant et proposition d'une médiation avec un médecin ou un conseiller en génétique.</p> <p>Labellisation par des institutions ad hoc.</p> 	<p>Ne s'est pas prononcée</p>	<p>Pas favorable à la mise en place du diagnostic pré-conceptionnel généralisé.</p> 
	- DPI (modifications?)	<p>→ Recherche d'aneuploïdies lors de DPI (DPI-A) :</p> <p><i>Art. L2131-4 CSP</i></p> <p>→ Abrogation du DPI-HLA</p> <p><i>Art. L2131-4-1 CSP</i></p>	<p>Faire dans un premier temps une étude biomédicale et une étude médico-économique</p> 	<p>A discuter (population ciblée, techniques utilisées, types d'anomalies chromosomiques et génétiques à préciser)</p> 	<p>Ne s'est pas prononcée</p>	<p>Favorable à l'élargissement du DPI au DPI-A</p> 
			<p>Ne rien modifier avant une stabilisation totale des alternatives émergentes</p> 		<p>Probabilité de réussite trop faible</p> 	<p>Favorable à la suppression de la loi DPI-HLA</p> 

- <b>Diagnostic prénatal (élargissement?)</b>	<i>Art. L 2131-1 CSP</i>	En faveur d'une modification de la définition du diagnostic prénatal (trop restrictive)	Ne s'est pas prononcé	Ne s'est pas prononcée	Ne s'est pas prononcé
- <b>DPNI (développement?)</b>	<i>Décret n°2017-808 du 5 mai 2017</i>	Ne pas revenir sur le cadre juridique actuel du DPNI	Favorable à un développement des approches du DPNI, mais poursuite des recherches nécessaire	Ne s'est pas prononcée	Ne s'est pas prononcé
- <b>Néonatal (élargissement?)</b>	<i>Art. R 1131-21 CSP Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal</i>	Ne s'est pas prononcé	Favorable à l'élargissement du dépistage néonatal pour améliorer la prise en charge	Ne s'est pas prononcée	Ne s'est pas prononcé
- <b>Post mortem (légalisation?)</b>	<i>Pas autorisé actuellement en France</i>	Ne s'est pas prononcé	Modification législative (art. L 1131-1-2 et L 1131-2) Principe du consentement présumé (uniquement sur demande d'un membre de la famille et si dans l'intérêt de cette famille)	Autorisation si consentement de la personne antérieur à son décès	Approuve proposition de loi du Sénat mais questions sur la source cellulaire qui sera utilisée

CCNE = Comité Consultatif National d'Éthique

ABM = Agence de la Biomédecine

OPECST = Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques

CSP = Code de la Santé Publiquement

DPI = Diagnostic préimplantatoire

DPNI = Diagnostic préimplantatoire non invasif

**Tableau 2 : Les différentes propositions face au développement de l'édition génique**

	<b>Cadre juridique actuel</b>	<b>Conseil d'État</b>	<b>Comité Consultatif National d'éthique</b>	<b>Autres</b>
<b><u>Édition génique et recherche</u></b>	<p>Édition génique sur des cellules somatiques (thérapie génique somatique) : permise dans le cadre normatif actuel</p> <p>Édition génétique sur des embryons : pas autorisé en France <i>Art. 2151-2 CSP</i> (Interdiction de créer des embryons transgéniques)</p>	<p>Maintenir l'interdit ou Lever l'interdit (mais en aucun cas pour des fins de gestation, donc uniquement sur les embryons surnuméraires)</p>	<p>Précisions nécessaires</p> <p>Loi actuelle ne permet pas de savoir si certaines modifications génétiques sont autorisées ou non.</p>	<p>Ne se sont pas prononcés</p>
<b><u>La question de l'édition génique à des cellules germinales ou à des embryons à des fins de gestation</u></b>	<p><b>Art 16-4 Code Civil</b> « aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne. »</p> <p><b>Art 16 Convention Oviedo</b> « Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.»</p>	<p><b>Possibilités d'articulation de cette technique avec les autres déjà existantes</b> </p> <p>→ complémentarité (possibilité réservée aux couples dans l'impossibilité de donner naissance à un enfant immunisé de l'anomalie génétique)</p> <p>→ subsidiarité (ouvrir cette technique à l'ensemble des couples éligibles au DPI)</p> <p>→ technique extensive (pour toute les personnes recourant à une FIV)</p>	<p>Ne s'est pas prononcé</p>	<p>Important de <b>maintenir l'interdiction de toute modification du génome nucléaire à visée reproductive</b>  (Académie de médecine française, Comité d'Éthique de l'INSERM, Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques)</p>