



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

AVIS N° 120

Questions éthiques associées au développement
des tests génétiques fœtaux sur sang maternel

Avis rendu public le 25 avril 2013





Membres du groupe de travail :

Christiane BASSET
François BEAUFILS
Frédérique DREIFUSS-NETTER
Roger-Pol DROIT
Patrick GAUDRAY (rapporteur)
Claude MATUCHANSKY
Francis PUECH
Philippe ROUVILLOIS
Dominique STOPPA-LYONNET (rapporteur)
Claude SUREAU

Personnalités auditionnées:

Roger BESSIS¹
Henri BLEHAUT²
Romain FAVRE³
Jean-Marie LE MENE⁴
Stanislas LYONNET⁵
Nicole PHILIP⁶
Géraldine VIOT⁷

¹ Echographiste, ancien président du Collège français d'échographie fœtale.

² Directeur de la recherche de la fondation Jérôme LEJEUNE.

³ Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, coordinateur du Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal de Strasbourg.

⁴ Président de la fondation Jérôme LEJEUNE.

⁵ Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Département de Génétique de l'Hôpital Necker - Enfants Malades, Inserm - Université U 781, Génétique et embryologie des malformations congénitales, à Paris.

⁶ Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Service de Génétique de l'Hôpital de la Timone à Marseille.

⁷ Pédiatre généticienne, CHU Paris Centre - Groupe hospitalier Cochin St Vincent de Paul, Hôpital Cochin 75014



Note de synthèse

La génétique appliquée à l'homme, dont les progrès récents mettent en jeu des questions éthiques majeures, a retenu l'attention du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) à de nombreuses reprises, qu'il s'agisse des empreintes génétiques, des tests génétiques pratiqués à des fins médicales sur des personnes adultes, de ceux réalisés à des fins de diagnostic prénatal ou préimplantatoire ou de dépistage néonatal. Au cœur d'une réflexion sur les questions éthiques soulevées par les techniques d'analyse à très haut débit du génome humain dans leurs usages médicaux et sociétaux, le CCNE a été saisi par la Direction Générale de la Santé (DGS). Dans sa saisine, le DGS note que *« le séquençage du génome du fœtus couplé à des techniques statistiques et de biologie informatique a permis de détecter les variations génétiques du fœtus de manière détaillée. Pour la communauté scientifique, ces travaux ouvrent la voie au séquençage du génome du fœtus et à l'identification de plusieurs milliers de troubles génétiques au moyen d'un seul test non invasif. De telles avancées biotechnologiques alimentent les questions tenant au risque possible de dérive eugéniste. »* Dans ce contexte, le DGS a demandé au CCNE *« une réflexion approfondie et un avis sur les problèmes éthiques et les questions que soulève le développement de cette technique de diagnostic prénatal des anomalies génétiques du fœtus à partir d'un simple prélèvement de sang de la femme enceinte. »*

Les immenses avancées techniques en matière de compréhension et de diagnostic de certaines maladies génétiques, ne débouchent encore que rarement sur des progrès décisifs pour le soin et la guérison de ces maladies. Mais les identifier permet de donner aux femmes enceintes et aux couples une information sur l'atteinte possible de leur futur enfant par une maladie ou un handicap défini comme étant d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic. Nous sommes dès à présent confrontés aux défis que représente l'utilisation de cette information. A la lumière de la situation du diagnostic de trisomie 21 chez le fœtus, à la fois fréquente et emblématique, le CCNE s'est interrogé sur les problèmes éthiques et les risques de dérives sociétales qui pourraient résulter d'une proposition faite aux femmes enceintes de séquencer l'ensemble du génome de leur fœtus à partir d'un simple prélèvement de sang maternel à un stade précoce de la grossesse (avant la quatorzième semaine d'aménorrhée, délai légal de l'IVG).

Les données génétiques auxquelles ces techniques nous confrontent et nous confronteront plus encore dans l'avenir, sont complexes, notamment dans leur interprétation concernant la probabilité de survenue d'un handicap ou d'une maladie et son degré de gravité : ces données exigeront d'être converties en informations utiles, rigoureuses, scientifiquement pertinentes et médicalement utiles. Le CCNE insiste sur la nécessité de cette mise en œuvre, et du respect de sa temporalité.

Depuis 2009, un dépistage de la trisomie 21 est systématiquement proposé aux femmes enceintes. Combinant échographie, dosage de marqueurs sériques maternels et prise en compte de l'âge de la femme, ce dépistage pourrait voir son efficacité singulièrement renforcée par la mise en place du test génomique fœtal sur sang maternel. Ce gain en efficacité et sensibilité est perçu par certains comme une dérive conduisant à éliminer un nombre croissant de fœtus porteurs de trisomie 21. Mais, la finalité de cette proposition systématique de dépistage génomique demeurerait la même : donner aux futurs parents la possibilité d'un choix libre et éclairer leur décision quant à la poursuite de la grossesse. Elle aurait pour conséquence d'éviter à la quasi-totalité des plus de vingt quatre mille femmes enceintes chez qui ils sont aujourd'hui réalisés chaque année, les tests diagnostics invasifs nécessaires à la confir-



mation du diagnostic, gestes invasifs qui présentent des risques pour le fœtus et parfois pour la mère, et qui ne se révèlent positifs que dans moins de dix pour cent des cas.

Le test génétique fœtal de trisomie 21 sur sang maternel pourrait être progressivement introduit comme un élément du dépistage combiné actuel, c'est à dire réservé aux femmes reconnues « à risque », puisqu'il ne modifie pas intrinsèquement le fond de la procédure, mais permet de diminuer de beaucoup le nombre de prélèvements ultérieurs, invasifs et potentiellement dangereux, particulièrement pour le fœtus. Au-delà, ce test pourrait être proposé en première intention du dépistage, si sa pertinence scientifique se confirme en cette matière, chez l'ensemble des femmes enceintes : les limites de cette mise en place sont d'ordre technique, organisationnel et financier plus qu'éthique. Néanmoins, pour autant que les problèmes techniques, organisationnels et de coût soient résolus, cette extension nécessiterait qu'un ensemble de conditions en assure la pertinence, la sécurité, l'égalité d'accès sans conditions de ressources, ainsi que la qualité de l'information et de l'accompagnement.

Le CCNE est conscient de ce que, dans un avenir proche, il sera techniquement plus simple, et peut-être moins onéreux, d'effectuer un séquençage entier du génome fœtal que de sélectionner des régions d'intérêt et d'en réaliser un séquençage ciblé, comme c'est aujourd'hui le cas, en particulier pour les tests commercialement disponibles. Partant, le test génomique fœtal de trisomie 21 sur sang maternel pose d'emblée la question de la détection d'un nombre croissant d'altérations chromosomiques et de mutations associées à des maladies génétiques qui ne sont pas toujours gravissimes. Lorsque la lecture de l'ADN fœtal entier pourra être réalisée dans des conditions pratiques (économiques, notamment) et de qualité clinique reconnue, se posera la question éthique de la manière dont les informations auxquelles elle donnera lieu devront être communiquées aux femmes enceintes et/ou aux couples. Comment respecter des critères pertinents et rigoureux, tels que celui, prévalent aujourd'hui, de particulière gravité et l'incurabilité de la maladie au moment du diagnostic ? Comment adapter en permanence cette communication aux évolutions rapides et constantes de la connaissance ?

En effet, la question est davantage d'estimer à quelles conditions de tels tests pourraient être utilisés que d'imaginer qu'ils pourraient ne pas l'être. Le fait que leur contexte, technologique et économique, soit plutôt favorable (le coût du séquençage du génome entier est en continue et rapide diminution) n'autorise pas, néanmoins, à utiliser ces outils sans discernement ni considération des questionnements éthiques très importants qui peuvent en découler. Parmi ceux-ci, le CCNE met en avant un contexte sociétal où nombre de messages reçus relèvent de la stigmatisation du handicap et de son poids économique et social, du relatif rejet de la différence, voire de l'affirmation d'un « droit » à la bonne santé de l'enfant à naître. Le CCNE insiste donc sur la nécessité d'une prise en charge des personnes porteuses d'un handicap ou atteintes d'une maladie, notamment chronique et/ou évolutive. Au-delà d'une dimension humaine prépondérante, cette prise en charge implique une dimension essentielle de recherche, à la fois biomédicale et en sciences humaines et sociales.

L'acceptation de la différence conduit le CCNE à envisager, comme un défi à notre conception du rapport entre santé et normalité, que les handicaps et les maladies s'inscrivent aussi dans les « caractéristiques du fonctionnement des membres de l'humanité ». La normalité humaine n'englobe(ra)-t-elle donc pas le handicap et la maladie ?



Executive Summary

Recent progresses of human genetics involve major ethical issues. They have been a concern for the "Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé" (CCNE) in the last years. They consist of genetic fingerprinting, genetic testing in adult medicine, prenatal and preimplantation diagnosis, neonatal screening.

While in the process of addressing ethical issues raised by the development of high throughput human DNA sequencing techniques in their medical and societal applications, the CCNE has been seized by the General Directory of Health (DGS): *"the sequencing of the fetal genome, together with statistical techniques and computing biology, has allowed detailed detection of fetal genetic variations. For the scientific community, these advances open the way to complete genome sequencing of the fetus, and to the identification of thousands of genetic conditions using a unique non-invasive assay. Such biotechnological advances fuel questions about a possible risk of eugenic drift."* In this context, the DGS has asked the CCNE for *"a deep reflection and an opinion about ethical problems and issues raised by the development of this technique of prenatal diagnosis of genetic abnormalities of the fetus from a simple blood sample of a pregnant woman."*

Tremendous technical progress in the understanding and diagnosis of genetic diseases do not find all their outlets in the care and cure of these diseases. Identifying them may give to future parents an information on the potential harm to their unborn child due to illness or disability defined as particularly serious and incurable at the time of diagnosis. We face now the challenges of the use of this information. In light of the situation of fetal trisomy 21 diagnosis, which is common and iconic at the same time, the CCNE is interrogated on risks of societal drift/abuse that could result from the proposal made to every pregnant woman to sequence the complete genome of their fetus from a simple blood sample at a very early stage of their pregnancy (before the 14th week, legal term in France for a voluntary termination of pregnancy).

Genetic data from those prenatal tests that confront us now, and will even more in the future, are complex, especially in their interpretation for predicting the probability of certain disabilities or diseases, and their outcome: data need to be converted into actual information that is useful, rigorous and scientifically relevant, and medically useful. The CCNE insists on the necessity of the implementation of this information, and on the respect of its temporality.

Since 2009, screening for trisomy 21 is routinely offered to pregnant women. Combining ultrasound scanning, dosage of biochemical markers in maternal serum, and taking into account the age of the pregnant woman, this screening could become more effective with the use of the fetal genomic test in maternal blood. This trend is seen by some as a drift to eliminate an increasing number of fetuses carrying trisomy 21. But the aim of this genomic screening would rather remain alike the present situation: to give to future parents the possibility of a free choice and to inform them in their decision whether to continue the pregnancy or not. Its major consequence would be to exclude most women (>24 000 yearly, as yet) from an invasive cytotypic test necessary to confirm the diagnosis. These invasive assays are at risk for both the fetus and the pregnant woman, while it is positive in only less than 10% cases.

The genetic testing of fetal trisomy 21 in maternal blood could be gradually introduced as part of the current combined screening, *ie* for women recognized as "at risk". In fact, it does not alter the bottom



line of the procedure, but can significantly reduce the number of subsequent invasive amniocenteses or biopsies that are potentially dangerous especially for the fetus. Beyond, the CCNE cannot exclude an irrepressible drift towards the usage of this test as a first-line screening, if its scientific relevance is ascertained, for every pregnant woman: the limits of this implementation are more technical, financial and organizational than ethical. However, provided that technical issues, especially concerning logistics and cost, are solved, this implementation would necessitate a set of material conditions that would ensure its relevance, safety, equal access without consideration of resources conditions, as well as the quality of information and guidance.

CCNE is aware that, in the near future, it will be technically easier, and perhaps cheaper, to perform whole fetal genome sequencing than selecting regions of interest to perform targeted sequencing, as it is the case today, especially for commercially available tests. Therefore, the fetal genomic test for trisomy 21 in maternal blood immediately raises the question of the detection of an increasing number of chromosomal alterations and mutations associated with genetic conditions sometimes very serious, but also relatively benign in some instances. The CCNE considers that whenever the reading of the entire fetal DNA sequence will be possible in practical conditions, and with an acknowledged "clinical" quality, how this information should be delivered to pregnant women and/or couples selectively, will become a major ethical issue. How should we take into account relevant and rigorous criteria, such as the one prevalent as yet of the severity of the disability / disease and the fact that it is not curable at the time of the diagnosis? How to adapt continuously this information to the rapid and constant progress of our knowledge?

The tools do exist and will probably be used if they are not already. The question is then more how we think they should be used than to imagine that they might not be. However, technological and economic conditions that are considered rather favorable (cost of whole genome sequencing in continuous and rapid decrease), do not justify using these tools without discernment or consideration of their rather major ethical consequences.

Among these, the CCNE highlights a societal context where many messages are stigmatizing disability and its economic and social burden, somehow rejecting difference, and affirming a "right" of good health concerning the unborn child. The CCNE therefore insists on the quality of care for people with a disability or with mental illness, including chronic and/or progressive diseases. Beyond casting a human dimension, this support also includes essentially research, both biomedical and in social sciences.

Acceptance of the difference led the CCNE to consider, as a challenge to our conception of the relationship between health and normality, that disabilities and diseases are also part of the "characteristics of the functioning of the members of the humanity. "Would then human normality include infirmity and disease?"



Sommaire

Abréviations utilisées	p. 8
I Introduction	p.9
<i>Contexte de l'avis et rappel des éléments antérieurs de réflexion du CCNE, en particulier de l'avis N°107 de 2009</i>	p.10
<i>Contexte scientifique et médical</i>	p.11
<i>« Connaissance » du génome et déterminisme génétique</i>	p.12
<i>Place du présent avis</i>	p.13
II Test fœtal de trisomie 21 sur sang maternel	p.14
<i>Dimension médicale et technique</i>	p.15
1 - Risques de perte fœtale.	p.16
2 - Données incidentes associées à l'analyse du caryotype fœtal classique.	p.17
3 - Faisabilité technique et économique.	p.18
<i>Dimension éthique</i>	p.20
1 - La contraction à terme entre dépistage et diagnostic, la difficulté de l'information.	p.21
2 - La facilité, la rapidité de réalisation, et l'absence de risque des nouveaux tests non invasifs de trisomie 21 posent-elles des problèmes éthiques nouveaux ?	p.22
III Extension, voire généralisation d'une proposition de dépistage anténatal de handicaps et maladies génétiques par séquençage de l'ADN fœtal présent dans le sang de la femme enceinte	p.24
<i>Dimension médicale et technique</i>	p.25
1 - Faut-il passer d'un diagnostic prénatal sur signes d'appel à une proposition de diagnostics prénatals à toutes les femmes enceintes ?	p.25
2 - De la séquence du génome entier à une lecture sélective ?	p.26
3 - Des difficultés à surmonter.	p.27
<i>Dimension éthique</i>	p.29
1 - De nombreux problèmes éthiques	p.29
2 - Existe-t-il un risque de glissement vers une forme d' « eugénisme » ?	p.31
2 - Comment lire le génome fœtal et qu'en communiquer ?	p.33
IV Propositions et pistes de réflexion	p.37
<i>Respecter le temps du savoir et informer</i>	p.37
<i>Proposer le dépistage de la trisomie 21 à partir du séquençage de l'ADN fœtal sur sang maternel</i>	p.37
<i>Accompagner l'extension des prescriptions de tests génétiques fœtaux sur sang maternel</i>	p.38
<i>Valoriser ce que la génomique apporte(ra) à la thérapeutique</i>	p.39
<i>Confronter santé et absence de maladies liées à des anomalies génétiques</i>	p.39
Glossaire	p.41
ANNEXE : Saisine du CCNE par la DGS	p.48
Encadré : Objectifs et défis liés au développement de tests génétiques fœtaux sur sang maternel	p.24



Abréviations utilisées :

ABM	Agence de la biomédecine
ADN	Acide désoxyribonucléique. (<i>voir</i> Glossaire)
ARN	Acide ribonucléique. (<i>voir</i> Glossaire)
CCNE	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DGS	Direction générale de la santé
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DTC	« Direct to consumer ». Se dit de tests directement disponibles au consommateur, <i>via</i> Internet notamment
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
HAS	Haute autorité de santé
IMG	Interruption médicale de grossesse
IVG	Interruption volontaire de grossesse
OMS	Organisation mondiale de la santé



« La route qui mène à la médecine génomique est pavée de défis et d'incertitude. »⁸

Le texte du présent avis met en jeu des notions de génétique qui peuvent être difficilement compréhensibles pour les non spécialistes et utilise un vocabulaire technique qu'il était difficile d'éviter sans dénaturer la substance même de l'avis. Afin d'aider le lecteur, un GLOSSAIRE, disponible en fin de texte, tente de définir de manière simple les principaux termes scientifiques et techniques utilisés.

I Introduction

Une simple prise de sang chez la femme enceinte permet désormais de séquencer le génome du fœtus, grâce à la reconstitution de son ADN, présent de façon fragmentaire dans le sang maternel⁹. Les méthodes d'analyse du génome fœtal à partir du sang maternel, méthodes non invasives pour le fœtus et sans risque pour la femme enceinte, développées depuis de nombreuses années et déjà utilisées dans de rares situations spécifiques, sont devenues généralisables en 2013. Cette avancée technologique majeure s'est faite en deux temps : (1) l'observation en 1997 que de l'ADN fœtal libre était présent dans le plasma maternel dès les premières semaines de grossesse¹⁰ ; (2) l'augmentation extrêmement rapide des capacités de séquençage des acides nucléiques (ADN, ARN) au cours de ces dernières années¹¹.

La Direction Générale de la Santé (DGS)¹² a saisi le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) en lui demandant « *une réflexion approfondie et un avis sur les problèmes éthiques et les questions que soulève le développement de cette technique de diagnostic prénatal des anomalies génétiques du fœtus à partir d'un simple prélèvement de sang de la femme enceinte.* »

Le CCNE a également été questionné sur ce sujet par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), et le laboratoire CERBA. Les interrogations portent sur la légitimité et les modalités de développement éventuels de tests génétiques fœtaux sur sang mater-

⁸ MacArthur DG, Lek M. *The road to genomic medicine is paved with challenges and uncertainty.* *Trends Genet.* 2012; **28**: 303-305.

⁹ Une voie alternative de recherche concerne l'existence de cellules fœtales présentes dans le sang maternel et que des techniques en cours de développement permettent aujourd'hui d'isoler et purifier (Mouawia H, *et al.* *Circulating trophoblastic cells provide genetic diagnosis in 63 fetuses at risk for cystic fibrosis or spinal muscular atrophy.* *Reprod Biomed Online.* 2012; **25**: 508-520.) L'ADN de ces cellules peut être soumis, de la même manière au séquençage à très haut débit.

¹⁰ Lo YM, *et al.* *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum.* *Lancet.* 1997; **350**: 485-487.

¹¹ Metzker ML. *Sequencing technologies, the next generation.* *Nat. Rev. Genet.* 2010; **11**: 32-46. Eisenstein M. *The battle for sequencing supremacy.* *Nat. Biotechnol.* 2012; **30**: 1023-1026.

¹² Voir la lettre de saisine en annexe.



nel, *a priori* faciles à mettre en œuvre du fait de leur caractère non invasif et ultra-précoce au cours de la grossesse, et permettant d'analyser tout ou partie du génome fœtal. Les interrogations portent également, si ces tests étaient mis en œuvre, sur les risques de décisions précipitées d'interruption de grossesse par les femmes enceintes concernées et sur les risques de dérives eugéniques.

Contexte de l'avis et rappel des éléments antérieurs de réflexion du CCNE, en particulier de l'avis N°107 de 2009

Le CCNE a rendu plusieurs avis sur les diagnostics anténatals. Le dernier, avis N° 107 de novembre 2009, examinait les problèmes éthiques liés au diagnostic prénatal et au diagnostic préimplantatoire tels qu'ils sont pratiqués en France. Il avait retenu que, en l'état actuel du droit et des pratiques, le système utilisé, limité à des maladies d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic, et reposant sur le choix personnel libre et informé, dans le cadre d'un accompagnement médical, c'est-à-dire la décision de la femme enceinte ou du couple, était « *globalement satisfaisant* ».

Dans l'avis N° 107, le CCNE avait initié une réflexion prospective, à la fois sur l'acceptabilité de tests génétiques réalisés en l'absence de signes d'appel, notamment la naissance d'un premier enfant atteint d'une maladie grave et incurable, et sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics ultra-précoces effectués sur sang maternel. Le CCNE avait rappelé, dans une perspective commune à une proposition de dépistage préconceptionnel des futurs parents porteurs d'anomalies génétiques en cause et aux diagnostics anténatals, que « *l'interrogation sur la valeur prédictive de ces mutations en termes de gravité et d'incurabilité doit rester centrale. Elle constitue aujourd'hui une limite à la généralisation rapide de ces tests* ».

En ce qui concerne plus spécifiquement les tests fœtaux sur sang maternel, le CCNE, après en avoir souligné l'avantage incontestable qui est d'éviter des gestes invasifs (amniocentèse, etc.) et à risque pour le fœtus, voire pour la femme enceinte, avait alors insisté sur le « *risque d'interruption de grossesse pratiquée en cas de moindre doute (lors même du délai légal de l'IVG) par des femmes enceintes ou des couples non accompagnés* ». Il était ainsi sensible au danger inhérent à la rapidité des diagnostics, qui pourrait rendre illusoire la possibilité de mûrir une décision lourde.

Le CCNE s'inquiétait également de l'ouverture des tests anténatals de diagnostic génétique sur prélèvement de sang maternel à une exploitation commerciale, notamment sur Internet, qui serait alors difficilement contrôlable et pourrait conduire « *à la mise en place d'un véritable tourisme prédictif, laissant « les couples seuls et désemparés face à des tests non validés* ». Le CCNE poursuivait : « *Une harmonisation des législations à l'échelle internationale est un objectif aléatoire, du fait des spécificités culturelles (cf. par exemple les différences d'un pays à l'autre en matière de tests de paternité), même si nous devons essayer de nous en rapprocher, dans un premier temps à l'échelle européenne.* »



Contexte scientifique et médical

Les premières applications de l'analyse de l'ADN fœtal dans le plasma maternel ont été développées au début des années 2000 pour le diagnostic prénatal de sexe fœtal pour des maladies génétiques récessives liées au chromosome X, du risque de masculinisation de fœtus féminin lors d'un déficit enzymatique surrénalien ou pour le diagnostic d'incompatibilité rhésus fœto-maternelle. Dans ces deux dernières situations, le diagnostic prénatal conduit à une prise en charge médicale du fœtus. Ces applications sont relativement simples car elles reposent sur la détection de courtes séquences d'ADN fœtal (régions spécifiques du chromosome Y, mutations du gène de la 21-hydroxylase ou variants spécifiques de gènes du système rhésus) absentes du génome de la femme enceinte. Elles sont couramment utilisées en France.

Le séquençage à très haut débit, dit encore de nouvelle génération, multiplie par un facteur 50 000 les capacités du séquençage classique. Couplé à une analyse bioinformatique, le séquençage à très haut débit rend possible le repérage des séquences d'ADN fœtal qui ne représentent qu'environ 10% de l'ADN plasmatique dès la 11^{ème} semaine d'aménorrhée. Il permet d'étudier un grand nombre de gènes ou d'autres régions chromosomiques du fœtus¹³, voire l'ensemble de son génome¹⁴.

Ces analyses pourraient concerner (1) le diagnostic d'anomalies du nombre de chromosomes (aneuploïdies) dont la trisomie 21 est la plus fréquente et la plus emblématique ; (2) le diagnostic de microdélétions chromosomiques associées à des situations cliniques, un handicap intellectuel en particulier ; (3) le diagnostic de maladies mendéliennes, monogéniques ; et, finalement, (4) les parties codantes des 23 000 gènes du fœtus, voire les six milliards de paires de bases de son génome dont la séquence peut être lue. C'est donc une somme considérable de variations génétiques, dont une grande part n'est pas aujourd'hui interprétable, à laquelle nous sommes confrontés.

C'est très tôt au cours de la grossesse, avant la quatorzième semaine d'aménorrhée, délai légal d'une demande d'interruption volontaire de grossesse (IVG), que les tests fœtaux sur sang maternel peuvent être effectués, ce qui a conduit à les qualifier de tests « ultra précoces ». Il faut rappeler ici que la différence entre l'IVG et l'interruption médicale de grossesse (IMG) ne tient pas seulement à leur temporalité, la première étant plus précoce que la seconde, mais aussi à leurs indications et à la nature de leur mise en œuvre, et donc de l'accompagnement apporté à la femme. En résumé, l'indication de l'IMG répond à l'existence d'un risque important pour le fœtus, alors que l'IVG prend en compte la détresse de la femme enceinte. Mais si des tests conduisaient à une indication de risque génétique pour le fœtus dans un calendrier compatible avec l'acceptation d'une IVG, on perçoit que la détresse de la femme, qui pourrait n'être pas en proportion de la gravité d'un risque justifiant d'une IMG, pourrait légitimer pour elle le recours à l'IVG.

¹³ Lo YM, *et al.* Maternal plasma DNA sequencing reveals the genomewide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci. Transl. Med.* 2010; **2**: 61ra91.

¹⁴ Fan HH, *et al.* Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature.* 2012; **484**: 320-324. Lo YM, *et al.* Maternal plasma DNA sequencing reveals the genomewide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci. Transl. Med.* 2010 ; **2**: 61ra91.



Les tests génétiques prénatals sur sang maternel, immanquablement appelés à être automatisés tant sur le plan de leur réalisation que sur celui de l'analyse informatique, pourraient être proposés à un grand nombre de femmes enceintes. Ils représentent ainsi des enjeux financiers majeurs tant comme source d'une très grande compétition entre les quelques sociétés commerciales qui les développent¹⁵, que par l'ouverture de ce marché aux tests génétiques en accès libre sur internet. L'acceptabilité de la mise en œuvre de ces tests ne saurait résulter de leur seule mise sur le marché par ces agents économiques ni des arguments commerciaux qui ne manqueraient pas de les accompagner.

« *Connaissance* » du génome et « *déterminisme génétique* »

Le CCNE est conscient de ce que, dans un avenir proche, il sera techniquement plus simple, et sans doute moins onéreux, de réaliser un séquençage du génome foetal entier que de sélectionner des régions d'intérêt et d'en réaliser un séquençage ciblé, comme c'est le cas aujourd'hui, en particulier pour les tests disponibles commercialement (Prenatest®, notamment). Un questionnement éthique majeur est consubstantiel des limites du savoir auquel le séquençage du génome peut ouvrir : distinguer les promesses des illusions ou la prévision d'une maladie grave de celle d'une variation sans conséquence pour la santé. Le fait d'être capable de lire la séquence de l'ADN, que ce soit celle du fœtus ou de l'adulte, ne signifie pas du tout que l'on soit en mesure, aujourd'hui, de l'interpréter en totalité en termes d'implications médicales.

S'il existe des cas où la mutation d'un gène conduit de manière univoque à une maladie, la complexité du vivant ne repose pas sur 23 000 éléments simples, les gènes, mais sur leur combinatoire ainsi que sur leur interaction avec le milieu et les caractéristiques en partie aléatoires de leur expression. *« L'élégante simplicité de la structure de l'ADN demeure toujours aussi stupéfiante que lorsqu'elle a été révélée par Watson et Crick. Fidèle aux promesses que suggérait sa découverte, elle a ouvert les portes à notre compréhension de l'hérédité. Mais l'une des plus profondes leçons apportées par ces décennies d'exploration du génome est que la suite linéaire des bases de l'ADN ne correspond pas un ensemble d'instructions, mais est modulable par l'environnement cellulaire. Et nous ne faisons que commencer à découvrir certains des mécanismes responsables de ces effets. Comme il est de règle en biologie, où l'ensemble est souvent plus grand que la somme de ses parties, nous sommes en train de réaliser que le génome est beaucoup plus complexe que la séquence de son ADN¹⁶. »*

La génétique récente fait de plus en plus appel aux notions de risque et de susceptibilité, qui ne peuvent être exprimés qu'en termes de probabilités, et qui impliquent que des facteurs extérieurs au génome, et plus encore à l'ADN, influencent la manière dont les gènes vont être utilisés par différentes cellules et par l'organisme entier, particulièrement lorsqu'il s'agit de traits complexes.^{17, 18}

¹⁵ Le nombre de ces sociétés reste limité aujourd'hui en raison des brevets qui encadrent les techniques mises en œuvre.

¹⁶ Misteli T. The cell biology of genomes : bringing the double helix to life. *Cell*. 2013; **152** : 1209-1212.

¹⁷ CCNE, avis N° 46 (2005) : "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention".



Place du présent avis

Il apparaît nécessaire d'examiner en premier lieu en quoi le dépistage anténatal de la trisomie 21 pourrait être modifié par l'introduction du test fœtal sur sang maternel et de discuter les questions éthiques particulières que les évolutions techniques de ce dépistage suscitent.

En second lieu, le CCNE ouvre la réflexion à l'ensemble des tests génétiques dont la pertinence clinique est avérée, notamment lorsqu'elle conduit à une prise en charge médicale dès l'enfance ou qu'elle concerne une maladie ou un handicap d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic¹⁹.

¹⁸ « *L'intérieur et l'extérieur s'interpénètrent, et tout être vivant est à la fois le lieu et le produit de cette interaction* ». Lewontin R. *La triple hélice: les gènes, l'organisme, l'environnement*. Seuil, 2003.

Pour une vue générale sur ce sujet, on peut lire aussi: Jablonka E. & Lamb M. *Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioural, and symbolic variation in the history of life*. MIT Press, 2006.

¹⁹ Code de la santé publique - Article L2213-1.



II Test fœtal de trisomie 21 sur sang maternel

La trisomie 21, ou syndrome de Down²⁰ est un handicap d'origine génétique conjuguant des anomalies du développement, physiquement reconnaissables, et un handicap intellectuel de gravité variable, qui conduit trop souvent à une stigmatisation des personnes atteintes, enfants comme adultes. Bien qu'il s'agisse d'une affection aujourd'hui incurable, les soins médicaux, certes, mais surtout l'accès à l'éducation, aux apprentissages et l'accompagnement permettent l'amélioration de la qualité de vie et l'obtention d'une espérance de vie quasi analogue à celle de la population générale.

La trisomie 21 tient une place à part parmi les maladies et handicaps d'origine génétique, parce que :

1. C'est un handicap fréquent, puisque son incidence, en l'absence de dépistage prénatal, était estimée, au début des années 1990, à 1/770 naissances²¹. Cette incidence à la naissance a diminué consécutivement à la mise en place de la proposition systématique de dépistage prénatal. Elle est aujourd'hui estimée à 1/2000 naissances en France.
2. Elle a été la première aneuploïdie constitutionnelle identifiée²². Elle survient dans la majorité des cas *de novo*, c'est à dire non héritée des parents.
3. Il s'agit d'une anomalie dans laquelle un chromosome entier est surnuméraire, et ce sont donc plus de 250 gènes qui sont présents à trois copies au lieu de deux, rendant complexe l'identification de ceux impliqués dans la physiopathologie de la maladie.
4. C'est, à l'heure actuelle, le seul handicap ou la seule maladie d'origine génétique pour laquelle un dépistage prénatal est proposé à toutes les femmes enceintes (environ 800 000 par an). Plusieurs marqueurs de risque détectables dans le sérum de la femme enceinte et à l'examen par échographie du fœtus existent. Ils permettent de définir un groupe de femmes « à risque » auxquelles est proposé un examen génétique fœtal invasif (caryotype sur prélèvement de villosités choriales ou sur ponction amniotique). Cet examen, bien qu'à risque pour le devenir de la grossesse, voire, exceptionnellement, pour la femme elle-même, s'est banalisé. Il était effectué chez 10 % des femmes enceintes en 2009.
5. La trisomie 21 est tenue comme étant un handicap grave et incurable et ouvre ainsi la possibilité d'une interruption médicale de grossesse (IMG). La proposition systématique

²⁰ La maladie clinique a été décrite pour la première fois en 1866 par John Langdon Down, soit presque un siècle avant la mise en évidence de l'altération chromosomique qui la sous-tend. Les troubles provoqués par la trisomie 21 sont présents à une fréquence et un degré de gravité différents suivant les patients ; outre un handicap intellectuel d'intensité variable, on peut constater une dysmorphie, un retard de croissance, une petite taille, une hypotonie générale, ainsi que des malformations de différents organes (cardiaques, digestives, rénales, osseuses).

²¹ Alors que la prévalence estimée de la trisomie 21 est de 1/770 naissances, elle est beaucoup plus importante à la conception (1/345), mais peut conduire à des avortements spontanés.

²² Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Acad Sci Paris*. 1959; **248**: 1721-1722 et *Bull Acad Med*. 1959; **143**: 256-265.



de son dépistage, acceptée dans 85 % des cas, conduit à une demande et une réalisation d'IMG dans 95 % des cas où la maladie est diagnostiquée²³.

Dimension médicale et technique

Depuis le milieu des années 1970, de nombreux pays occidentaux ont mis en place différentes politiques de diagnostic prénatal de la trisomie 21, notamment dans des groupes de femmes reconnues statistiquement à risque, surtout en raison de leur âge (égal ou supérieur à 40 ans puis 38 ans)²⁴. Ces politiques ont évolué à la suite de la découverte de différents marqueurs d'aneuploïdie (en particulier de trisomie 21) dans le sang maternel et de l'identification de signes échographiques ayant permis l'élaboration de nouvelles stratégies, techniquement plus efficaces, de dépistage. Depuis 1997, le dépistage prénatal de la trisomie 21 fait l'objet d'une réglementation en France. La possibilité d'y recourir est alors devenue une proposition faite à toutes les femmes enceintes. En 2007 la Haute autorité de santé (HAS) a publié un rapport sur l'évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 et en 2009 le Ministère de la santé a publié au Journal officiel un arrêté qui fixe les « *règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21* ». Cette proposition systématique de dépistage s'appuie aujourd'hui sur une stratégie combinée qui associe le dosage sanguin maternel de marqueurs sériques²⁵ et la mesure échographique de la clarté nucale du fœtus, dès le premier trimestre de grossesse. L'interprétation des résultats prend, de plus, en compte l'âge maternel.

A l'issue du dépistage, un facteur de risque est déterminé. Suivant la valeur de ce risque, un prélèvement invasif peut être proposé pour permettre un diagnostic caryotypique donnant, lui, une réponse quasi absolue. Plus le seuil de risque ouvrant à la proposition de diagnostic est faible et plus la sensibilité du dépistage est bonne (c'est-à-dire que le nombre de résultats faussement négatifs est faible), mais plus sa spécificité est faible (c'est-à-dire que le nombre de résultats de dépistage faussement positifs sera important, le nombre d'examen invasifs réalisés étant plus importants, alors que la plupart conduira au diagnostic d'une absence de trisomie. A l'inverse, plus le seuil de risque ouvrant à la proposition de diagnostic est élevé, et plus le nombre de résultats faussement négatifs sera important, mais moindre sera le nombre de résultats de dépistage seront faussement positifs. Un compromis a été choisi par les spécialistes sur une valeur de risque d'au moins 1/250, à partir duquel un diagnostic invasif de confirmation est proposé. Pour cette valeur de risque, le taux de faux-négatifs est de l'ordre de 20 %, conduisant à exclure du dépistage un fœtus trisomique sur cinq, et ce sont environ 3 % des femmes enceintes

²³ Source : Agence de la Biomédecine (ABM), 2010

²⁴ La situation récente dans 14 pays Européens est présentée dans : Eurocat (European surveillance of congenital anomalies) special report on Prenatal screening policies in Europe, 2010 (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk>).

²⁵ Les marqueurs sériques qui sont dosés entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée dans le cadre du dépistage combiné sont la fraction bêta de l'hormone chorionique gonadotrope (bêta hCG) libre et la Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A).

La combinaison des taux de l'alpha-protéine, de l'hormone chorionique gonadotrope et de l'oestriol, exprimés en multiples de la médiane (MOM), permet d'estimer le risque à partir d'une prise de sang réalisée entre 14 et 16 semaines d'aménorrhée dans le cadre d'un dépistage séquentiel.



tes (c'est à dire environ 24 000 femmes) auxquelles sera proposé un examen invasif : son issue sera, dans plus de 9 cas sur 10, l'exclusion d'une trisomie 21 (soit un taux de faux positifs de plus de 90% rapporté aux femmes à qui l'examen invasif est proposé, et un taux de faux positifs de 2,8 %, rapporté à l'ensemble des femmes enceintes)²⁶.

Dans son rapport d'activité de 2010, l'Agence de la biomédecine (ABM) comptabilisait 1934 trisomies 21 diagnostiquées, conduisant à 1567 IMG, 60 pertes fœtales, 12 mort-nés, 62 nés vivants (233 cas étant non renseignés). De plus, environ 500 enfants naissent porteurs de trisomie 21 du fait d'un choix de ne pas réaliser le dépistage ou de la sensibilité imparfaite de ce dernier.

1 - Risques de perte fœtale.

Lorsque les résultats du dépistage indiquent un risque que le fœtus soit atteint de trisomie 21 d'au moins 1/250, un diagnostic invasif reposant sur le caryotype fœtal, est proposé à la femme enceinte. Il est effectué sur des cellules fœtales prélevées *via* une choriocentèse ou une amniocentèse. Le risque de fausse couche induite par le prélèvement est estimé être entre 1/300 et 1/100. Le dépistage « combiné » au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse a conduit à diminuer très sensiblement le nombre de prélèvements fœtaux, et donc le risque de perte fœtale. En effet, de 10% des femmes enceintes avant 2009, ce pourcentage de prélèvement a diminué pour passer à 3% environ, soit annuellement de 80 000 à 24 000 des 800 000 femmes enceintes²⁷. En retenant la réalisation de 24 000 caryotypes en vue du diagnostic de trisomie 21 par an, 80 à 240 pertes fœtales induites par le prélèvement fœtal resteraient à déplorer.

Pour leur part, les nouveaux tests de diagnostic de trisomie 21 à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel reposent sur l'analyse de séquences spécifiques du chromosome 21 et d'autres chromosomes à titre de témoin. Le rapport quantitatif entre l'ADN fœtal du chromosome 21 et celui de chacun des autres chromosomes est de 1,5 en cas de trisomie 21 et de 1 en son absence. La nature et l'étendue des chromosomes témoins séquencés sont variables d'un test développé à l'autre. L'ensemble des études publiées sur différents tests fœtaux de trisomie 21 disponibles est cependant cohérent : ils sont presque parfaits en termes de sensibilité ($\geq 99\%$ sur les prélèvements interprétables). Il est à noter cependant que 5% des prélèvements ne sont pas interprétables pour des raisons techniques. De plus, le taux de faux positifs, bien que très faible, n'est pas nul : il est estimé à 1/500²⁸. Ces faux positifs obligent aujourd'hui les professionnels à valider les résultats positifs par un caryotype réalisé sur un prélèvement fœtal, donc invasif. Partant, le test fœtal sur sang maternel n'est donc pas considéré au-

²⁶ Weingertner AS, *et al.* Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique. *J. Gynec. Obst. Biol. Reprod.* 2010; **39**: 353-361.

²⁷ L'ensemble des estimations présentées ici repose, dans un souci de simplicité, sur le nombre de 800 000 grossesses annuelles. Il ne prend pas en compte le fait que toutes les femmes enceintes ne souhaitent pas réaliser un dépistage ou un diagnostic de trisomie 21.

²⁸ le taux de faux positifs est le taux de fœtus considérés comme atteints alors qu'ils ne le sont pas. Le taux de 1/500 (ou 0,2%) a été observé dans une population de femmes dites à risque. [Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nature Med.* 2012; **18**: 1041-1051]. Il est envisageable qu'il soit similaire dans la population générale.



aujourd'hui comme un examen de diagnostic, c'est-à-dire d'affirmation de la maladie, mais comme un examen de dépistage, c'est-à-dire d'orientation vers un groupe à risque.

L'excellente sensibilité du test fœtal sur sang maternel conduirait, s'il était utilisé chez les femmes considérées à risque ($> 1/250$, par exemple), à diminuer le nombre de gestes invasifs. Ce test permettrait ainsi de limiter une grande partie des pertes fœtales et serait en outre sans danger pour ces femmes enceintes²⁹. De plus, pour les femmes chez lesquelles le diagnostic de trisomie 21 du fœtus serait confirmé, la précocité du test sur sang maternel et la rapidité de sa validation permettraient de poser un diagnostic formel (par un caryotype fœtal classique), d'accepter une demande éventuelle d'IMG à un stade plus précoce de la grossesse, IMG moins traumatisante sur les plans tant physique que psychologique.

Si le test fœtal sur sang maternel était proposé d'emblée et à l'ensemble annuel des 800 000 femmes enceintes, il permettrait de compenser le manque de sensibilité (81%) du protocole de dépistage combiné au premier trimestre de la grossesse. Il conduirait à diagnostiquer tous les fœtus atteints de trisomie 21 pour les femmes qui auraient choisi le dépistage, soit environ 2 400, et donc diviser encore par dix le nombre de prélèvements invasifs potentiellement dangereux. L'évolution des techniques permet d'envisager que ceux-ci ne seront plus indispensables lorsque les tests sur sang maternel permettront d'atteindre un taux de faux positifs proche de zéro.

2 - Données incidentes associées à l'analyse du caryotype fœtal classique.

Dans la détection de la trisomie 21, la confirmation nécessaire du diagnostic vient, encore aujourd'hui, du caryotype de cellules fœtales prélevées dans les villosités chorales ou le liquide amniotique. S'il est une référence technique, ce caryotype n'est pas sans poser des questions éthiques, en particulier parce que, permettant l'analyse de l'ensemble des chromosomes, il ouvre la porte à la détection possible de nombreuses anomalies ou altérations chromosomiques qui n'étaient pas initialement recherchées, et qui peuvent être ou ne pas être « d'une particulière gravité clinique ». Hormis le diagnostic des graves trisomies 13 et 18 qui sont souvent, mais de façon moins sensible, associées à une modification des mêmes marqueurs sériques que ceux de la trisomie 21, il peut s'agir d'anomalies à traduction clinique moins sévère, voire beaucoup moins sévère, comme celles du nombre des chromosomes sexuels telles que le syndrome de Klinefelter où deux chromosomes X sont associés à un chromosome Y et qui touche à la fertilité des sujets atteints. N'étant pas recherchées *a priori*, ces anomalies "incidentes", fortuitement identifiées, sont annoncées à des femmes enceintes ou des couples qui n'ont pas été préalablement informés de cette recherche. Ceux-ci se trouvent, de plus, dans un état de vulnérabilité lié à l'ensemble du processus, en lui-même anxigène, du dépistage de la trisomie 21.

Bien qu'il se soit agi de l'analyse d'une question de proposition systématique de dépistage génétique très différent à la fois en ce qui concerne la période où il est réalisé (une proposition de dépistage post-natal) et la nature de la maladie en cause (la mucoviscidose), le CCNE a déjà

²⁹ Outre les pertes fœtales, les prélèvements de villosités chorales ou de liquide amniotique conduisent à de rares accidents maternels, tels que septicémie, embolie pulmonaire et hémorragie.



abordé la question des découvertes incidentes sous ses deux aspects : celui de l'intérêt direct pour le patient dépisté, et celui de l'équité entre le petit nombre de ceux qui sont dépistés à l'issue d'un protocole en plusieurs étapes et la grande majorité qui ne l'est pas. Le CCNE a appelé à la plus grande prudence sur la diffusion d'informations qui n'étaient pas initialement recherchées, et n'avait donc pas fait au préalable l'objet d'un processus de consentement libre et informé : « *Les avancées scientifiques et technologiques risquent de nous amener à fonder le choix de nos conduites, non pas sur une réflexion éthique, mais sur l'obtention de données générées automatiquement par la mise en place de nouvelles techniques, si elles n'ont été ni prévues, ni planifiées. Une réflexion prospective approfondie des professionnels et de l'ensemble de la société est donc souhaitable sur les modalités appropriées d'accès aux tests génétiques et d'information quant à leurs résultats, afin qu'elles contribuent au mieux à la protection de la santé et de la dignité de la personne, et pour éviter que leur utilisation sans réflexion préalable n'entre en contradiction avec la dimension éthique de la médecine* »³⁰.

L'annonce d'une anomalie en période anténatale met les futurs parents dans une situation très particulière, à la fois de sidération du raisonnement et d'émergence de la conscience de la responsabilité anticipée sur un être non représenté. Ils se projettent dans l'avenir de leur enfant et peuvent ne pas supporter l'idée qu'il ait à surmonter tel ou tel handicap (infertilité pour le syndrome de Klinefelter ; infertilité et petite taille pour le syndrome de Turner³¹). Ils risquent de devenir incapables d'entendre les arguments « rassurants » pouvant être avancés par le corps médical.

En revanche, par sa spécificité à reconnaître la trisomie 21, le test génétique fœtal sur prélèvement de sang maternel est ciblé sur une anomalie recherchée à partir d'un risque calculé sur signes d'appel. Partant, ce test réduit de plus de 90% le nombre absolu de caryotypes fœtaux classiques effectués sur les prélèvements de chorio- ou amniocentèse, et réduit donc la fréquence absolue du risque de découverte fortuite d'anomalies chromosomiques incidentes, de gravité clinique variable selon les exemples donnés plus haut. Pour autant, la limitation technique qu'impose le ciblage strict d'un test sur un handicap particulier, ici la trisomie 21, n'épuise pas le questionnement éthique. Il s'agit, en effet, d'une limitation de l'information qui peut être perçue comme une entrave du processus de consentement éclairé. Qu'en sera-t-il de ce questionnement lorsque l'analyse du génome sur sang maternel sera étendue à d'autres cibles voire à tout le génome ?

3 - Faisabilité technique et économique

La réflexion sur la faisabilité du test fœtal de trisomie 21 sur sang maternel est essentielle. A l'heure actuelle, sa faisabilité technique est contrainte par l'existence de brevets qui font l'objet de procédures judiciaires et, par là même, limite le nombre de sociétés qui le proposent. En

³⁰ CCNE, avis N° 97 (2007) : « Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose) ».

³¹ Syndrome découvert par Henri Turner en 1938, associant chez une femme une petite taille, une insuffisance ovarienne et une infertilité et parfois des anomalies cardiaques. Ce syndrome est lié, dans la plupart des cas, à l'absence d'un chromosome X (monosomie X).

Europe, la société commerciale LifeCodexx propose, pour un prix unitaire de 1250 € un tel test appelé PrenaTest® ; l'échantillon de sang maternel, prélevé par médecin assurant le suivi de la grossesse, est analysé par le laboratoire de diagnostic de LifeCodexx (Konstanz, Allemagne) qui délivre le résultat dans les deux semaines³². Compte tenu d'une extension probable de ce test au niveau Européen (l'Allemagne, l'Autriche, le Lichtenstein et la Suisse l'ont dès à présent autorisé sur leur territoire), et, *a fortiori*, en cas d'offre à l'ensemble des femmes enceintes, une nécessaire adaptation des dispositifs devrait voir le jour. La mise en place de ce test reposerait sur la création de plates-formes équipées de séquenceurs très haut débit, ayant une informatique adaptée, et capables de faire face à un afflux de prélèvements et d'en rendre les résultats dans de courts délais. Ces plates-formes, qu'elles soient associées ou non à un service hospitalier, devraient satisfaire à des contrôles de qualité et être habilitées par les autorités compétentes³³. Le recueil des prélèvements sanguins, l'isolement rapide du plasma, leur transport vers une plate-forme diagnostique nécessiteraient une organisation sans failles. La limitation du nombre de prélèvements ininterprétables serait aussi un enjeu majeur. Il est aujourd'hui de 5% soit de 1200 pour 24 000 tests si le dépistage combiné était conservé, et de 40 000 si toutes les femmes enceintes se voyaient proposer le test. Dans tous les cas, un cahier des charges serait à établir et des expériences pilotes à conduire avant d'envisager ce test à grande échelle.

Sur un plan économique, la réalisation de ce test génétique sur prélèvement de sang maternel, dans un premier temps sur les 24 000 femmes à risque identifiées par le dépistage combiné du premier trimestre, est déjà un premier défi³⁴. Le passage à l'ensemble annuel de 800 000 femmes enceintes serait un défi supplémentaire. En effet, le coût du diagnostic de trisomie 21 par caryotype, en ne prenant en compte que 24 000 femmes dépistées à l'issue du protocole combiné du 1^{er} trimestre est estimé aujourd'hui à 12 M€³⁵. Si le test sur sang maternel était effectué chez les seules femmes à risque, celui-ci coûterait, au prix unitaire annoncé de 1250 €, deux fois et demie cette somme, soit environ 30 M€.

Si le test sur sang maternel était d'emblée réalisé annuellement chez les 800 000 femmes enceintes sur la même base de coût unitaire, le coût serait considérable, de l'ordre de 1 milliard d'euros. Au-delà même d'une diminution constante du coût individuel d'un tel test, telle qu'elle est observée aujourd'hui, son extension à toutes les femmes enceintes diminuerait encore ce coût unitaire, sans qu'on puisse aujourd'hui en donner des précisions quantitatives.

³² Dès à présent, la société Belge Gendia, représentant Européen de Natera™, propose un test qui permet d'effectuer une évaluation du nombre de cinq chromosomes (13, 18, 21, X & Y) sur un prélèvement de 20 ml de sang maternel pour la somme de 850 €. L'analyse est, à l'heure actuelle, réalisée au sein du laboratoire californien.

³³ S'il s'agissait de plates-formes financées par les industriels, leur coût serait compris dans le prix unitaire des tests. Dépendant de l'issue du règlement des "joutes" juridiques actuelles concernant la propriété et l'exploitation des brevets, il pourrait également s'agir de plates-formes dont le coût reviendrait à la collectivité, et qui ne seraient pas compris dans le prix unitaire du test, ou de plates-formes financées par la collectivité, permettant de réaliser ces tests sans avoir à l'acheter aux industriels. Les réponses à ces questions conditionnent, bien évidemment, la faisabilité économique, et donc l'acceptabilité de ces examens.

³⁴ Ce nombre de 24 000 femmes représente l'objectif de la mise en place complète du protocole actuel de dépistage, un objectif en cours de réalisation. Il était encore de 45 000 en 2011.

³⁵ En retenant que le prix d'un caryotype est de 250 €, auquel il convient d'ajouter un coût à peu près équivalent pour le prélèvement.



Il n'en reste pas moins que ce coût ne serait pas sans conséquence sur les dépenses de santé. L'avis N°101 du CCNE³⁶ soulignait déjà que le « *caractère fini des ressources disponibles entraînerait forcément une restriction de l'accès aux soins qui serait aléatoire ou discriminatoire pour certaines populations de patients, avec des conséquences éthiques majeures* ». Il plaidait pour que des choix soient faits de manière volontaire plutôt que subis, et pour qu'ils ne conduisent pas aux deux risques majeurs d'une limitation autoritaire des moyens financiers : déresponsabiliser l'ensemble des acteurs sociaux, et compromettre l'accès aux soins. Les priorités de ces choix doivent donc être collectivement reconnues pour que ceux-ci ne soient pas ensuite arbitrairement imposés.

Dimension éthique

La trisomie 21 tient une place particulière dans la médecine prénatale, puisqu'il s'agit du seul handicap ou maladie sévère qui ouvre à une proposition systématique de dépistage anténatal qui, en dépit d'une sensibilité imparfaite, conduit à un nombre important d'IMG. C'est bien le choix fait par la société de mettre en place ce dépistage qui ouvre un questionnement éthique fondamental³⁷, notamment en raison du grand nombre de fœtus atteints et de la très grande fréquence du recours à l'IMG lorsque le fœtus est atteint.

Devant ce constat et ces craintes, force est de constater la très grande faiblesse de la recherche française sur les handicaps en général, et la trisomie 21 en particulier³⁸. Le CCNE rappelle donc un message fort de son avis N° 107 qui souhaitait que soient assurés « *la promotion et le financement* » - notoirement insuffisants dans notre pays – « *de la recherche par les pouvoirs publics...* ». Il faudrait également relever la persistance dans notre pays (malgré la loi de 2005 sur l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, et malgré la ratification par la France de la convention de l'ONU de décembre 2006 sur les droits des personnes handicapées) d'un défaut majeur dans l'accompagnement et l'inclusion sociale des personnes, enfants et adultes, atteints de handicap, une situation que soulignait avec force le CCNE dans son avis N° 102 : « *une société incapable de reconnaître la dignité et la souffrance de la personne, enfant, adolescent ou adulte, la plus vulnérable, et qui la retranche de la collectivité en raison même de son extrême vulnérabilité, est une société qui perd son humanité.*³⁹ »

Pour autant, l'introduction de nouvelles méthodes, aussi fiables et moins invasives que le caryotype sur prélèvement de villosité choriales ou de liquide amniotique, ne modifie pas intrin-

³⁶ CCNE, avis N° 101 (2007) : "Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier".

³⁷ "Le CCNE ne saurait approuver un programme de santé publique visant à un dépistage de masse systématique de la trisomie 21, qu'il soit direct ou qu'il recoure à des dosages biologiques. En revanche, le Comité ne voit pas d'objection à un programme visant à affiner les indications médicales du diagnostic cytogénétique de la trisomie 21 foetale par utilisation chez les femmes qui le désirent, des tests biologiques sanguins." CCNE, avis N° 37 (1993): "Avis sur le dépistage du risque de la trisomie 21 foetale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes."

³⁸ Il existe un réel déficit de recherche scientifique sur le sujet de la trisomie 21, en particulier en France où moins d'une demi-douzaine d'équipes y consacrent leurs travaux.

³⁹ CCNE, avis N°102 (2007) : "Sur la situation en France des personnes, enfant et adultes, atteintes d'autisme".



sèquement le fond de la procédure actuelle. Elle doit même être reçue comme un progrès dans le cadre du dépistage tel qu'il est proposé aujourd'hui, puisque, notamment, elle limiterait des effets secondaires délétères.

On pourrait s'interroger sur d'éventuels risques de dérive dans le cas où le test fœtal de trisomie 21 sur sang maternel serait proposé à l'ensemble des femmes enceintes comme élément de base du dépistage, en remplacement ou complément du dépistage combiné actuel. La proposition de dépistage faite à l'ensemble des femmes enceintes ne changerait pas, pas plus, vraisemblablement, que la proportion de celles qui l'accepteraient (85 % aujourd'hui). Ce qui changerait en revanche serait l'efficacité de cette première étape de dépistage, de 99 % pour le test génétique sur sang maternel contre 80 % environ pour le dépistage combiné actuel.

L'introduction d'un test moléculaire fiable constitue donc un progrès pour la femme enceinte⁴⁰. Si l'on ne voit pas de raison *a priori* de le remettre en cause, les modalités de sa réalisation pratique interrogent sur : (1) les conditions d'un véritable choix (ou décision) de la part des femmes enceintes, notamment la qualité de l'information et le temps laissé à la décision ; et (2) le risque de banalisation, voire de normalisation, lié au caractère apparemment anodin et facile à mettre en œuvre de ce test, perçu par certains comme une dérive.

1 - La contraction à terme entre dépistage et diagnostic, la difficulté de l'information

A la suite du rapport sur les stratégies de dépistage de la trisomie 21 publié par la Haute autorité de santé (HAS) en 2007, et de sa recommandation qu'une information réelle soit donnée à toutes les femmes, l'information sur le diagnostic de trisomie 21 du fœtus et la possibilité d'une IMG est aujourd'hui donnée à trois reprises : au moment de la proposition de dépistage chez, annuellement, les 800 000 femmes enceintes, mais surtout lors de la proposition du geste diagnostique invasif chez les 24 000 femmes à risque, ainsi que lors du résultat pour les presque 2 000 femmes dont le diagnostic est positif. Malgré les efforts déployés aujourd'hui pour que les femmes puissent faire un choix libre et informé, on peut s'interroger sur la réalité de la compréhension de l'information par toutes et sur le caractère éclairé de leur décision. On peut souligner les efforts des professionnels pour améliorer cette information, notamment ceux du CNGOF, qui a élaboré une plaquette récemment éditée, en collaboration avec la Commission nationale de l'échographie obstétricale et fœtale, la DGS et l'ABM, ainsi que les efforts de certains conseils départementaux de l'Ordre des médecins qui diffusent un document similaire.

La valeur d'une information repose non seulement sur la qualité et l'accessibilité des documents qui la délivrent, mais aussi sur la qualité et le temps de l'information orale donnée par les professionnels, et sur le temps que peut prendre celle/celui qui la reçoit pour l'assimiler et se l'approprier. Une interrogation de nature éthique naît donc de la formidable et rapide évolution des techniques qui conduit au « raccourcissement du temps » entre la proposition d'un test et sa mise en œuvre d'une part, et entre sa réalisation et le résultat qui en est donné d'autre part, problème qui s'ajoute à ceux posés par les systèmes de tarification à l'activité qui

⁴⁰ "Les nouvelles possibilités offertes par les diagnostics prénatals utilisées à bon escient et avec réserve ne peuvent qu'être bénéfiques pour les malades, leurs familles et la population toute entière". CCNE, avis N° 5 (1985): "Avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal".



favorisent le temps consacré à la réalisation d'actes techniques aux dépens du temps consacré à l'écoute et au dialogue.

Il est certain que, pour excellente qu'elle puisse être, l'information donnée à des femmes enceintes ou des couples en attente d'un enfant, recèle une dimension « d'urgence », s'adressant à des personnes directement et immédiatement concernées ; elle peut être perçue de façon biaisée. De plus, elle se situe dans un contexte sociétal où nombre de messages reçus relèvent de la stigmatisation du handicap et de son poids économique et social, du relatif rejet de la différence, voire de l'affirmation d'un « droit » à la bonne santé de l'enfant à naître. Elle ne dispense donc pas d'une information très en amont, que ce soit en période préconceptionnelle pour le couple, ou mieux, en cours de scolarité *via* un enseignement des bases de la génétique et d'un effort de la société pour accepter les différences⁴¹.

2 - La facilité, la rapidité de réalisation, et l'absence de risque des nouveaux tests non invasifs de trisomie 21 posent-elles des problèmes éthiques nouveaux ?

Dans le cadre de la procédure actuelle concernant le dépistage de la trisomie 21 fœtale, et bien que dépistage et diagnostic soient proposés et non imposés aux femmes enceintes, on peut s'interroger sur la pression indirecte qui peut résulter du fait d'une perception collective négative de la trisomie 21 et plus généralement du handicap, ainsi que du défaut majeur d'accueil et d'accompagnement des personnes handicapées de la part de notre société⁴², notamment dans un contexte toujours plus fort de recherche des « économies de santé ».

Ainsi, l'apparente simplicité de mise en œuvre de tests fœtaux de dépistage de la trisomie 21 par prélèvement de sang maternel qui conduit à une amélioration technique du dépistage (plus grande facilité, plus grande efficacité, et moins d'effets secondaires), et la simplification de sa procédure, réalisée très tôt au cours de la grossesse, sont perçues par certains, même s'ils approuvent la substitution éventuelle du test sur sang maternel à l'amniocentèse, comme un pas supplémentaire dans sa banalisation et le risque d'une « traque » de la trisomie 21, qu'ils interprètent comme un risque de dérive vers une forme d'eugénisme.

Rendre plus efficace le dépistage, tel qu'il est proposé, aurait très probablement pour conséquence de diminuer le nombre de naissances d'enfants porteurs d'une trisomie 21. Pour autant, il ne s'agit pas d'un objectif affiché en tant que tel. La finalité de ce dépistage est de donner un libre choix aux parents et d'éclairer leur décision quant à la poursuite de la grossesse. Partant, dans le contexte de la décision prise par la collectivité depuis de nombreuses années de proposer systématiquement (et de rembourser) un dépistage de la trisomie 21 à toutes les femmes enceintes, rendre ce dépistage à la fois plus efficace et moins dangereux (en épargnant à environ 20 000 femmes enceintes chaque année un examen invasif non dénué de risque pour leur fœtus et pour elles-mêmes) ne peut être considéré que comme un progrès d'un point de vue éthique.

⁴¹ CCNE, avis N° 109 (2010) : « Communication d'informations scientifiques et médicales, et société : enjeux éthiques ».

⁴² Voir l'avis N° 102 du CCNE (2007), déjà cité.



Mais il demeure une interrogation éthique sur la manière dont la société accueillera et accompagnera celles et ceux qui, de moins en moins nombreux, continueraient de naître porteurs de ce handicap. Quel regard porterait la société sur les parents qui auraient choisi de donner naissance à des enfants porteurs de trisomie 21 ? Une telle interrogation ne devrait pas, pour autant, aboutir à culpabiliser ceux qui préféreraient éviter, pour eux-mêmes et leurs familles, les difficultés liées à l'éducation d'un enfant trisomique et à son devenir.



III Extension, voire généralisation d'une proposition de dépistage anténatal de handicaps et maladies génétiques par séquençage de l'ADN fœtal présent dans le sang de la femme enceinte

On a vu précédemment que les progrès attendus du séquençage à très haut débit et la diminution de son coût conduiront, à terme, à proposer à toutes les femmes enceintes le dépistage sur sang maternel, voire le diagnostic en un temps de trisomie 21 du fœtus. Outre celle-ci, dont la recherche est focalisée sur le chromosome 21, c'est l'analyse de l'ensemble du génome fœtal qui deviendra réalisable.

La possibilité de le séquencer en partie ou en totalité, chez l'ensemble des femmes enceintes, conduira alors inmanquablement à s'interroger sur la proposition de diagnostic d'autres handicaps ou maladies d'origine génétique, qu'elles soient chromosomiques ou géniques⁴³.

Le diagnostic prénatal de certains handicaps ou maladies d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic (dont certains handicaps intellectuels sévères), identifiables aujourd'hui seulement après la naissance du fait de l'absence de signes d'appel échographiques et d'antécédents familiaux, deviendrait possible. Le diagnostic prénatal d'une maladie mendélienne transmise selon le mode récessif, qui ne peut être réalisé aujourd'hui dans la majorité des cas qu'après la naissance d'un premier enfant atteint, pourrait l'être dès la première grossesse. Y aurait-il alors une légitimité à ne

Objectifs et défis liés au développement de tests génétiques fœtaux sur sang maternel.

Pour le système de santé

- Informer et former l'ensemble des professionnels, conseillers et praticiens, aux nouvelles technologies génomiques, et à leur interprétation.
- Informer et procurer un conseil génétique à toutes les femmes enceintes sur les choix auxquels elles sont confrontées en matière de dépistage et de diagnostic anténatal.
- Développer des tests fiables réduisant au minimum les faux-négatifs et les faux-positifs, dans des conditions susceptibles d'apporter une *assurance de qualité*.
- Gérer efficacement la masse considérable de données produite par le séquençage d'ADN à très haut débit, et leur devenir à l'issue de la période prénatale.
- Développer les outils informatiques permettant d'interpréter au mieux ces données pour qu'elle apportent une information médicalement utile.
- Faire diminuer les coûts des tests afin qu'ils puissent être effectués dans le cadre d'une égalité d'accès, et donc être pris en charge par la solidarité nationale.

Pour les personnes et pour la société

- Concevoir une information abordable par tout public sur les enjeux des tests touchant des maladies très diverses, tant dans leur prise en charge médicale que dans leurs implications humaines pour la personne et son entourage.
- Permettre un processus de choix libre et informé très large, mais respectant le droit de ne pas savoir.
- Dans le cadre d'une procédure ciblée, éviter les données incidentes dont la révélation *ex abrupto* interroge les principes de non-malfaisance et de justice
- Encadrer, voire réprimer, l'accès à des tests disponibles *via* Internet (Direct to consumer [DTC]) et informer sur les risques, humains en particulier, liés à leur utilisation sans aide ni conseil ni accompagnement médical.
- Assurer la permanence et la qualité des soins et de la prise en charge des femmes et des familles qui choisissent de ne pas effectuer ces tests ou décident de poursuivre une grossesse après un diagnostic d'anomalie fœtale.
- Faire tous les efforts nécessaires pour permettre l'application de la loi de 2005 sur l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, afin de permettre l'accueil, l'accompagnement, et l'accès à leurs droits de toutes les personnes, enfants et adultes, atteints de handicaps et de maladies chroniques.

⁴³ Un questionnement éthique majeur ouvert par ces techniques est celui de la place de la prédiction en médecine. Déjà abordé par le CCNE dans son avis N° 46 (1995): "Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention", l'implication de la génétique dans la médecine prédictive sera analysée dans un prochain avis du comité.

pas proposer de tels diagnostics prénatals, quand les maladies prédites seraient « d'une particulière gravité et actuellement incurables », c'est-à-dire qu'elles obéiraient aux prérequis actuels de l'acceptabilité d'une demande d'IMG ?

Dans un avenir certainement proche, il est très probable qu'il sera plus simple d'effectuer un séquençage du génome entier du fœtus que de sélectionner des régions d'intérêt et d'en réaliser un séquençage ciblé. Pour autant, le fait que la technique permette de séquencer l'ensemble du génome fœtal justifiera-t-il sa lecture complète, voire la communication de l'ensemble des données qui auront été lues ?

Si la recevabilité de diagnostics prénatals conduits en dehors de tout signe d'appel échographique ou familial était effectivement retenue, cela bouleverserait les demandes de diagnostic prénatal. Des difficultés, techniques, de faisabilité à grande échelle, et de qualité de la prédiction seraient à résoudre. Et, surtout, des conditions seraient à respecter : la décision personnelle de la femme enceinte ou du couple et non la mise en place d'une politique de santé publique imposée à tous, ainsi que la poursuite des efforts de recherche sur les maladies génétiques et d'accueil par la société, des enfants et des adultes handicapés ou malades.

Dimension médicale et technique

1 - Faut-il passer d'un diagnostic prénatal sur signes d'appel à une proposition de diagnostics prénatals à toutes les femmes enceintes ?

La réalisation de tests fœtaux sur des handicaps et maladies présentant les prérequis de la recevabilité d'une IMG conduirait à bouleverser la conduite actuelle de demande de diagnostic prénatal et d'IMG. A l'heure actuelle en France, près de 3 000 diagnostics prénatals de maladies mendéliennes⁴⁴, représentant plus de 220 maladies différentes, sont faits annuellement et permettent la détection de plus de 500 cas d'atteintes fœtales. Il s'agit de maladies génétiques retenues par les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) comme graves et incurables au moment du diagnostic. La recevabilité d'une demande d'interruption médicale de grossesse est analysée au cas par cas, famille par famille, par les CPDPN.

L'article L. 2131 du code de la santé publique concerne le diagnostic prénatal ayant pour but de détecter *in utero*, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité. Il ouvre à toute femme enceinte, après qu'elle a reçu, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation, « *la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse* ». Il indique également la nécessité « *d'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, compte tenu des antécédents familiaux ou des constatations médicales effectuées au cours de la grossesse* ».

⁴⁴ Ce que l'Agence de la biomédecine qualifie de maladies mendéliennes correspond aux maladies géniques résultant d'une mutation unique (maladie monogénique), à l'exception notamment des maladies dites chromosomiques telles que la trisomie 21.



Ainsi se trouve posée la question de l'existence d'un risque avéré et donc de signes d'appel. Ceux-ci peuvent venir de la détection en partie fortuite de signes, échographiques par exemple, de malformation fœtale. La trisomie 21 fait ici exception, puisque les signes d'appel n'existent qu'au terme des premières étapes du dépistage dont elle est l'objet, dépistage qui est proposé systématiquement à toutes les femmes enceintes.

En dehors du cas très particulier de la trisomie 21, ces signes d'appel incluent l'existence d'une maladie génétique chez un des apparentés, que ce soit l'un des deux parents ou l'un des membres de la fratrie. Le poids médical, psychologique, et plus généralement familial d'une maladie génétique grave et incurable au sein d'une famille, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un premier enfant atteint, est extrêmement lourd et peut être ressenti comme une « injustice » (« pourquoi nous ? »), alors qu'un test génétique simple et physiquement non invasif aurait pu permettre sa détection.

Jusqu'à présent, c'était une contrainte de nature technique qui, en plaçant la détection de maladies chromosomiques ou géniques en aval de signes d'appel, tenait lieu de protection vis-à-vis de possibles excès et dérives. Le développement de tests génétiques fœtaux sur sang maternel, basés sur le séquençage à très grande échelle de l'ADN fœtal, brise les limites et impossibilités, techno médicales, existant jusque là⁴⁵. Le fait que des enfants doivent naître malades pour que leurs suivants ne le soient pas n'est-il pas en contradiction avec le principe de non-malfaisance ? Le fait que toutes les femmes enceintes ou tous les couples ne puissent pas profiter de ce que la technique permet ne s'oppose-t-il pas au principe d'équité ? Pour autant, il est nécessaire de souligner l'illusion de la possibilité de donner naissance à un enfant qui serait exempt de toute « anomalie » génétique – illusion qu'entretiennent dans la société les avancées des techniques d'analyse de l'ADN.

2 - De la séquence du génome entier à une lecture sélective ?

A côté de mutations dont la traduction clinique est connue et fréquente, existe encore un très grand nombre de modifications ininterprétables de séquences de notre génome, en particulier lorsqu'elles siègent en dehors de nos 23 000 gènes. On en ignore le retentissement sur la santé de l'individu. Pire, un certain nombre de modifications de séquence, en particulier de délétions chromosomiques parfois très grandes à l'échelle d'un gène, facilement détectables aujourd'hui par les puces à ADN, risquent d'être interprétées de façon inappropriée, en particulier comme associées à un handicap.

De plus, une lecture complète du génome fœtal conduirait à l'identification de prédispositions à des maladies survenant à l'âge adulte. Il s'agirait, dans la majorité des cas, de la prédiction d'une faible augmentation de la probabilité de survenue de maladies multifactorielles (dia-

⁴⁵ Il est nécessaire de remarquer que ces limites et impossibilités ne sont pas toutes levées. Sur un plan strictement technique, les progrès récents, dont cet avis se fait l'écho, montrent que la résolution de tels obstacles est parfaitement envisageable. Il reste que les coûts engendrés non seulement par l'acte de séquençage de l'ADN fœtal lui-même mais aussi par son analyse informatique et donc son interprétation, sont encore très importants. Dans la mesure où le système Français de soins est fondé sur la solidarité nationale, c'est à elle d'évaluer quelles priorités donner à la prise en charge de tels tests.



bête, par exemple) et de gravité variable. Ces prédictions pourraient avoir un effet particulièrement anxiogène pour la femme enceinte ou le couple. En outre, s'il s'agissait d'une maladie mendélienne, monogénique, transmise sur le mode dominant, cela indiquerait que, dans un grand nombre de cas, l'un des deux parents serait à risque de développer telle ou telle maladie. Malgré l'intérêt que cela pourrait présenter pour le parent concerné, et pour la conception, par les parents, de futurs enfants, il faut rappeler que ces informations ne correspondraient pas à la vocation première du test fœtal sur sang maternel.

Ainsi, au vu de la détection possible de modifications de séquences d'ADN non interprétables, mal interprétées ou ne concernant pas seulement le fœtus, se pose la question d'une lecture sélective du génome fœtal. Un problème éthique est lié à la possibilité que l'identification chez le fœtus de séquences génétiques associées à une maladie grave et actuellement incurable aille au-delà de la question posée, « embarquée à son insu » par la technique qui lui en donnerait la possibilité comme nous en avons l'exemple dans le processus du diagnostic de la trisomie 21 avec la découverte « fortuite » d'anomalies chromosomiques « incidentes ». Dans le cadre du séquençage extensif de l'ADN, la notion même d'« anomalie incidente » perd de son sens puisque, à terme, l'ensemble des caractéristiques génétiques déterminées par la seule séquence deviendrait lui-même « incident » par rapport à la réponse aux questions qui auraient justifié l'analyse de l'ADN fœtal.

3 - Des difficultés à surmonter.

Si le principe du séquençage et de l'analyse complets de l'ADN fœtal à partir d'un prélèvement de sang maternel était retenu, il y aurait de nombreuses difficultés à surmonter.

- a. Comme pour le test de trisomie 21, le taux de faux-positifs devrait être aussi faible que possible, plus encore que celui de la trisomie 21. En effet, ce ne serait pas un test mais des dizaines, voire des centaines de tests qui seraient effectués à partir d'un seul prélèvement de sang maternel : le risque est que le nombre de faux positifs augmente de façon proportionnelle au nombre de tests effectués, c'est-à-dire au nombre de régions chromosomiques ou de gènes étudiés. Il s'agirait de ne pas créer une situation absurde où un grand nombre de femmes enceintes devraient subir un examen invasif afin de vérifier un résultat obtenu sur sang maternel. Idéalement, il faudrait qu'un résultat positif puisse être validé sur une seconde prise de sang et non par un prélèvement invasif.
- b. La mise en place de plates-formes capables d'assurer, avec toutes les qualités requises, l'analyse d'un grand nombre de prélèvements sanguins serait un défi, que ces plates-formes soient de la responsabilité des industriels proposant les tests ou de celle de la collectivité. Il s'agirait naturellement des mêmes plates-formes que pour la trisomie 21. La mise en place du dispositif devrait être progressive, comme cela a été évoqué dans les lignes qui précèdent à propos de la trisomie 21.
- c. D'autres difficultés ont trait à la qualité de la prédiction et, partant, à la recherche d'une corrélation toujours plus fiable et précise entre une anomalie génétique identifiée (génotype) et son expression clinique (phénotype), et à l'estimation de la probabilité de survenue



de la maladie ou du handicap en cas d'existence de ces anomalies génétiques. Il a été évoqué plus haut que certaines délétions de plusieurs millions de nucléotides n'ont pas nécessairement de traduction clinique. Celles-ci, ou leur produit miroir, certaines duplications, ne sont que des variations de la norme, qui traduisent la diversité génétique humaine. Des consortiums internationaux font aujourd'hui l'effort de les cartographier sur un grand nombre de personnes et de connaître leur traduction clinique. Seul devrait être envisagé le diagnostic prénatal de délétions ou duplications de régions chromosomiques dont on connaît l'association à une expression clinique grave. Dans un grand nombre de maladies mendéliennes, le ou les gènes responsables ont été identifiés. Leurs mutations délétères sont associées à l'apparition de la maladie, avec, cependant, une fréquence variable, posant la question du seuil à partir duquel on considèrerait le risque comme important. Cependant, peuvent exister dans ces mêmes gènes des variations ou plutôt des variants dont on ignore l'effet sur l'apparition de la maladie. Des travaux de recherche complémentaires sont nécessaires pour conclure au caractère délétère ou non de ces variants. Des consortiums internationaux de laboratoires se sont créés, maladie par maladie. De plus, le Human Variome Project⁴⁶, réunissant un grand nombre de consortiums, a pour ambition de caractériser l'ensemble des variations du génome humain.

- d. Enfin, pour nombre de maladies mendéliennes pouvant aujourd'hui faire l'objet d'un diagnostic prénatal, existent des variations de pénétrance et d'expressivité qui sont indépendantes de la nature de la mutation du gène responsable. Ces variations sont le fait de facteurs modificateurs, génétiques ou non génétiques, en particulier environnementaux. Il apparaît indispensable de chercher à les identifier, car ils permettront de mieux évaluer la probabilité de survenue et la gravité attendue de la maladie et ainsi de guider le conseil génétique. Ils pourront également éclairer la compréhension de la physiopathologie de la maladie et ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Certains proposent, pour les maladies récessives, une alternative aux tests fœtaux sur sang maternel : **les tests préconceptionnels**. Il s'agirait de réaliser, dans la période préconceptionnelle ou avant tout projet parental, des tests génétiques recherchant si chacun des membres du couple est porteur d'une mutation délétère sur un même gène, impliqué dans une maladie grave, actuellement incurable et pouvant faire l'objet d'une IMG. On déplacerait ainsi l'identification d'un risque du fœtus vers ses futurs parents. Cette identification de couples à risque de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave, bien que déjà appliquée dans certains pays pour certaines maladies, ouvre de vastes et délicates questions éthiques, notamment parce qu'elle conduit à constituer une espèce de « carte d'identité de risque génétique » qui présenterait le double risque d'interférer dans les unions entre personnes envisageant un projet parental et de cataloguer ou catégoriser ces personnes, les soumettant ainsi à de potentielles discriminations ou stigmatisations. Cette situation soulèverait des problèmes éthiques qui s'intègrent dans le contexte général de ceux posés par un accès au séquençage complet du génome quel que soit l'âge. Cette question nécessite donc une analyse particulière que le CCNE a commencée en vue d'un prochain avis.

⁴⁶ www.humanvariomeproject.org



Dimension éthique

1 – De nombreux problèmes éthiques.

Le développement de tests génétiques fœtaux sur sang maternel pose les problèmes éthiques suivants :

- a. Le conseil génétique sera d'autant plus difficile que les femmes enceintes ou les couples n'auraient pas l'expérience de la maladie, et que leur nombre faisant appel à ce conseil serait important. La réunion des conditions qui permettraient aux femmes enceintes ou aux couples de prendre une décision éclairée serait impérative. Les modalités de l'information de la femme et du couple sur la maladie identifiée, décrite dans l'avis N° 107 du CCNE, serait indispensable. Les femmes enceintes et les couples devraient être accompagnés par des équipes de conseil génétique formées et pluridisciplinaires, comprenant en particulier des psychologues et pouvant avoir recours à un médecin ayant une expertise dans la maladie identifiée. Une information générale des jeunes couples en amont de leur projet parental, sur les possibilités de diagnostic prénatal devrait être encouragée.
- b. Le risque que des femmes enceintes ou des couples anxieux effectuent un test génétique fœtal « pangénomique » disponible *via* Internet, doit nous interroger. En effet, les résultats de ces tests, délivrés sans être ni expliqués ni accompagnés, pourraient conduire ces femmes ou ces couples à décider seuls d'une IVG, si la femme est dans le délai légal des 14 semaines d'aménorrhée l'autorisant. L'existence de tels tests nous contraignent ainsi à une grande vigilance, en particulier lorsqu'ils permettent la détection de mutations pathogènes de maladies mendéliennes ne conduisant pas actuellement à la recevabilité d'une demande de diagnostic prénatal (DPN), ou de variants fréquents associés à l'augmentation de risque de maladies multifactorielles, ou enfin de variants de signification biologique et clinique inconnue. Cette vigilance ne peut pas seulement reposer sur une somme d'interdits dont les contours, nationaux en particulier, marquent les limites de l'efficacité⁴⁷. Elle se confronte dès à présent à l'existence de tests directement disponibles pour le consommateur (DTC : « direct to consumer »), *via* Internet notamment. Pourtant, après une phase initiale d'enthousiasme, il semble que l'accès direct des sociétés commerciales de diagnostic génétique à ces « consommateurs » se heurte au fait que ces derniers sont également et surtout des patients. Ces sociétés, qui prétendaient à une relation directe avec la population, semblent donc avoir compris et admis qu'elles ne pouvaient négliger l'importance du rôle du médecin et du colloque singulier malade – médecin qui valorisent l'indispensable conseil génétique ; celui-ci donne un sens à la démarche choisie et favorise l'acceptabilité des messages et informations dérivés de l'analyse de la séquence de l'ADN⁴⁸.

⁴⁷ Une réglementation unanimement et universellement acceptée, qui respecterait le principe d'équité fondateur de notre système Français de soins, paraît aujourd'hui encore irréaliste. Elle pose néanmoins la question de normes éthiques internationales, en particulier dans le domaine de la génomique médicale personnelle.

⁴⁸ Allison M. Direct-to-consumer genomics reinvents itself. *Nat Biotech.* 2012; **30**: 1027- 1029.



- c. La poursuite des recherches sur l'ensemble des maladies faisant l'objet d'un diagnostic prénatal est indispensable. Elle témoignerait de l'engagement de la société dans les soins dus aux malades et de ce que l'interruption de grossesse n'est pas un but en soi mais un pis-aller. A été évoqué plus haut l'importance des recherches sur l'origine des modifications de pénétrance et d'expressivité, car elles peuvent ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. Pouvoir, grâce à ces recherches, faire qu'une maladie ne soit plus « incurable au moment du diagnostic », et donc n'ouvre plus à la recevabilité d'un diagnostic prénatal serait la plus grande des satisfactions pour les familles comme pour les médecins les prenant en charge.
- d. L'accueil, l'accompagnement et le soin des personnes, enfants et adultes, handicapés ou malades par la société sont, là encore, indispensables. Comme indiqué plus haut, ils témoigneraient de ce que l'interruption de grossesse n'est pas une fin en soi. Un effort particulier est à faire pour les adultes présentant un handicap intellectuel dont on sait que l'accompagnement et l'inclusion dans la société en France sont profondément insuffisants. Savoir pour une femme enceinte ou un couple que leur enfant sera bien accueilli par la société peut modifier leur décision quant à l'issue de la grossesse.
- e. Il n'est pas envisageable d'isoler une réflexion, notamment éthique, sur des tests génétiques fœtaux sur prélèvement de sang maternel, de celle, plus générale, sur la maladie, le handicap et la différence, de même qu'il n'est pas possible de la limiter à ses aspects techniques, économiques et médicaux en négligeant sa dimension sociale et politique.
- f. Comme abordé plus haut, la proposition systématique de dépistage de la trisomie 21, tel qu'il est actuellement pratiqué, nécessite encore la confirmation du diagnostic par l'analyse du caryotype de cellules fœtales prélevées dans les villosités choriales ou le liquide amniotique. L'analyse du caryotype pose des problèmes éthiques parce que, permettant l'analyse de l'ensemble des chromosomes, il ouvre la porte à la détection possible de nombreuses anomalies ou altérations chromosomiques qui n'étaient pas initialement recherchées et qui peuvent ne pas être « d'une particulière gravité clinique », par exemple les syndrome de Klinefelter et de Turner cités plus haut. Ces anomalies "incidentes", fortuitement identifiées, sont annoncées à des femmes enceintes et des couples qui n'ont pas été préalablement informés de cette recherche. Ces couples se trouvent, de plus, dans un état de vulnérabilité lié à l'ensemble du processus, en lui-même anxiogène, du dépistage de la trisomie 21. Une proposition de séquençage complet de l'ADN fœtal, et de communication de l'ensemble des résultats à la femme enceinte ou au couple amènerait à démultiplier le même type de problème éthique, à une échelle sans aucune commune mesure avec la situation actuelle.

A l'inverse, devant un risque de handicap ou de maladie « incurable au moment du diagnostic et d'une particulière gravité », mais de probabilité de survenue faible, comment faire au mieux la part entre gravité et probabilité de survenue ? Quand considérer qu'elle serait trop faible pour devoir être diagnostiquée et ainsi prise en considération dans le cadre d'une demande d'IMG ?

- g. Puisqu'il est totalement déraisonnable d'entretenir dans la population l'illusion d'une possibilité de prévention totale des handicaps et maladies d'origine génétique, l'une des questions principales que nous adressent l'existence même et le développement de tels tests est celle de l'accueil et de l'accompagnement des personnes handicapées et malades. De ce point de vue, la détection anténatale d'altérations géniques ou chromosomiques peut être perçue comme préliminaire - au moins dans certains cas - à des soins précoces, et comme préparant à l'accueil d'un enfant différent, lorsque cet accueil est supportable par les parents.
- h. Il convient également de s'interroger sur l'illusion d'une éradication de tous les handicaps et maladies génétiques, illusion qui transparait dans la fascination devant la technologie, génétique en particulier⁴⁹, qui serait toute puissante. Il s'agit d'une illusion que, seule, peut combattre une appropriation la plus large possible, par la population, du savoir génétique et sa prise de conscience des limites d'un tel savoir⁵⁰. L'avis N° 109 du CCNE insistait, plus généralement, sur la nécessité d'une diffusion et du partage des connaissances par voie institutionnelle et pédagogique, en particulier dans les domaines de la génétique et de la génomique. Il en faisait même une priorité⁵¹.

2 - Existe-t-il un risque de glissement vers une forme d' « eugénisme » ?

Dans sa saisine, le Directeur général de la santé note que « *le séquençage du génome du fœtus couplé à des techniques statistiques et de biologie informatique a permis de détecter les variations génétiques du fœtus de manière détaillée. Pour la communauté scientifique, ces travaux ouvrent la voie au séquençage du génome du fœtus et à l'identification de plusieurs milliers de troubles génétiques au moyen d'un seul test non invasif.*

De telles avancées biotechnologiques alimentent les questions tenant au risque possible de dérive eugéniste. »

Le « risque possible de dérives eugénistes », mentionné ici, fait référence aux sinistres pratiques eugénistes qui ont été mises en place, à la fin du XIXe et durant la première moitié du XXe siècle dans des démocraties comme les Etats-Unis et la Suède, sous la forme de campagnes de stérilisation forcées de dizaines de milliers de personnes, dans un but d' « amélioration » de la « qualité » et des caractéristiques héréditaires de la population. Au nom d'une interprétation scientifiquement délirante et moralement indigne de la théorie darwinienne de l'évolution du vivant, la biologie et la médecine se sont mises au service d'une idéologie et d'une pratique brutale de stigmatisation, de discrimination et de violence exercées par des Etats sur les per-

⁴⁹ « Nous sommes tous de jeunes barbares que nos jouets neufs émerveillent encore. » Antoine de Saint-Exupéry. *Terre des hommes* (1939).

⁵⁰ « Il convient surtout de miser sur l'appropriation par les couples du savoir génétique, la prise de conscience des limites d'un tel savoir, des risques de surdiagnostic et - poussé à l'absurde - du risque de ne jamais concevoir d'enfant. Aucun être humain, en effet, ne peut naître génétiquement exempt de risque de développer une maladie grave au cours de son existence ». CCNE, avis N° 107 (2009): « Avis sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI). »

⁵¹ CCNE, avis N° 109 (2010) : « Communication d'informations scientifiques et médicales, et société : enjeux éthiques ».



sonnes les plus vulnérables de la société : personnes atteintes de handicap intellectuel, sensoriel, moteur, mères célibataires, chômeurs, alcooliques, ... idéologie et pratiques dont l'évolutionniste Stephen Jay Gould a analysé les conséquences tragiques dans son livre *La mal mesure de l'homme*⁵².

La période nazie a donné au mot « eugénisme » une dimension radicale en terme de barbarie, passant d'une politique massive de stérilisation forcée aux lois de « pureté raciale », au meurtre des enfants et des personnes adultes atteints de handicap, et au génocide. Et c'est lors du procès des médecins nazis à Nuremberg, en 1947, qu'est né le Code Nuremberg, qui énonce les principes qui fondent l'éthique biomédicale moderne, et notamment le principe du choix libre et informé.

Aujourd'hui, au niveau international, toute mise en place par un Etat d'une politique eugéniste est très largement⁵³, voire universellement interdite et condamnée, et considérée comme une violation des droits fondamentaux de la personne⁵⁴. Et plus encore que des interdits, c'est des messages que porte la société que peut venir le rejet unanime de telles pratiques.

Ces politiques eugénistes, reposant sur une violence faite aux personnes et sur un déni de leurs droits fondamentaux, n'ont aucun rapport avec la possibilité offerte aux femmes enceintes de les informer sur la possibilité de réaliser, si elles le souhaitent, un test permettant de détecter d'éventuels risques de handicaps ou maladie graves et incurables auquel serait exposé leur fœtus. Mais, comme mentionné plus haut, il faut veiller à ce que ce choix individuel soit véritablement libre. Il faut donc qu'il ne soit pas influencé par des pressions sociétales, aussi indirectes soient-elles, qui pourraient résulter : (i) de l'expression d'une perception collective négative concernant la naissance d'un enfant atteint d'un handicap ou d'une maladie, (ii) d'une préoccupation pour les coûts économiques en termes de solidarité qui pourraient en résulter, ainsi que (iii) du défaut majeur d'accueil et d'accompagnement des personnes, enfants et adultes, handicapés par notre société.

Il apparaît donc essentiel que les conditions d'un véritable processus de choix et de décision éclairée et autonome des couples soient réunies et respectées, et que, de manière complémentaire les efforts collectifs de recherche, d'accueil, d'accompagnement et de soins soient poursuivis afin que la proposition systématique de diagnostic - répondant à une nécessaire équité d'accès aux tests - ne puisse être interprétée par les femmes enceintes, par les couples, et plus largement par la société comme une incitation, une injonction des politiques de santé publique et de la collectivité à ne pas donner naissance à un enfant qui serait atteint d'un handicap ou d'une maladie d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic, voire une incitation de la collectivité à ne donner naissance qu'à des enfants indemnes de toute anomalie génétique susceptible de conduire à une maladie ou un handicap.

⁵² Gould SJ. *La mal mesure de l'homme*. Le Livre de poche, 1997.

⁵³ Voir, par exemple, la Charte des droits fondamentaux adoptée le 7 décembre 2000 par l'Union européenne.

⁵⁴ Mais cette condamnation et cet interdit n'ont pu éviter que des campagnes de stérilisation forcée se produisent de manière massive jusqu'à la fin du XXe siècle, comme dans le Pérou d'Alberto Fujimori.



3 - Comment lire le génome fœtal et qu'en communiquer?

Voulant limiter tout risque de stigmatisation et de discrimination et préserver la singularité de chaque situation familiale, le législateur n'a pas retenu le principe d'une liste *a priori* de maladies pour lesquelles une demande d'IMG serait recevable. Il existe pourtant une tension éthique entre l'absence de cette liste et la mention spécifique de la trisomie 21 ouvrant au diagnostic prénatal, voire à l'IMG. Cette attitude est-elle toujours envisageable devant la quantité considérable d'informations que peut induire la lecture de l'ADN du fœtus à un temps précoce de sa vie prénatale ?

Avec la possibilité d'effectuer le séquençage du génome fœtal présent dans le sang maternel, naissent de nombreuses questions éthiques, qui reprennent, pour une part, les questionnements éthiques soulevés d'une manière plus générale par les techniques à très haut débit d'analyses du génome humain dans leurs usages médicaux et sociétaux, questionnements qui feront l'objet d'un avis du CCNE en cours de préparation. Pour autant, les tests fœtaux présentent des caractéristiques particulières dont il est nécessaire de soulever les implications.

La première implication est que les informations qui viennent d'une séquence d'ADN dont l'interprétation évolue de jour en jour, seront délivrées dans un temps court, celui des premières semaines de grossesse. Une fois la séquence de l'ADN établie, si elle est d'une fiabilité technique suffisante pour permettre une utilisation clinique⁵⁵ au moment du diagnostic, l'interprétation de cette séquence s'affinera au cours du temps, laissant ouverte, après la naissance, la question de l'actualisation de l'information auprès des futurs parents, puis de l'enfant lui-même et de l'adulte qu'il pourra devenir. Convendra-t-il de conserver les données brutes ? Sous quelle forme ? Sous la responsabilité de qui ? Et quand, comment, et à qui les communiquer le cas échéant ?

La deuxième implication est qu'une médecine prénatale, prédictive dans ce cas, qui généraliserait la possibilité, en principe égale pour tous, de lire la séquence de l'ADN de nombreux, voire de tous les fœtus, en ferait à l'heure actuelle une exception dans une société qui non seulement n'offre pas à tous, adultes en particulier, la même possibilité, voire qui l'interdit à la plupart d'entre eux. Mais, faudrait-il pour autant ne pas rechercher chez le fœtus d'éventuelles maladies et handicaps génétiques qui seraient d'une « particulière gravité », et qui, à terme, pourraient ouvrir la voie à la prévention et la thérapeutique ?

La troisième implication, enfin, vient notamment de l'impossibilité actuelle de guérir la plupart des handicaps d'origine génétique, ainsi que la plupart des maladies que la séquence de l'ADN permet aujourd'hui de prédire.

Le choix fondamental auquel la femme, ou le couple, se trouve confrontée est celui de la poursuite ou de l'interruption de la grossesse, un choix que, de plus, il doit faire dans un temps très limité et particulier, un temps d'urgence. Comment apporter l'aide la plus efficace, mais également la plus neutre à cette décision ? Il n'y a, bien évidemment, pas là de réponse formel-

⁵⁵ On parle de "qualité clinique".



le et absolue, et surtout pas simple à cette question, mais il convient d'approfondir les questions soulevées par les quatre attitudes possibles :

- a. Utiliser le séquençage global de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel comme un simple substitut aux tests génétiques et chromosomiques actuellement autorisés, en ne lisant et ne communiquant que les résultats correspondant à ces tests.

De même que la loi interdit et réprime, en dehors de cas précis, la pratique, pour les adultes, de tests génétiques pourtant moins élaborés que ceux dont il est question ici (tests de paternité, test génétiques sur Internet), il est théoriquement envisageable de considérer le séquençage de l'ADN fœtal circulant (quand son coût sera, dans un proche avenir, vraisemblablement moins important que celui des tests génétiques actuellement réalisés) uniquement comme un substitut technique aux tests génétiques et chromosomiques actuellement autorisés, de ne pas changer les pratiques en termes d'indications et de choix libre et informé, et de ne communiquer, après séquençage, que les résultats qui auraient été ceux que l'on obtient aujourd'hui à partir de tests génétiques ciblés⁵⁶. Mais s'il existe un droit de ne pas savoir, peut-on accepter une « interdiction de savoir » ?

- b. Communiquer à la femme enceinte et au couple l'ensemble des données recueillies

A l'opposé, est-il envisageable de laisser une personne seule devant l'immensité des données que représente une séquence d'ADN génomique total ? Personne au monde ne disposant des outils informatiques d'interprétation d'une telle séquence, même les plus éminents spécialistes du domaine ne pourraient en retirer une information utile et utilisable en terme de santé. Pour obtenir une telle information, la lecture de la séquence brute repose sur des outils de très haute technologie. Elle nécessite donc un, ou plusieurs médiateurs. Ces intermédiaires peuvent participer d'une entreprise de santé publique volontariste et respectueuse d'un accompagnement humain des couples qui feront face à des décisions délicates, voire difficiles. La « médiation » ne peut, sinon, qu'être laissée à une sphère marchande qui, d'une manière ou une autre, fera des choix dictés par des considérations autres que celle de la bienfaisance, l'autonomie ou l'équité. On peut, par exemple, questionner le choix existant, fait par une société commerciale, de rechercher les aneuploïdies de cinq chromosomes et de mettre sur le même plan les trisomies 21, 13 et 18, et celles qui concernent les chromosomes sexuels.

- c. Cibler, en amont du médecin, la lecture du séquençage global.

Dès que l'on adjoint une interprétation à une séquence d'ADN (les spécialistes parlent d'annotation du génome), on devient dépendant de l'état de l'art, très évolutif dans ce domaine particulier.

⁵⁶ En tout état de cause, une telle interdiction serait en grande partie inefficace à une époque où la circulation des échantillons biologiques permettant le séquençage de l'ADN est difficilement contrôlable et où des offres sans frontières se multiplient *via* Internet™. De plus, son contournement ne serait probablement pas accessible à tous, pour des raisons financières, et défierait donc l'équité qui fonde à la fois la réflexion éthique et la pratique de la médecine dans notre pays.



Que l'on s'interdise de lire certaines séquences de l'ADN, ou qu'on en fasse une détermination totale et qu'on choisisse ensuite les régions qui présentent un intérêt clinique, se pose la question du choix de ces régions et de la motivation de ce choix. Doit-on cibler la lecture de la séquence sur une affection particulière, voire plusieurs (mais combien et lesquelles ?) ou doit-on être à l'écoute de la demande des parents, sachant que ces derniers n'ont pas, en l'état actuel des choses, une information suffisante pour imaginer tout ce à quoi leur futur enfant peut être exposé ?

On peut envisager la mise en place d'une procédure d'élaboration et de révision permanente d'un ensemble de maladies et handicaps d'origine chromosomique et génique. La mise en place d'une procédure de lecture sélective de la séquence de l'ADN devrait, dans cette situation, répondre à deux conditions impératives :

1. Que cette lecture fasse l'objet d'une réflexion interdisciplinaire. La contribution, notamment de professionnels non médecins, est d'une grande importance sur ce sujet sensible dont l'acceptabilité par la société est délicate. En effet, si le critère d'incurabilité peut être défini sur des bases médicales et doit être révisable au fur et à mesure des progrès thérapeutiques, le critère de particulière gravité présente des considérants extra médicaux qui doivent prendre en compte la situation individuelle des familles et de la grossesse en cours⁵⁷.
2. Que cette lecture demeure très évolutive pour que l'inscription de telle ou telle anomalie dans un cadre réglementaire ne nuise pas à la nécessaire adaptabilité des procédures de détection et d'information aux évolutions rapides et constantes de la connaissance.

Mais cette procédure de ciblage, même réalisée dans les conditions énoncées ci-dessus et qui semblent bien difficiles à atteindre, entraînerait un bouleversement considérable dans la pratique médicale. En effet, un choix *a priori* des cibles de lecture de la séquence d'ADN, réalisé en amont du médecin, ôterait au médecin, interlocuteur direct de la femme enceinte ou du couple, tout pouvoir de jugement, et toute capacité de répondre dans le détail aux nombreuses interrogations que les résultats de cette lecture susciteraient chez ces couples. Le médecin serait alors déresponsabilisé, au sens éthique plus encore que juridique, alors même qu'il lui incomberait toujours d'assurer le suivi non seulement de la grossesse, mais de la vie future de l'enfant après sa naissance.

- d. Communiquer le résultat d'une lecture ciblée du séquençage global dont le crible est laissé à la responsabilité du médecin conseil en génétique.

Même dans un registre de très haute technologie et de grande complexité comme c'est le cas ici, la pratique médicale clinique possède une expertise irremplaçable qui est celle du

⁵⁷ A titre d'exemple, de rares cas de demande d'interruption de grossesse pour un fœtus porteur d'une prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire ont été acceptés. Il s'agissait de contextes familiaux sévères, liés non seulement à la mutation du gène BRCA1 mais aussi à des facteurs génétiques modificateurs encore non identifiés mais résumés par la sévérité de l'histoire familiale. Il serait, par contre, délétère de prendre en compte la présence de toutes les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, mutations qui concernent environ une personne sur 400 en France. De plus, si les risques moyens de cancer du sein sont élevés, il existe une variabilité du risque dans la population générale, liée à des facteurs génétiques modificateurs en cours d'identification. Cet exemple illustre la prudence qu'il faut avoir pour des maladies présentant une pénétrance et une expressivité variables.



colloque singulier. On pourrait donc envisager que, sur la base d'une séquence d'ADN « pré interprétée », c'est à dire porteuse d'information pour le seul spécialiste, le généticien clinicien cible *a posteriori*, en ayant pris lui-même connaissance de l'ensemble, les renseignements qu'il est important de donner ou pas aux personnes qu'il conseille. Cette démarche est très dynamique, respectant ainsi les évolutions extrêmement rapides de la connaissance en génomique humaine, et très souple, permettant de conserver la dimension humaine de la relation du médecin avec ses interlocuteurs, ainsi que leur droit de savoir et de ne pas savoir au cours d'un dialogue singulier qui respecte les principes du choix libre et informé.

Mais cette démarche n'est pas sans ouvrir de nombreuses questions. La première est qu'elle n'est envisageable que si un nombre suffisant de médecins conseils en génétique peuvent acquérir et entretenir une formation très pointue et de haut niveau en génomique. Tous ces médecins devraient, en outre, participer à des réseaux de compétence, afin de profiter d'une expertise collective leur permettant de réviser en permanence les informations qu'ils pourraient transmettre comme importantes et pertinentes aux personnes qu'ils conseillent. Se situant alors dans un cadre qui se rapprocherait de celui de l'imagerie, fœtale en particulier, le médecin conseil en génétique serait confronté aux mêmes types de problèmes de responsabilité que les échographistes⁵⁸.

⁵⁸ Responsabilités éthiques et médicales, auxquelles s'ajoutent des responsabilités dans le domaine juridique, les échographes devant assumer un nombre important de mises en cause, y compris judiciaires.

IV Propositions et pistes de réflexion

Sans qu'il soit question de se laisser guider par la technique, il est impossible de ne pas considérer et prendre en compte l'évolution si rapide, en cours aujourd'hui, des outils de la génomique humaine. Ceci vaut particulièrement pour les nouveaux tests génétiques fœtaux effectués sur prélèvement de sang maternel et fondés sur les méthodes de séquençage d'ADN à très haut débit.

Les outils existent et seront probablement utilisés s'ils ne le sont pas déjà. La question est donc davantage de savoir comment nous estimons qu'ils devraient être utilisés et régulés que d'imaginer qu'ils pourraient ne pas l'être. Être capable de réaliser ce qui apparaît encore aujourd'hui comme un exploit technologique et, qui plus est, dans des conditions économiques plutôt favorables du fait d'un coût en continue et rapide diminution, n'autorise pas à l'appliquer sans discernement ni considération de ses implications éthiques.

Respecter le temps du savoir et informer

La « révolution génétique » à laquelle a conduit la possibilité nouvelle de séquencer l'ADN, en particulier humain, ne doit pas nous faire oublier combien notre savoir reste de nature essentiellement probabiliste, et qu'il se construit en amont de sa possible application médicale. Ce que nous pouvons déduire de la séquence de l'ADN est, notamment, qu'existent, dans la séquence d'un gène, certaines mutations qui, héritées de chacun des deux parents, conduiront, avec une forte probabilité, à une maladie, la mucoviscidose par exemple. Ce que, souvent, nous ne pouvons pas déduire, c'est la gravité clinique de l'affection à laquelle conduira l'anomalie génétique constatée.

La somme de données génétiques auxquelles nous sommes, et serons toujours plus confrontés doit être transformée en information pertinente et utile en terme de santé. L'immense majorité, ou plutôt la quasi-totalité des variations génétiques (mutations, délétions, duplications de séquences) ne sont qu'un reflet de la diversité et de la singularité de chaque être humain, que favorisent, à chaque génération, les mécanismes de diversification et de brassage génétique liés à la reproduction sexuée. La complexité de ces données nécessite une information rigoureuse et scientifiquement pertinente. La délivrer est le rôle premier du conseil génétique dont il faut rappeler l'importance dans les choix et décisions libres des femmes et des couples en attente d'enfant. Cette problématique de l'information tient donc une place centrale dans la réflexion du CCNE, et la nécessité de sa mise en œuvre figure au rang de recommandation première.

Proposer le dépistage de la trisomie 21 à partir du séquençage de l'ADN fœtal sur sang maternel

L'analyse effectuée plus haut de l'exemple du test de trisomie 21 qui serait proposé à partir du séquençage de l'ADN fœtal sur sang maternel aboutit à la conclusion qu'il constituerait un progrès d'un point de vue éthique, au regard des modalités actuelles de proposition systématique de dépistage de la trisomie 21, qui revêt un caractère emblématique en France.



Le test génétique fœtal de trisomie 21 sur sang maternel ne peut encore, à ce jour, devenir un test diagnostique remplaçant le caryotype sur cellules fœtales. Il correspond à une amélioration technique du dépistage (plus grande facilité et moins d'effets secondaires), tel qu'il est pratiqué en France aujourd'hui. Le CCNE considère que cette méthode, qui ne modifie pas intrinsèquement le fond de la procédure actuelle, revêtirait une importance considérable en terme de non-malfaisance (diminuer le nombre de prélèvements invasifs et potentiellement dangereux). Cette simple amélioration devrait être accompagnée d'une prise en charge du test par la solidarité nationale - à supposer que le coût en soit devenu acceptable.

En ce qui concerne l'éventualité d'une mise en place progressive de ce test, en première intention du dépistage, chez l'ensemble des femmes enceintes, les limites sont d'ordre technique (pourcentage de résultats ininterprétables), organisationnel et économiques (coût actuellement très élevé) plus que d'ordre éthique, puisque : (a) la proposition de dépistage faite à l'ensemble des femmes enceintes et son caractère facultatif ne seraient pas modifiés par rapport à la situation présente ; (b) l'efficacité du test permettrait à toutes les femmes enceintes de connaître de façon équitable, et, si bien sûr elle le souhaitaient, le statut de leur fœtus vis à vis de la trisomie 21. Néanmoins, pour autant que les problèmes techniques, organisationnels et de coût soient résolus, cette extension nécessiterait qu'un ensemble de conditions en assure la pertinence, la sécurité, l'égalité d'accès sans conditions de ressources, ainsi que la qualité de l'information et de l'accompagnement.

Accompagner l'extension des prescriptions de tests génétiques fœtaux sur sang maternel

Les sciences et les techniques nous placent dans une situation où un test donné, correspondant à un handicap ou une maladie d'origine génétique particulière, ne peut plus être considéré indépendamment de tout un ensemble d'autres tests, voire du déchiffrement de l'ensemble de notre patrimoine génétique. Ainsi, est-il vraisemblable que la dimension emblématique et exceptionnelle de la trisomie 21 s'estompe devant un nombre croissant d'altérations chromosomiques et de mutations associées aux maladies et handicaps génétiques, parfois gravissimes, qui seront identifiées.

Dans la perspective d'un système de régulation efficace et respectueux des personnes, notamment de leur autonomie, il serait nécessaire de pouvoir effectuer soit une lecture sélective des séquences d'ADN alors que les évolutions techniques nous entraînent à en effectuer une lecture globale, soit une lecture totale mais une communication sélective et adaptée. Au-delà de ce que nous ne pouvons pas encore interpréter dans la succession des bases de certaines régions de l'ADN, et de tout ce qui n'est pas interprétable en termes de santé et de maladie ou de handicap, il y a ce dont la connaissance ne devrait sans doute pas être déterminante pour une décision de poursuite ou d'interruption de grossesse.

Le CCNE pense que la lecture de l'ADN fœtal entier, lorsqu'elle pourra être réalisée dans des conditions pratiques (économiques, notamment) et de qualité clinique reconnue, devrait être restituée de manière sélective sur des critères pertinents et rigoureux. Au premier rang de ceux-ci devrait figurer la particulière gravité et l'incurabilité de la maladie au moment du diagnostic. Demeurerait les problèmes éthiques évoqués plus haut, et notamment :



- Devant un risque de handicap ou de maladie « d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic », mais de probabilité de survenue faible, comment faire la part entre gravité et probabilité de survenue ? Quand considérer qu'elle serait trop faible pour devoir être prise en considération dans le cadre d'une demande d'IMG, et donc comment fixer un seuil ?

Une fois la séquence de l'ADN établie, son interprétation s'affinera au cours du temps, laissant ouverte, après la naissance, la question de l'actualisation de l'information auprès des futurs parents, puis de l'enfant lui-même et de l'adulte qu'il pourra devenir. Convendra-t-il de conserver les données brutes ? Sous quelle forme ? Sous la responsabilité de qui ? Et quand, comment, et à qui les communiquer le cas échéant ?

Valoriser ce que la génomique apporte(ra) à la thérapeutique

La prise en charge des personnes porteuses d'un handicap ou atteintes d'une maladie, notamment chronique et/ou évolutive, comporte une dimension humaine prépondérante, où est convoquée non seulement la technomédecine et la médecine clinique, mais l'ensemble de la société. Cet accompagnement comporte également une importante dimension de recherche, certes biomédicale, mais aussi en sciences humaines et sociales.

Ces recherches, dans leur ensemble, sont largement négligées, notamment parce que chacune des maladies génétiques en cause est individuellement peu fréquente et que donc, dans une perspective de recherche finalisée, leur « intérêt » individuel paraît limité. Pourtant, une meilleure compréhension de chacune de ces maladies contribue à la connaissance des mécanismes et de la régulation de l'ensemble des fonctions vitales et de leur développement, et donc, à terme aux progrès thérapeutiques. Une recherche en sciences humaines et sociales devrait contribuer, elle, à la mise en évidence des meilleurs moyens de permettre à chaque personne, dans sa situation particulière, d'avoir accès à ses droits, et de pouvoir être accompagnée de la manière la plus adaptée.

Confronter santé et absence de maladies liées à des anomalies génétiques

Si, dans notre société, existent des courants de pensée prônant l'évolution vers une illusoire absence de toute anomalie génétique, voire d'une notion absurde de « perfection » génétique, qui renvoie aux délires tragiques des dérives eugénistes de notre histoire, il ne s'agit pas d'une préoccupation des femmes et des couples en attente d'enfant. Les futurs parents souhaitent non pas l'enfant parfait, mais un enfant en bonne santé, et, pour beaucoup de parents, un enfant qui ne soit pas obligatoirement condamné, dès la naissance, à un handicap ou une maladie incurable et d'une particulière gravité.

Lors des journées d'éthique qu'il organise annuellement, le CCNE, ouvrant en 2012 la discussion sur les notions de norme, de normalité et de normativité en matière de santé, a constaté la difficulté de définir des normes de santé. Médicalement et scientifiquement, l'expression de celles-ci correspond à une distribution statistique à partir de laquelle un écart peut être établi,



à condition que cet écart se traduise par une souffrance, ou par une altération des capacités et de l'autonomie⁵⁹.

Socialement, les conditions, les modalités et la qualité de vie en société sont à considérer et à prendre en compte chez les personnes affectées de maladies et handicaps chroniques. La convention de l'ONU de décembre 2006 sur les droits des personnes handicapées, ratifiée par la France, considère que le handicap ne résulte pas uniquement des problèmes physiologiques que présente une personne, mais aussi des obstacles que la société met à l'exercice de ses droits, de ses capacités et de son autonomie. Ainsi, lorsqu'une personne atteinte de handicap moteur ne peut se loger, se déplacer, ou aller à son lieu de travail en raison de l'inaccessibilité de ces lieux, sa souffrance est liée à cette inaccessibilité, et non au fait qu'elle doive se déplacer en fauteuil roulant. Lorsqu'on refuse à un enfant atteint de handicap intellectuel, psychique ou relationnel son droit à être scolarisé, son handicap est aggravé par cette absence de scolarisation. Même lorsque certains handicaps ne semblent pas conduire à une souffrance physique ou psychique de la personne elle-même (c'est le cas pour nombre de personnes, enfants et adultes, affectés par une trisomie 21), sa place dans la société et le regard que lui porte la société la mettent en situation de grande vulnérabilité, voire de souffrance.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a donné en 1946⁶⁰ une définition de la santé fondée sur une vision élargie et exigeante, avec un objectif de promotion du rôle de la santé publique comme élément essentiel de la bonne santé, et de la responsabilité du politique pour la mettre en œuvre. Elle illustre la difficulté de définir plutôt que décrire. Il semble, aujourd'hui, qu'une manière de conceptualiser la santé serait d'insister sur la capacité humaine d'adaptation et de résilience, ainsi que sur le devoir de la société de lui donner les moyens d'accéder, de manière autonome, au meilleur état « physique, mental et social » possible⁶¹.

Dans ce contexte, ne pourrait-on envisager, comme un défi à notre conception du rapport entre santé et normalité, que les handicaps et les maladies s'inscrivent aussi dans les « *caractéristiques du fonctionnement des membres de l'espèce humaine. La normalité humaine englobe(r) donc le handicap et la maladie* »⁶².

⁵⁹ Voir, par exemple, Georges Canguilhem. *Le normal et le pathologique*. PUF, 2009.

⁶⁰ « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Préambule à la Constitution de l'OMS, Conférence internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946.

⁶¹ Huber M., *et al.* How should we define health? *Brit. Med. J.* 2011; **343**: d4163.

⁶² Weale A, Journées annuelles d'éthique, Paris, janvier 2012.



Glossaire :

ADN

Molécule constituée d'un assemblage de quatre types de "briques" ou bases moléculaires distinctes *adénosine*, *thymidine*, *cytosine*, *guanosine*, symbolisées par leurs initiales A, T, C, G. Dans un génome humain, il y a environ six milliards de ces bases répartie en 46 molécules constituant chacun des nos chromosomes. La structure de la molécule d'ADN dite en double hélice a été établie par James D. Watson et Francis H.C. Crick en 1953.

Allèle

Chacune des différentes formes sous lesquelles un gène peut exister (vient du grec *allelos* : l'un, l'autre), et qui contribue à la détermination d'un caractère phénotypique. Nous héritons, pour chaque gène, d'un allèle paternel et d'un allèle maternel qui peuvent - ou non - être identiques. S'ils ne sont pas identiques, un allèle peut s'exprimer et l'autre pas, déterminant le caractère. On dit que celui qui s'exprime est dominant, et l'autre récessif.

Altération ou anomalie chromosomique

Une altération ou anomalie ne peut être définie que par rapport à un état défini comme « normal ». La grande stabilité de la formule chromosomique et de la structure globale des chromosomes dans la population humaine ne se vérifie que globalement lorsque les chromosomes sont observés au microscope (caryotype conventionnel). On peut alors déceler des altérations chromosomiques par rapport au caryotype normal.

Mais les techniques modernes d'analyse des chromosomes, et de manière ultime la séquence de l'ADN présent dans ces chromosomes révèlent qu'à l'échelle moléculaire, il existe une très grande variabilité d'un individu à un autre en différents endroits du génome. La définition d'une « normalité » devient donc impossible sur le plan scientifique puisqu'aucun standard absolu ne le permet. En toute rigueur, il n'est donc pas possible de qualifier toute variation génétique d'altération ou d'anomalie. Néanmoins, le langage commun qui entérine une acception courante de maladie, génétique en particulier, conduit à définir certaines variations génétiques comme des mutations délétères.

Aneuploïdie

Anomalie du nombre de chromosomes (voir trisomie).

Caryotype

Le caryotype est l'étude de la formule chromosomique, c'est-à-dire du nombre et de l'apparence microscopique des chromosomes présents dans les cellules. Chez l'être humain, la formule chromosomique normale correspond à 23 paires de chromosomes dont une paire de chromosomes sexuels.

CGH-array

Hybridation génomique comparative (« Comparative genomic hybridization », CGH-array, ou puces à ADN) : il s'agit de superposer (hybrider) à l'ADN génomique à étudier marqué avec une fluorescence A (ex : rouge) des sondes d'ADN portant une fluorescence B (ex verte) et représentant l'ensemble d'un génome témoin. La délétion d'une région chromosomique apparaîtra en vert, la duplication en rouge alors qu'une région normale sera orange.



Les puces à ADN de nouvelle génération sont encore plus résolutes. Les sondes utilisées sont nucléotidiques, très nombreuses et dispersées sur le génome. Lorsque les sondes ADN représentent l'ensemble du génome humain, on parle de test pangénomique.

La CGH-array en prénatal ne peut être faite que sur un prélèvement fœtal invasif. Elle ne peut avoir un intérêt que devant des signes échographiques ou en validation de tests fœtaux sur sang maternel dont, à terme, la fiabilité en rendra la pratique inutile.

Chromatine

L'ADN n'est pas présent, dans le noyau des cellules, comme molécule individuelle, mais associé à des ARN et des protéines pour former la chromatine constituant les chromosomes. La chromatine possède à la fois le rôle structural de compacter l'ADN afin qu'il puisse tenir dans le noyau d'une cellule (chez l'homme, chaque cellule contient deux mètres d'ADN), et celui, fonctionnel, de permettre et réguler l'expression des gènes présents dans cet ADN.

Chromosome

Unité chromatinienne distincte visible au microscope optique lors de la division cellulaire. Chez l'homme, il existe 23 paires de chromosomes (hérités du père et de la mère), dont une paire de chromosomes sexuels (X et Y). Les femmes possèdent deux chromosomes X et les hommes un chromosome X et un chromosome Y. L'image des chromosomes lors de la division cellulaire constitue le caryotype sur lequel certaines anomalies conduisant à des maladies génétiques peuvent être détectées, notamment lors d'examens de diagnostic prénatal.

Code génétique

Sur un plan strictement scientifique, le code génétique est le code presque universel qui permet de passer de l'alphabet à quatre lettres de l'ADN (ATCG) à celui à vingt lettres, les vingt acides aminés qui sont les briques élémentaires constituant les protéines. Ce code a été déchiffré dans les années 1960 par Har Gobind Khorana.

Le discours des biologistes moléculaires sur le génome et l'hérédité a trop souvent été fait de métaphores liées en particulier à l'informatique : la génétique est présentée comme un "programme" fondé sur un "codage", et incluant des "serrures", des "séquences", des "lettres",... sous-entendant une forme de détermination, codée dans un alphabet immuable, et donc de déterminisme génétique.

Conseil génétique

L'objectif du conseil génétique est de communiquer aux patients, aux parents ou aux familles des informations leur permettant de faire des choix éclairés face :

- au diagnostic de maladies congénitales et héréditaires sur des patients atteints (en définissant la mutation en cause, par exemple)
- à l'évaluation des risques de maladie chez des patients porteurs d'une mutation délétère, mais non encore atteints (gènes de susceptibilité, par exemple)
- à la prise en charge d'une maladie génétique déclarée ou de la prévention dans le cas d'une susceptibilité sans que la maladie soit déclarée
- à l'évaluation des risques de naissance d'enfants porteurs d'une maladie génétique (diagnostic prénatal), et à la prise de décisions concernant le fœtus atteint (interruption médicale de grossesse ou anticipation de soins néonataux)
- aux moyens existant d'éviter la conception ou l'implantation d'embryons porteurs de maladies génétiques graves et incurables au moment du diagnostic



Les tests génétiques doivent s'accompagner d'un conseil génétique fourni par des professionnels dûment formés.

Délétion chromosomique

Une délétion est une perte d'ADN chromosomique dont la taille peut être très variable. Il existe des délétions ponctuelles, d'une seule base, ou bien de grande taille. On parle de microdélétion lorsque cette lacune est à la limite de détection des techniques classiques d'analyse (cytogénétique conventionnelle) des chromosomes. Les techniques moléculaires, dont la CGH-array, permettent aujourd'hui de les mettre en évidence relativement aisément.

De novo

Non hérité des parents. Voir « néomutation »

Dominant

Chacun de nous porte deux allèles différents (hérités de chacun de ses deux parents) d'un même gène pour un caractère donné. Dans le cas d'une maladie héréditaire, la présence d'une altération sur un seul des deux allèles peut se traduire par la manifestation de la maladie si celle-ci est dominante.

Effet fondateur

Certaines mutations rares sont transmises essentiellement au sein d'une famille ou d'un groupe de personnes dans lequel les unions consanguines sont fréquentes. Ces mutations sont héritées d'un ancêtre commun. On parle d'effet fondateur.

Épigénétique

Changements fonctionnels du génome qui peuvent être hérités, mais n'entraînent pas de changements dans la séquence de l'ADN. L'épigénétique étudie la manière dont les "messages" portés par l'ADN est transformé en caractères phénotypiques que l'on peut observer. Elle s'intéresse, notamment, au lien qui existe, fonctionnellement entre le génome et l'environnement, et celui qui peut exister entre l'inné et l'acquis.

Sur un plan moléculaire, l'épigénétique étudie tant les modifications chimiques de l'ADN que celles des protéines de la chromatine ou de l'expression de petits ARN régulateurs.

Eugénisme

C'est sur le déterminisme génétique et la caution qu'il donne aux stéréotypes sociaux que se fonde l'idée eugéniste suivant laquelle est favorisée, voire forcée la sélection d'individus prétendument les plus "aptes" sur lesquels est construite une élite sociale. L'eugénisme, terme inventé par Francis Galton au XIX^{ème} siècle, est donc un mouvement social dans lequel une communauté cherche à contrôler son patrimoine génétique en régulant les droits reproductifs, encourageant à avoir des enfants ceux qui ont des traits considérés comme souhaitables, et en restreignant les droits reproductifs de ceux considérés comme indésirables (parfois en les exterminant).

Au tournant du 20^e siècle, des biologistes de renom, tels que Julian Huxley (1887-1975), Alexis Carrel (1873-1944) et Charles Richet (1850-1935) tous deux Prix Nobel de médecine et physiologie, prônent la sélection de « *races humaines moins défectueuses, pour donner plus de vigueur aux muscles, plus de beauté aux traits, plus de pénétration à l'intelligence,*



plus d'acuité à la mémoire, plus d'énergie au caractère, pour faire croître la longévité et la robustesse. Quelle incurie étonnante ! Quelle criminelle négligence de l'avenir »⁶³.

François Jacob affirmait que "l'égalité n'est pas un concept biologique. (...) Comme si l'égalité n'avait pas été inventée précisément parce que les êtres humains sont pas identiques"⁶⁴. L'eugénisme correspond au travestissement de normes sociales en normes supposées naturelles, génétiques.

Exome

L'exome est la partie du génome dont la séquence est traduite en protéines, celle qui est le plus directement liée au phénotype, aux maladies génétiques, en terme médical. L'exome humain représente environ 1,5% de son ADN. Diverses sociétés commerciales proposent de séquencer et d'analyser l'exome d'individus pour rechercher les variations qui seraient à l'origine de maladies génétiques.

Gène

Le terme de gène a été inventé en 1909 par le botaniste danois Wilhelm Johanssen pour décrire ce que les parents transmettent à leur descendance et qui exprime un trait particulier de leur phénotype.

Oswald Avery, Colin MacLeod et Maclyn McCarty ont démontré en 1944 que le support primaire du gène est l'ADN.

Le gène est donc, formellement, une unité d'information dont la biologie, en tentant de lui donner une base moléculaire unique, a complexifié la définition jusqu'à la rendre presque impossible⁶⁵.

Chez les mammifères, l'homme en particulier, on hérite de deux copies de chaque gène (une copie paternelle et une copie maternelle) qui peuvent ne pas être strictement identiques : on parle alors de deux formes alléliques, de deux allèles du gène considéré.

Génétique

Science de l'hérédité, la génétique étudie la transmission de traits phénotypiques chez les individus d'une même espèce, ainsi que la relation entre phénotype et génotype. L'étude de l'hérédité de caractères simples (chez les plantes) par le moine tchèque Gregor Mendel dans les années 1860 lui a permis d'établir des lois régissant cette transmission (génétique formelle ou mendélienne). Mais l'invention en 1905 du terme "génétique" revient au biologiste William Bateson (1861-1926).

Génome

Ensemble de l'information génétique d'un individu. Structure et organisation moléculaire complexe qui spécifie cette information.

Le génome humain diploïde est composé de 6 milliards de paires de bases réparties sur 23 paires de chromosomes. Seules 1% du génome humain, soit 60 millions de paires de bases, constituent les parties codantes des 23 000 paires de gènes qui seront traduits en protéines. L'ensemble des parties codantes des 23 000 gènes constitue l'exome. Des efforts in-

⁶³ Charles Richet, prix Nobel de physiologie et de médecine en 1913, *"La sélection humaine"*, Paris, Félix Alcan, 1913 (réédité en 1922)

⁶⁴ François Jacob, prix Nobel de physiologie et de médecine en 1965, *"Le jeu des possibles"*, 1981

⁶⁵ Dix-huit facettes d'un même concept : qu'est-ce qu'un gène ? *La Recherche*, décembre 2001.



tenses de recherche sont réalisés pour identifier les rôles des 99% restant du génome humain ; c'est en particulier le projet du consortium international ENCODE (Encyclopedia of DNA elements). Une part de ces régions non codantes a un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes.

Génotype

Ensemble des allèles qu'un individu porte, ou complexion génétique d'un individu (animal, végétal, microbien). Il se distingue du phénotype qui se réfère aux traits exprimés chez cet individu et qui lui donnent un aspect identifiable

Hétérozygote

Individu qui porte deux allèles différents (hérités de chacun de ses deux parents) d'un même gène pour un caractère donné.

Dans le cas d'une maladie héréditaire, la présence d'une altération sur un seul des deux allèles peut se traduire par la manifestation de la maladie si celle-ci est dominante. Si celle-ci est récessive, le porteur hétérozygote de l'altération est dit porteur sain et n'exprime pas la maladie

Homozygote

Individu qui porte deux fois le même allèle (hérité de ses deux parents) pour un caractère donné. Dans le cas d'une maladie génétique récessive, seuls les individus homozygotes pour la mutation seront malades.

Maladie génétique mendélienne

Les maladies génétiques mendéliennes sont des maladies génétiques suivant lors de leur transmission familiale les lois de Mendel. Leur déterminisme génétique est simple, régi par un seul gène. Elles ont une transmission monogénique. Il existe deux modes de transmission principaux : récessif et dominant.

Maladie récessive liée au chromosome X

Maladie génétique due à la présence d'une mutation sur les deux allèles d'un gène localisé sur le chromosome X chez les filles ou sur l'allèle d'un même gène chez les garçons (ces derniers n'ont qu'un chromosome X). Le corollaire de ce mode de transmission est que les filles sont rarement atteintes mais transmettent la maladie dans un cas sur deux à leurs fils.

Monoallélique

Se dit d'une mutation présente sur un seul des deux allèles du gène présents dans le génome d'un individu. Lorsque la mutation est récessive, elle ne s'exprime pas sous forme monoallélique : on parle de porteur sain.

Mutation

Variation de la séquence d'ADN à un endroit particulier du génome d'un individu. Cette variation peut être ponctuelle, c'est à dire n'affecter qu'une des trois milliards de bases de l'ADN, ou impliquer des régions plus ou moins grandes du génome (délétions, duplications, translocations, ...) Cette variation, qu'elle s'opère dans un gène ou non, peut –ou non modifier un trait phénotypique chez l'individu qui l'exprime. L'usage courant, faux scientifiquement, veut qu'une mutation soit à l'origine d'une maladie génétique. En effet, cette modification peut être avantageuse ou délétère. Lorsqu'elle est (apparemment) neutre, on parle de polymorphisme.



Individuellement, les mutations sont rares et aléatoires, mais lorsqu'elles ne sont pas éliminées par sélection négative ou dérive génétique, elles peuvent s'accumuler dans la population et contribuer à la diversité génétique de cette population. Elles alimentent ainsi le moteur de l'évolution.

Néomutation

Une mutation dans un gène donné peut survenir de façon accidentelle dans les gamètes de l'un des deux parents ou très tôt après la constitution du zygote. Elle n'est donc pas héritée des parents. Les néomutations sont le plus souvent détectées en cas de maladie dominante. A titre d'exemple, plus d'un tiers des personnes atteintes de neurofibromatose de type 1 (maladie de Recklinghausen) le sont du fait d'une néomutation.

Pangénomique

Qui s'intéresse au génome considéré comme un tout ; cette dimension prend donc en compte des observations qui n'étaient pas recherchées *a priori*, telles que des altérations dites ainsi "incidentes".

Phénotype

Ensemble des caractères observés chez un individu, par opposition à la composition génétique sous-jacente (génotype). Le phénotype relève de traits morphologiques ou physiologiques, voire comportementaux. La relation entre phénotype et génotype n'est pas univoque puisque, par exemple, il n'y a pas d'identité phénotypique totale entre deux jumeaux vrais (unizygotes).

Pénétrance

Fréquence avec laquelle le porteur d'un allèle exprime le caractère associé à cet allèle. La pénétrance d'une maladie génétique est la fréquence avec laquelle cette maladie se développe dans la population des individus porteurs d'une mutation délétère. La pénétrance repose sur une combinaison de facteurs à la fois génétiques et environnementaux, qui, dans la plupart des cas, reste à élucider.

Récessif

Chacun de nous porte deux allèles différents (hérités de chacun de ses deux parents) d'un même gène pour un caractère donné. Dans le cas d'une maladie héréditaire récessive, il faut avoir reçu de ses deux parents une mutation inactivatrice du gène pour que la maladie s'exprime.

Séquence, séquençage de l'ADN

On sait aujourd'hui lire la succession (séquence) des quatre « briques » ou bases moléculaires qui se suivent le long des molécules d'ADN présentes dans le génome.

On a pu « séquencer », ou établir la séquence de l'ADN présent dans le génome humain pour la première fois au début des années 2000. Cette première séquence a représenté 13 ans de travail pour un montant de l'ordre de 3 milliards de dollars. En 2007, deux scientifiques de renom ont fait établir la séquence de leur ADN en quelques mois et pour, chacun, moins d'un million de dollars, soit trois mille fois moins que la première séquence. Aujourd'hui, la même chose peut être réalisée en deux heures pour moins de 1 000 €, et on nous annonce qu'en 2018, ce serait fait en quelques secondes pour 100 €.



Par delà les chiffres, les techniques les plus modernes de la génomique nous apportent une masse de données dont seule une petite partie est aujourd'hui interprétable. La question demeure donc quant à la nature de l'information réelle et utile, c'est-à-dire utilisable, qu'elles nous donnent. Nous sommes encore très loin de comprendre le sens du message dont nous sommes pourtant capables de lire les lettres.

Trisomie

Exemple particulier d'aneuploïdie dans lequel un chromosome est présent, dans son intégralité, en trois copies au lieu de deux dans chaque cellule de l'organisme. La trisomie de certains chromosomes n'est pas compatible avec la vie. Dans d'autres cas, tels que la trisomie du chromosome 21, dite trisomie 21, la vie fœtale peut, dans une grande proportion des cas, se poursuivre jusqu'à la naissance et au-delà. Les trisomies 13 et 18 ont un retentissement gravissime sur le développement fœtal et sont associées à un risque élevé de fausse couche spontanée

Les anomalies du développement et les symptômes associés, notamment en termes de retard d'apprentissage et de handicap intellectuel, s'expriment de manière variable selon les cas, d'une manière qui, à ce jour, ne peut pas encore être prédite.



ANNEXE 1



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé
Bureau Eléments et produits du corps humain
Suzanne SCHEIDEGGER
suzanne.scheidegger@sante.gouv.fr

Paris, le

31 JUIL 2012

Monsieur le Président,

Actuellement, les examens de génétique moléculaire connaissent des développements technologiques extrêmement rapides, ce qui renouvelle les questions éthiques posées dans ce domaine. A cet égard, le diagnostic prénatal « microinvasif » de certaines aneuploïdies (notamment trisomie 21) à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel ouvre de nouvelles perspectives mais est aussi source de questionnements.

Certes, ce diagnostic, qui permet d'éviter un geste invasif chez les femmes enceintes dont le fœtus est à risque accru de trisomie 21¹, est encore dans le domaine de la recherche clinique en France et dans les pays européens voisins mais les publications internationales confirmant la performance du test diagnostique se multiplient. Ce test serait disponible hors recherche aux Etats-Unis depuis fin 2011.

Plus encore, des chercheurs² sont parvenus à séquencer le génome d'un fœtus lors de la grossesse à partir d'échantillons de sang de la mère et de salive du père (travaux³ publiés dans la revue médicale américaine Science Translational Medicine datée du 6 juin 2012). Le séquençage du génome du fœtus couplé à des techniques statistiques et de biologie informatique a permis de détecter les variations génétiques du fœtus de façon détaillée. Pour la communauté scientifique, ces travaux ouvrent la voie au séquençage du génome du fœtus et à l'identification de plusieurs milliers de troubles génétiques au moyen d'un seul test non invasif.

De telles avancées biotechnologiques alimentent les questions tenant au risque possible de dérive eugéniste.

Face aux développements scientifiques et technologiques, ce sont les principes fondateurs de la bioéthique, édictés dès 1994, réaffirmés dans les lois de bioéthique du 6 août 2004 puis, plus récemment, du 7 juillet 2011 qui permettent de délimiter ce qui est éthiquement acceptable de ce qui ne l'est pas.

Monsieur le Professeur GRIMFELD
Comité Consultatif National d'Éthique
35 rue Saint Dominique
75 700 PARIS

¹ Dans les publications et les essais en cours, il apparaît que le test n'est jamais proposé en première intention mais s'adresse aux femmes qui, à l'issue du dépistage, sont placés dans le groupe à risque accru de trisomie 21 pour le fœtus.

² Jacob Kitzman et Matthew Snyder, de l'Université de Washington à Seattle

³ Jointés à cet envoi

ANNEXE 1 (suite)

Dans ce cadre, je souhaiterais que le CCNE mène une réflexion approfondie et rende un avis sur les problèmes éthiques et les questions que soulève le développement de cette technique de diagnostic prénatal des anomalies génétiques du fœtus à partir d'un simple prélèvement sanguin de la femme enceinte. Compte tenu de la rapidité des évolutions dans ce domaine, il me semble souhaitable que l'avis du CCNE soit rendu avant la fin de l'année 2012.

Je vous prie de bien vouloir agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves GRALL

Copie : Madame Emmanuelle Prada-Bordenave, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine

© 2013 - Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé

35, rue Saint Dominique – 75700 PARIS Cedex 07

Tél. (33) 142 756 642

<http://www.comite-ethique.fr>

Le Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé a pour mission de donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevées par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé.

Loi du 6 août 2004

