

**COMITE NATIONAL
D'ETHIQUE MEDICALE**

====

LA GENETIQUE HUMAINE :



**Performances scientifiques ; applications pratiques ;
considérations éthiques, juridiques et économiques**

Huitième Conférence Annuelle

Tunis, le 2 Avril 2004

SOMMAIRE

- **Les données génétiques humaines : la problématique4**
Béchir HAMZA

PERFORMANCES SCIENTIFIQUES

- **Le projet Génome Humain :
Programme Fédérateur de Génomique Humaine9**
S. SFAR et L. CHOUCANE
- **Données génétiques humaines : analyse et interprétation17**
Habiba CHAABOUNI

APPLICATIONS PRATIQUES

- **Empreintes génétiques :
conditions de prélèvements et fiabilité de la procédure23**
Radhia KASTALLI
- **Applications des données de génétique humaine
dans le diagnostic et la prévention30**
Ridha MRAD
- **Tests génétiques, médecine légale et bioéthique40**
M.ZEMNI, M.HAMDOUN, A.GHACHEM

RECHERCHES SCIENTIFIQUES EN GENETIQUE HUMAINE
DECLARATION INTERNATIONALE SUR LES DONNEES GENETIQUES HUMAINES

- La déclaration internationale sur les données génétiques	46
Abdelwaheb BOUHDIBA	
- Analyse et Commentaires des enjeux Scientifiques de la Déclaration Internationale sur les Données Génétiques Humaines	53
Fayçal HENTATI	
- Enjeux économiques des données génétiques humaines	56
Abdelaziz GHACHEM	
- Rapport de synthèse	62
Amel AOUIJ MRAD	

LES DONNEES GENETIQUES HUMAINES : LA PROBLEMATIQUE

Pr Béchir HAMZA

Président du Comité National d'Ethique Médicale

Mesdames, Messieurs,

Le thème qui a été choisi à la 8^{ème} Conférence du CNEM, revêt une importance capitale en raison du progrès de la médecine, des sciences de la vie et leurs applications pratiques. Il s'agit d'un sujet d'actualité qui a une audience nationale et internationale, en raison de la problématique qu'il soulève concernant le respect de la dignité, des libertés fondamentales.

La biologie a ouvert des champs nouveaux pour la connaissance du déterminisme génétique et moléculaire du vivant. Aujourd'hui, si le progrès de la science a suffisamment dévoilé le mystère de la vie et ses conséquences, les pratiques à l'origine des données génétiques humaines peuvent conduire à la stigmatisation des personnes, de la famille et de la communauté. Aussi, pour mieux maîtriser ces pratiques, l'exigence de principes directeurs deviennent de plus en plus nécessaires sachant que les données génétiques humaines sont, l'objet de progrès continus elles posent néanmoins des problèmes complexes, éthiques, moraux, philosophiques, culturels et législatifs.

Aussi, la collecte de données génétiques humaines doit-elle répondre à des fins bien déterminées et ce, dans le respect des règles fondamentales de l'éthique.

Chaque individu a une constitution génétique qui lui est caractéristique mais l'on sait que son identité se construit également par les facteurs éducatifs, les relations sociales culturelles et affectives. Ainsi, l'identité d'une personne ne se réduit pas uniquement à ses caractéristiques génétiques.

Comment peut-on, alors définir les données génétiques humaines ?

Si l'on adopte une définition large, le terme « données génétiques humaines » appliqué à un individu, comprend toute l'information concernant l'hérédité.

Pour saisir cette information, l'on faisait appel auparavant à certaines méthodes tels, le recueil des données familiales sur l'hérédité, l'observation du phénotype de l'individu, le bilan biologique, le comportement social et d'autres ...

Aujourd'hui, grâce aux progrès de la biologie, l'on fait appel aux données génétiques fournies par l'ADN contenu dans les chromosomes et appelé : « **génom** humain ». L'étude de celui-ci a ouvert la voie à la recherche dans de nombreuses finalités, en particulier médicales, sociales, éthiques et législatives.

Concernant les finalités médicales, l'on peut citer, entre autres :

1-/ **Test diagnostique** : qui constitue un apport complémentaire à la détermination de la cause de la maladie.

2-/ **Test pré-symptomatique** : qui concerne la connaissance chez un individu du gène de la maladie qui se manifestera à une échéance variable tôt ou tard la vie.

3-/ **Test prédictif ou de sensibilité** : qui concerne des individus en bonne santé mais qui peuvent avoir hérité d'une prédisposition génétique à une maladie, dûe

à un gène (dit monogénique) ou à plusieurs facteurs dits (plurifactoriels) : **c'est la médecine prédictive. Elle permet de déchiffrer le destin de l'homme à partir de ses gènes et de prédire son avenir sanitaire, et éventuellement prévenir certaines maladies, ou corriger si possible des maladies héréditaires par la thérapie génique.**

Il s'agit d'un domaine nouveau qui est appelé à se développer, avec ses avantages et aussi ses dérives. Il conviendra, alors d'assurer son développement dans le respect des règles fondamentales de l'éthique, d'en faire bon usage et de veiller à ce qu'il ne soit pas dévié vers des usages illicites. **En effet, il faut avoir à l'esprit que les considérations de la médecine prédictive sont complexes. Prédire l'avenir biologique d'une personne pose de redoutables problèmes éthiques non seulement au niveau de l'individu lui-même mais aussi au niveau de son milieu familial.** En effet, la médecine prédictive entre dans l'intimité corporelle de la personne, son identité, ses fragilités innées et leurs conséquences pour la vie présente et future. Aussi, la décision de pratiquer un test prédictif doit-elle respecter l'autonomie de l'individu et s'assurer que celui-ci a été averti des bénéfices, les possibilités de traitement ou de prévention et averti également des préjudices.

Les données génétiques humaines sont également utilisées pour :

4-/ **Détecter un gène d'une maladie** : c'est la possibilité d'identifier chez une personne en bonne santé, le gène d'une maladie héréditaire qui peut se transmettre à la descendance.

5-/ Elles sont également utilisées pour le **dépistage anténatal** : c'est le test génétique pratiqué au niveau d'une cellule fœtale prélevée dans le liquide amniotique, et qui pourrait révéler une maladie qui se manifestera tôt ou tard après la naissance ; c'est la situation où se pose la question l'interruption thérapeutique de la grossesse ou une thérapeutique adaptée à la naissance.

Telles sont les principales indications médicales.

Des indications médico-légales et des indications sociales peuvent se poser. Parmi ces indications l'on peut citer :

- 1- l'identification des liens de parenté,
- 2- les accidents de violences, de crimes,
- 3- l'identification des risques de santé réclamés éventuellement par les assurances ou les employeurs,
- 4- l'identification génétique réclamée dans le cadre de l'armée ou des services d'immigration,
- 5- l'origine d'un individu ou d'un groupe d'individus, avec le risque de discrimination sociale ou ethnique.

Comment recueillir les données génétiques humaines ?

Pour collecter les données génétiques humaines, l'on ne peut avoir recours qu'à un prélèvement d'un échantillon sur une personne.

Deux pratiques peuvent être envisagées :

1. **La pratique invasive** qui consiste à faire un prélèvement de sang ou de tissu.
2. **La pratique non invasive** : qui consiste à prélever une tache de sang, de sperme, un cheveu avec son bulbe capillaire, la salive et autres ...

Que le prélèvement soit invasif ou non invasif, sur le plan éthique, le **consentement** doit être préalable et éclairé, libre.

a-) **Préalable** : la personne concernée doit être informée d'avance et censée avoir compris que l'échantillon prélevé est destiné à produire des données génétiques humaines.

b-) **Libre** : sans contrainte technique ou morale et sans tentation de récompense quelqu'en soit la nature.

c-) **Eclairé** : la personne doit avoir compris les raisons pour lesquelles les données génétiques sont collectées, les avantages et les inconvénients. Le consentement éclairé doit être garanti par la confidentialité vis-à-vis d'un tiers.

d-) S'agissant d'une personne juridiquement incapable, il faudra se référer à une autorisation de la justice.

e-) S'agissant **d'un enfant, l'autorisation des parents ou de la personne qu'il a en charge est nécessaire**, à moins que celui-ci possède la capacité de jugement auquel cas, elle est laissée à l'appréciation de la justice.

Dans tous les cas où la collecte d'échantillons biologiques est réalisée à des fins de médecine légale (de procédure civile ou pénale), il sera fait nécessairement appel à la décision de justice.

Les données génétiques ayant été recueillies, la **confidentialité, l'exactitude, la fiabilité et la sécurité** doivent être assurés à tous les stades « la collecte, le traitement, l'utilisation, la conservation » et ce d'autant plus que, comme nous l'avons mentionné l'information génétique n'est pas propre à l'individu lui-même : elle est aussi celle des parents, frères et sœurs et enfants. C'est pour ces raisons que les données génétiques, non anonymisées nécessitent un cadre spécial de confidentialité et d'accès pour éviter des dérives préjudiciables à l'intéressé lors d'emploi, de scolarisation et d'autres domaines d'ordre social.

Une fois que les données génétiques humaines sont collectées, et surtout lorsqu'il s'agit de **personnes identifiables**, va se poser, alors la question de leur **conservation**. Il s'agit là d'un problème complexe et difficile à régler, au point où l'on peut imaginer l'instauration d'un régime dépositaire des données et un régime de contrôle, de **gestion des données génétiques** et de leur **divulgaration**.

En fonction des finalités et de l'objectif, les données génétiques et les échantillons biologiques collectés, ne peuvent être conservés indéfiniment, et il faudra réglementer leur destruction sinon même recueillies à des fins scientifiques ou d'identification, elles pourraient toucher à la vie privée, de l'individu, ou parfois à des groupes entiers. C'est dans cette perspective que l'UNESCO, après avoir fait adopter en 1997 par les Nations Unies, la déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, a élaboré un projet de déclaration, qui s'applique aux données génétiques humaines, et aux échantillons biologiques, à partir desquels ils sont obtenus et ce, pour définir des repères éthiques qui pourraient aboutir au droit.

La portée de cette déclaration est d'assurer le **respect** de la dignité humaine, la protection des **droits** de l'homme et e dans la **collecte, le traitement, l'utilisation** et la conservation des données génétiques et des échantillons biologiques à partir desquelles elles sont obtenues. Le projet de déclaration a tenté de définir les principes qui doivent guider les Etats dans la formulation de leur législation sur ces questions, ou de servir de base pour la recommandation des bonnes pratiques dans le domaine des données génétiques. La Tunisie présente à l'UNESCO (du 25 au 27 juin 2003) à l'effet de discuter d'un projet de la déclaration a contribué aux débats et à la

préparation du rapport sur les données génétiques humaines et a insisté sur l'importance du consentement libre et éclairé dans la collecte des données génétiques et leurs finalités, la qualité de l'information qui doit être claire, détaillée et accompagnée éventuellement d'un conseil génétique adéquat.

La Tunisie faisant partie du Comité d'experts gouvernementaux chargée de mettre au point le projet de déclaration internationale a insisté sur certaines recommandations :

1-/ Concernant particulièrement les données génétiques relatives à la santé, celles-ci doivent être personnelles et **confidentielles**. Aussi doivent-elles être protégées contre l'utilisation par des tiers au détriment de la personne elle-même ou sa famille. Aussi, elles ne peuvent être divulguées, qu'avec le consentement des intéressés et éventuellement en vertu d'une décision de justice.

2-/ S'agissant de l'utilisation des données génétiques à **des fins sociales, assurance-vie, emploi ou autres**, pourrait être discriminatoires et discutables, sur la base que nul ne doit faire l'objet de discrimination en fonction de ses caractères génétiques.

3-/ S'agissant de l'utilisation à **des fins médico-légales, de procédures civiles et pénales** la collecte des données ne peut être justifiée que par une décision de justice.

4-/ Compte-tenu de leurs implications éthiques, sociales et juridiques, le traitement des données génétiques, doit être entouré **d'exactitude, de fiabilité, de sécurité, de rigueur et de prudence** dans l'interprétation des données.

CONCLUSION

Si les recherches à partir des données génétiques continuent de nourrir de grands espoirs de la communauté scientifique internationale et de la société civile qui y voient des possibilités de diagnostic de maladies génétiques voire de traitement et de soulagement, si elles apportent des réponses à la question (paternité, identité, accident, violence, crime), le risque est de constater des dérives éthiques et d'atteintes au libre arbitre de la personne humaine, à sa vie privée ou de nouvelles formes de stigmatisation de personnes. D'où la nécessité de réglementer les caractéristiques génétiques et de protéger le droit à la confidentialité des personnes soumises à des tests génétiques, droit mentionné dans les articles 6 et 7 de la Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l'homme à laquelle la Tunisie a adhéré et à laquelle la Déclaration internationale qui définit les repères éthiques sur les données génétiques humaines constitue une suite logique adoptée par la Conférence Générale de l'UNESCO le 16 octobre 2003.

C'est, conscient à la fois de la complexité et du risque d'utilisation discriminatoire, d'atteinte à la dignité et de stigmatisation non seulement de l'individu mais aussi de la famille et la communauté conscient de la problématique que nous venons d'exposer, mais aussi de la nécessité de définir des principes et des normes reconnus, que le Comité National d'Ethique Médicale a décidé de consacrer les travaux de sa **VIII^{ème} Conférence Annuelle** aux **« données génétiques c'est l'occasion d'en discuter cadre scientifique ; les applications pratiques ; les enjeux éthiques, juridiques et économiques »**.

PERFORMANCES SCIENTIFIQUES

LE PROJET GENOME HUMAIN :

PROGRAMME FEDERATEUR DE GENOMIQUE HUMAINE

Sana SFAR et Lotfi CHOUCANE

Laboratoire d'Immuno-Oncologie Moléculaire, Faculté de Médecine de Monastir.

INTRODUCTION

Depuis 1866, date à la quelle Gregor Mendel mit en évidence la transmission des facteurs héréditaires sur des petits pois, la génétique a connu des progrès constants dans le but d'appréhender les mécanismes complexes de formation et de fonctionnements des organismes.

L'histoire de la génétique est marquée par un tournant majeur : La découverte faite en 1953 par James Watson et Francis Crick. En dévoilant la structure et la composition de l'acide désoxyribonucléique **ADN** (support de la totalité de l'information héréditaire contenue à l'intérieur de chaque cellule), cette molécule confère une réalité physique et objective du *gène*. Le gène est fait d'une suite de bases nucléotidiques formant des triplets ou codons dont chacun correspond à un acide aminé. Il existe une colinéarité entre la suite des bases sur le gène et la suite des acides aminés sur la protéine. Le fonctionnement de ces gènes est en outre soumis à un système de contrôle qui règle leur expression en fonction des besoins de la cellule. Watson et Crick ouvraient la voix sur laquelle la biologie moléculaire allait développer ses propres outils et ses prodigieuses découvertes.

On sait aujourd'hui qu'une seule maladie peut résulter de l'altération de plusieurs gènes. On sait aussi que plusieurs mutations différentes peuvent avoir lieu sur un même gène. On sait encore qu'une même altération protéique peut provenir de différentes anomalies moléculaires d'un même gène. Pour comprendre les maladies génétiques, il est nécessaire d'identifier et de caractériser les gènes morbides mutés. En conséquence, on peut dire que la compréhension de toute la biologie humaine est contenue dans l'identification des quelques 50.000 à 100.000 gènes dans les chromosomes humains.

Dans les années 1990, certains plaçaient leurs espoirs dans le séquençage des ARNm, produits de l'expression des gènes ; ils jugeaient inutile et coûteux de séquencer les 3 milliards de nucléotides du génome humain, dont seuls 3% correspondent à la partie codante des gènes. La suite a prouvé que, sans la séquence du génome, les collections de séquences d'ARNm ne permettent pas d'aboutir à un inventaire fiable des gènes humains. Le séquençage systématique du génome est apparu en outre comme plus économique. C'est ce qui a motivé le lancement du projet génome humain au début des années 90.

Cela fait quinze ans que les scientifiques travaillent au *projet génome humain* (Human Genome Project - HGP). Son but : séquencer une à une les 3 milliards de lettres qui se cachent dans l'ADN et qui forment le patrimoine génétique de

l'humanité. Seize centres de recherche allemands, chinois, américains, français et britanniques se sont unis pour déchiffrer l'ADN humain, c'est le « International Human Genome Project ». La carte du génome est intégralement établie, a annoncé en avril 2003 le consortium international pour le séquençage du génome humain avec plus de deux ans d'avance sur la date prévue pour la fin de ce projet.

Le projet génome humain peut nous permettre d'identifier et de caractériser les gènes qui interviennent dans plusieurs maladies génétiques. On peut faire ainsi, le profil génomique de chaque maladie et pointer les gènes responsables. Les champs d'application de la génétique dans le domaine du diagnostic sont très larges. C'est grâce à l'accumulation des données sur le programme génétique de l'homme fournit par le projet génome humain, qu'on dispose l'information et les techniques représentant la base de nombreux tests de diagnostic génétique.

Toutes les grandes maladies sont en train d'être revues à la lumière de la génomique : Cancer, Parkinson, Diabète, Schizophrénie.

GENOME HUMAIN : LE GRAND PROJET

En 1977, la mise au point de deux techniques de séquençage (Maxam et Sanger) a permis le déchiffrement de premier génome, fut celui d'un virus : la séquence déterminée était longue de 6000 bases. Dans les années 80, le génome humain était encore un territoire vierge. Seules quelques petites régions dispersées dans le génome avaient été explorées, le plus souvent à la recherche de gènes impliqués dans les maladies génétiques.

En 1988, fut initié le projet génome humain, après la création de l'organisation génome humain (HUGO) aux Etats Unis. C'est un groupement de laboratoires publics internationaux sans but lucratifs. Le but de cette organisation internationale est de déchiffrer l'ensemble de génome humain⁽¹⁾ :

- Identifier tous les gènes portés par l'ADN humain.
- Déterminer les séquences de 3 milliards de bases chimiques qui forment l'ADN humain.⁽²⁾
- Etablir les cartes génétiques, physiques et séquençage du génome humain.
- Stocker cette information sur des bases de données
- Développer des techniques de séquençage.
- Adresser les règles éthiques, légales et sociales (ELSI).

Le dressage d'un inventaire exhaustif et précis des gènes humains permet d'identifier les gènes impliqués dans les maladies génétiques, et d'avoir une banque mondiale d'ADN séquencé. Le déchiffrement du programme génétique de l'homme permettra aux chercheurs de découvrir des gènes grâce à leur localisation et d'identifier la protéine impliquée dans le mécanisme physiopathologique de la maladie, ce qui ouvre des nouvelles approches de diagnostic et thérapeutique.⁽³⁾

Avant le séquençage, il était nécessaire de rechercher des donateurs volontaires d'ADN. Des nombreuses équipes créent des collections d'échantillons biologiques (tissu, sang ou ADN extrait), prélevés chez des malades ou des personnes apparentées, pour étudier la cause génétique des pathologies. Les lois de bioéthique encadrent la protection des donneurs, le recueil du consentement et la confidentialité des données.

Les premières années du projet génome, officiellement lancé en 1990⁽⁴⁾, furent donc consacrées à des efforts de cartographie⁽⁵⁾. L'espace naturel des généticiens, c'est le génome mais l'image de la double hélice ne rend pas compte de la complexité du génome. Pour les généticiens, celui-ci n'est en aucune manière semblable à un escalier en colimaçon qu'il s'agirait d'escalader méthodiquement.

Le généticien, en tant que « voyageur » à la recherche d'un ou plusieurs gènes responsables de maladies, a donc besoin de cartes, de balises et de repères. Deux groupes de cartographes ont travaillé sur l'établissement de cartes génétiques et de cartes physiques

* ***Les cartes génétiques*** sont les cartes de liaison génétique, basées sur la co-transmission d'un caractère donné (maladie génétique) et d'une séquence spécifique d'ADN qui présente un important polymorphisme (marqueur génotypique). Pour mesurer leur distance respective, on utilise l'unité de cM (centimorgan). Cette mesure donne en réalité une idée de la fréquence avec laquelle deux repères se recombinent au moment de la méiose (évaluation de la distance génétique). Moins ils se recombinent, plus on suppose qu'ils sont liés physiquement : en clair on conclut qu'ils sont proches sur le chromosome.

La première carte génétique du génome entier a été mise à la disposition de communauté scientifique internationale dans le courant de l'année 1992^(6,7). Elle indique l'ordre de succession d'un grand nombre de marqueurs sur un chromosome.

L'apport des outils de la biologie moléculaire (notamment la PCR ; Polymerase chain reaction)^(8,9,10) a révolutionné la cartographie. La carte génétique humaine à plus haute résolution a été publiée en 1994^(11,12), cette carte présente 5826 loci couvrant 4000 cM avec une résolution de 0.7 cM contre 2 à 5 cM décrite dans la première carte établie.

* ***Les cartes physiques*** indiquent les sites de restriction tout au long du chromosome et donne la localisation de fragments déjà séquencés (banque ordonnée de clones du chromosome «contigs »). L'hybridation somatique et l'hybridation moléculaire in situ constituent les 2 grandes méthodes de la cartographie physique.

La première carte physique à basse résolution, établie en 1993⁽¹³⁾, était la première phase de projet de séquençage. Cette carte a permis de mettre en ordre et de localiser des segments chevauchants du génome humain. C'est la mise au point des YAC (Yeast Artificial Chromosome)⁽¹⁴⁾ qui a autorisé les pas de « géants ». Ce sont des chromosomes artificiels de levure dans lesquels peuvent s'insérer des fragments d'ADN de plusieurs centaines de milliers de bases.

Forts de ces cartes, les chercheurs appartenant à 20 centres de séquençage dans 6 pays (Allemagne, Chine, Etats Unis, France, Japon, Royaume-Uni) se sont lancés en 1997 dans le séquençage à grand échelle du génome humain⁽¹⁵⁾. Chaque centre s'est chargé d'un chromosome ou d'une région chromosomique.

Les chercheurs de secteur privé (Celera Genomics) dirigé par Craig Venter, ont suivi une voie différente. Ils ont entièrement découpé le génome, ont lu les fragments puis les ont assemblés en analysant les chevauchements.

En juin 2000, Les membres du consortium ont d'abord assemblé une première ébauche qui a été célébrée à la Maison Blanche. La version définitive de la séquence a nécessité 3 ans de travail supplémentaire.

En février 2001, le consortium public américain⁽¹⁶⁾ et la société privée Celera

Genomics⁽¹⁷⁾, ont célébré la séquence presque complète du patrimoine génétique humain⁽¹⁸⁾.

En avril 2003, le consortium international de séquence du génome humain (IHGSC) annonce la fin du projet génome humain avec plus de 2 ans d'avance sur la date prévue⁽¹⁹⁾. Coïncidence hautement symbolique, l'achèvement de ce projet monumental intervient pour le 50^{ème} anniversaire de la découverte de la structure à double hélice de l'ADN, en avril 1953 par Francis Crick et James Watson.

La cartographie dite complète porte en faite sur 99% des séquences contenant des gènes. On a cru longtemps qu'on avait 100 000 gènes. On s'est rendu compte qu'on n'en possédait environ que 30 000, à peine deux fois plus que la mouche. Et ces 30 000 gènes n'occupent que 1% du génome. Les parties manquantes sont limitées à moins de 400, contre 150 000 dans la version provisoire de la carte de génome humain annoncée en juin 2000.

Le séquençage du génome humain, la connaissance de l'ADN et des variations de bases au long de la séquence permet de comprendre comment l'expression concertée de ces gènes assure le développement et le fonctionnement d'un organisme aussi complexe que le corps humain.

L'APRES SEQUENÇAGE: LA MEDECINE GENOMIQUE

Le décodage de génome humain va faciliter la recherche des gènes impliqués dans les maladies humaines⁽²⁰⁾. Au début des années 80, l'identification des gènes de maladies mendéliennes ou monogéniques était basée sur l'identification de l'activité biologique qui est déficiente chez les malades, puis d'isoler la protéine responsable de cette activité afin de remonter au gène. La protéine une fois purifiée, il est possible de développer des anticorps contre cette protéine et de les utiliser pour le criblage de banque d'expression. De nombreux gènes ont ainsi été isolés par cette approche comme celui qui code la chaîne β de l'hémoglobine (drépanocytose) et le facteur VIII (hémophilie A) : (clonage fonctionnel ou génétique classique).

Pour la grande majorité des maladies mendéliennes, on ne dispose pas d'indices fonctionnels suffisants pour accéder à la protéine responsable. Les généticiens ont alors proposé de traquer le gène sur la seule base de sa position dans le génome, grâce à l'analyse de marqueurs génétiques polymorphes répartis le long des chromosomes humains. C'est le clonage positionnel^(21,22) qui a remporté son premier succès en 1987 avec l'isolement du gène impliqué dans la myopathie de Duchenne⁽²³⁾. Depuis, la poursuite de cette démarche a entraîné de très grands progrès dans la compréhension des maladies génétiques humaines telle que la mucoviscidose, la myopathie de Steinert ou le syndrome de l'X fragile^(24,25).

A la fin des années 90, le projet génome humain a permis une amélioration dans le positionnement et l'identification des gènes morbides grâce à la disponibilité des informations et de données génétiques (cartes transcriptionnelles)^(26,27,28). Parvenus à la région candidate, les chercheurs disposaient désormais d'une liste des gènes déjà cartographiés dans cet intervalle, et pouvaient commencer par tester leur implication éventuelle avant de rechercher des gènes encore inconnus. Un gène est considéré potentiel s'il présente la même mutation chez les patients d'une même famille. C'est l'approche des candidats positionnels qui a permis le clonage de plusieurs gènes impliqués dans le cancer du côlon non polyposique (HNPCC)^(29,30) lié au chromosome 2 et le gène responsable de la dystrophie musculaire de Limb-Girdle lié au

chromosome 15⁽³¹⁾.

La connaissance du gène responsable permet la mise au point d'un test de diagnostic génétique chez les familles à risque et surtout d'explorer de nouvelles possibilités thérapeutiques permises par une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques de la maladie.

Les programmes Génome représentent la contre partie systématique de la génétique inverse : la démarche et la technologie sont pour l'essentiel identique, mais l'objectif est différent : dans un cas arriver le plus vite possible à l'identification du gène dont le mauvais fonctionnement est responsable d'une affection ; dans l'autre, baliser complètement et une fois pour toute notre génome, établir l'inventaire de tous les gènes et les positionner sur nos chromosomes. Les deux approches étaient complémentaires : si la génétique inverse a besoin de cartes complètes et détaillées pour atteindre ses buts, les programmes Génome ont bénéficié bien de l'éclairage sur le fonctionnements des gènes qui lui apporte la génétique médicale.

Une autre découverte est celle de l'architecture des chromosomes, et particulièrement la distribution des polymorphismes à nucléotides simples (SNP)^(32,33,34), lieux du génome où une certaine base varie selon les individus. En comparant les génomes de différents individus⁽³⁵⁾, on peut repérer les versions des gènes liées à tel caractère, maladie ou susceptibilité⁽³⁶⁾.

Les équipes du projet de génétique régulatrice, partie prenante du projet du génome humain, examinent les polymorphismes régulateurs du génome humain qui peuvent être liés à la susceptibilité à des maladies courantes ou à des réactions thérapeutiques. Ils étudient les sites régulateurs de ces gènes pour y déceler les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP). Les chercheurs choisiront, en fonction de la conservation évolutive, d'autres sites régulateurs qui peuvent présenter une importance sur le plan fonctionnel. Le criblage à haut débit de l'expression des gènes indiquera quels gènes dans certains tissus présentent un déséquilibre allélique, c'est à dire des irrégularités de régulation.

Le développement révolutionnaire des technologies génomiques^(37,38) va permettre l'identification des polymorphismes régulateurs et les différences d'expression chez les individus. La production de biopuces à ADN permettent actuellement d'évaluer en une seule analyse l'expression entre 10 000 et 20 000 gènes.

Enfin la séquence du génome humain, jointe à l'inventaire des positions variables d'une personne à une autre⁽³⁹⁾, va faciliter l'identification des facteurs génétiques de susceptibilité aux maladies communes. Ces maladies, telles que le diabète ou le cancer ont certes une composante génétique, mais une multitude de facteurs y contribuent chacun pour une faible part, et interagissent avec les facteurs de l'environnement de façon complexe. Grâce au degré de résolution atteint aujourd'hui par les études génétiques, nous pouvons comprendre les mécanismes moléculaires de ces maladies et mieux faire la part de l'environnement. Cela pourrait conduire à des nouveaux traitements et des mesures de prévention plus efficaces

La génomique nous orientera vers une médecine prédictive, beaucoup plus axée sur la prévention que le traitement. Le diagnostic précoce d'une maladie comme le cancer du sein peut accroître l'efficacité du traitement et la probabilité de beaucoup plus de survie.

La génomique offre aussi l'immense potentiel de cibler les médicaments en fonction de la composition génétique d'un individu. Cette possibilité jouera un rôle déterminant dans la mise au point future des médicaments. La médecine deviendra personnalisée parce que les trousse de diagnostic seront fondées sur la biologie et non sur les symptômes. Il s'ensuit que les traitements pharmaceutiques gagneront beaucoup en efficacité parce que nous saurons quels individus réagissent à quels médicaments, c'est une approche de soins, prédictive, préventive et personnalisée.

CONCLUSION

Le projet génome humain est à l'origine de l'identification de nouveaux gènes associés à différentes maladies et fournit, aujourd'hui, une banque de données pour mieux étudier le fonctionnement de l'organisme humain.

L'interprétation de ces données génétiques, grâce au développement des outils de la génomique permettra de créer de nouveaux médicaments, de mettre au point de nouveaux traitements, de développer des tests diagnostiques et des vaccins innovants.

Après le projet génome humain, c'est au tour du projet protéome humain de se mettre en branle. Le projet génome humain nous a donné un catalogue des gènes, le projet protéome humain nous donnera le catalogue des protéines que produisent les gènes.

Référence

1. Engel LW. The Human Genome Project. History, goals, and progress to date. Arch Pathol Lab Med. 1993 May;117(5):459-65
2. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Energy. Understanding Our Genetic Inheritance: The U.S. Human Genome Project: The first Five Years (National Institutes of Health, Bethesda), NIH Publ. 1990 No. 90-1590.
3. Siniscalco M. Human genome mapping and its medical perspectives.. : Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1997;28 Suppl 2:25-46.
4. Commission of Life Sciences, National Research Council. Mapping and Sequencing the Human Genome (Natl. Acad. Press, 1988 Washington, DC).
5. How is the human Genome Project doing, and what have we learned so far? Mark S Guyer & Francis S Collins. Proc Natl Sci. USA 1995; 92: 10841-10848
6. weissenbach j, Gyapay G, Dib C, Vignal A, Morissette J, Millasseau P, Vaysseix G& Lathrop M. A second generation linkage map of the human genome. Nature 1993; 359: 794-801.
7. Collins, F. S. (1992) Nat. Genet. 1, 3-6.
8. Rose EA.. Applications of the polymerase chain reaction to genome analysis.. FASEB J. 1991 Jan;5(1):46-54.
9. Gyapay, G., Morissette, J., Vignal, A., Dib, C., Fizames, C., Millasseau, P., Marc, S., Bernardi, G., Lathrop, M. & Weissenbach. J Nat. Genet.1994; 7 :246-339.
10. Buetozm K.Hm Zeberm J.Lm Ludzigsenm Sm Scherpbier-heddema, T, Duyk, G.M, Shffield, V.C, Wang, Z & Murray, J.C. Nat Genet 1994; 7: 246-339
11. Hauge, X. Y. & Litt, M. Hum. Mol. Genet 1993; 2: 411-415.
12. Weber, J. L. & May, P. E.. Am. J. Hum. Genet 1989;. 44: 388-396.
13. Cohen, D., Chumakov, I. & Weissenbach, J. Nature (London)1993; 359: 698-701.

14. Burke DT, Carle GF & Olson MV. Cloning of large segments of exogenous DNA into Yeast by means of artificial chromosome vectors. *Science* 1992; 236: 806-812
15. Weissenbach J. The Human Genome Project: from mapping to sequencing. *Clin Chem Lab Med.* 1998 Aug;36(8):511-4
16. Wolfsberg TG, McEntyre J, Schuler GD. Guide to the draft human genome. *Nature.* 2001 Feb 15;409(6822):824-6.
17. International human Genome sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921
18. Venter, J.C et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351
19. The international Hap Map consortium. The international Hap Map Project. *Nature* 2003; 426: 789-796
20. Sridhar GR.. Impact of human genome project on medical practice.. : *J Assoc Physicians India.* 2001 Oct;49:995-8
21. Loh EY, Elliot JF, Cwirla S, Lianier L & Davis MM. Plymerase chain reaction with single sided specificity : analysis of tcell receptor d chain. *Science* 1989; 243: 217-220
22. Ballabio. A. The rise and fall of positional cloning ? *Nature Genet* 1993; 3: 277-279
23. Monaco AP, Neve R, Colletti-Feener c, Bertelson CJ, Kurnit DM & Kunkel LM. Isolation of candidate DNAC for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature* 1986; 323: 646-650
24. Heitz D, Rousseau F et al. Isolation of sequences that span the fragil X and identification of a fragile X-related CpG island. *Science* 1991; 251: 1236-1239
25. Tumer Z, Chelly J, Tommerup N, Ishikawa-Brush Y, Tonnesen T, Monaco AP & Hom N. Characterization of 1.0 Mb YAC contig spanning two chromosome breakpoints related to the Menkès disease. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 483-489
26. Dib.C, Fauré S, Fizames C et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5264 microsatellites. *Nature Genet* 1996; 380: 152-154
27. Boguski MS. Low TM& Tolstoshev CM. DbEST database for «expressed sequence tags». *Nature Genet* 1993; 4: 332-333
28. Sulimova GE, Kompaniitsev AA, Kunizheva SS, Klimov EA, Rakhmanaliev ER, Udina IG. Mapping of EST- and STS-markers in the human genome using a panel fo radiation hybrids]. *Genetika.* 2000 Jul;36(7):900-7.
29. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos NC et al. Mutation of mut S homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-1225
30. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 371: 75-80
31. Richard I, Broux O, Allamand V, Fougrousse F, Chiannilkulchai N, Boutg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C, Hillaire D, Passos-Bueno MR, Zatz M, Tschfield JA, Fardeau M, Jackson CE, Cohen d, Beckmann J. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause Limb-Girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995; 81: 27-40
32. Michele Cargill,, David Altshuler, james Irland, Pamela Sklar, Kristin Ardlie, Nila Patil, Charles R. Lane, Esther P. Lim, Nilesh Kalyanaraman, James Nemesh, Liuda Ziaugra, Lisa Friedland, Alex Rolfe, Janet warrington, Robert Lipshutz, george Q. Daley & Eric S. Lander. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genet* 1999; 22: 231-238
33. Reich DE, Gabriel SB, Altshuler D. Quality and completeness of SNP databases. *Nat Genet* 2003; 33: 457-58

34. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1-42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409: 928-33
35. Li, W-H & Sadler, LA. Low nucleotide diversity in man . *Genetics* 129, 513-523 (1991)
36. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516-17
37. Lander, E.S. The new genomics: global views of biology. *Science* 274, 536-539 (1996).
38. McKusick VA.. Genomics: structural and functional studies of genomes.. *Genomics*. 1997 Oct 15;45(2):244-9.
39. Wang, D.G et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280, 1077-1082 (1998)

DONNEES GENETIQUES HUMAINES : ANALYSE ET INTERPRETATION

Pr Habiba CHAABOUNI
Hôpital Charles Nicolle - Tunis

Si les connaissances en génétique ont pu progresser aussi rapidement, c'est en partie grâce aux larges familles qui y ont contribué par leur ADN. En effet, il est plus facile de localiser et d'identifier des gènes codant à partir d'échantillons d'ADN provenant de membres de familles nombreuses qui présentent une prévalence élevée à certaines maladies. Car, lorsqu'une affection atteint plusieurs individus dans une famille, cela permet d'étudier et de comparer les haplotypes malades et sains afin d'isoler le ou les gènes susceptibles d'être impliqués dans la maladie.

Dans le cas des maladies récessives, les recherches à partir de l'ADN de familles consanguines accélèrent la marche vers des résultats, et ce, notamment grâce à la méthode dite de l'«*homozygoty mapping*», se basant sur la transmission homozygote des allèles. Ainsi, on peut comprendre qu'il existe un grand intérêt à mener des études génétiques dans les régions, comme le Maghreb et le Moyen-Orient, où la consanguinité est fréquente, la taille des familles est encore relativement élevée, soit en moyenne cinq enfants par famille, et où les liens familiaux sont encore préservés. Non seulement, l'histoire génétique familiale est alors facile à reconstituer, mais pour les familles dont plusieurs membres sont touchés par la maladie, l'espoir d'un traitement éventuel les rend plus réceptives à l'idée de donner des échantillons biologiques, particulièrement le sang.

Les données génétiques sont obtenues suite à l'analyse du matériel génétique. Le génome entier de certaines espèces est aujourd'hui disponible dans des bases de données mises à la disposition de la communauté scientifique. Les applications de ces analyses à l'homme sont nombreuses.

L'étude d'un génotype peut être faite à la recherche d'une anomalie génétique pour établir, confirmer un diagnostic clinique et ce, par la mise en évidence d'une perturbation génétique à l'origine d'un phénotype, d'une maladie.

C'est ainsi que de nombreuses maladies sont aujourd'hui bien individualisées sur le plan génétique et une simple analyse des chromosomes ou de l'ADN va en déterminer la mutation et définir clairement la maladie.

Bien plus les études de la corrélation génotype-phénotype permettent de connaître dans certains cas, le pronostic clinique à partir de l'anomalie génétique que présente le patient.

Plusieurs exemples peuvent être cités :

- Une mutation Q318X du gène CYP21 donnera un tableau clinique sévère et à révélation néonatale d'une forme d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase. Alors qu'une mutation du même gène comme la V281L donnera un simple hirsutisme et des troubles de la puberté chez l'adolescent ou le jeune adulte.

- Nombreuses leucémies sont classées en fonction des anomalies chromosomiques retrouvées ; et la classification cytogénétique détermine pour beaucoup le pronostic de la maladie.

L'étude d'un génotype peut être faite pour établir le statut génétique d'un individu, en vue d'une action préventive.

- Prévenir les complications d'une maladie
- Prévenir la naissance d'individus malades ; c'est donner un conseil génétique.
- Comment l'établissement du statut génétique d'un individu permet-il de prévenir les complications d'une maladie ?

Prenons l'exemple de la FMF maladie génétique due à la présence de mutations au niveau du gène MEFV. Connaître le statut génétique du malade ou de l'apparenté permet d'abord de confirmer la maladie ; il n'existe par ailleurs aucun marqueur biologique de la maladie. Le statut génétique permet ensuite de préciser le type de la mutation et donc le score clinique. Une des complications redoutables de cette maladie est l'amylose. Le traitement de la maladie et la surveillance médicale aideront à retarder et à réduire l'amylose rénale cause de l'insuffisance rénale.

- Comment peut-on prévenir la naissance de sujets malades, c'est souvent par le diagnostic anténatal ou par le diagnostic pré-implantatoire des anomalies génétiques.

L'étude d'un génotype peut être faite pour rechercher un terrain de prédisposition, susceptibilité

Les gènes sont nombreux et ont des fonctions et des rôles différents dans l'organisme. Ainsi à côté des gènes impliqués directement dans l'apparition de maladies, il y a des gènes qui prédisposent l'individu à avoir une maladie. Dans ce cas son risque est plus élevé que le reste de la population à laquelle il appartient. Ce sont des gènes de prédisposition, de susceptibilité qui pour s'exprimer ont besoin de conditions environnementales favorables ; ces conditions pouvant être externes ou liées à l'action d'autres gènes chez l'individu.

On parle par exemple de gène de prédisposition au cancer, de gène de susceptibilité au diabète. La distinction devant être faite avec les gènes directement responsables du diabète MODY et les gènes du rétinoblastome par exemple dans le cadre du cancer.

L'analyse génétique peut être faite à la recherche d'une modification variante du génome : le polymorphisme.

- C'est une variation au niveau du génome qui elle-même n'a aucune signification pathologique. Il s'agit d'un élément de diversité entre les individus appartenant à la même espèce, et à l'intérieur d'une même population l'individualité de chacun est basée sur le polymorphisme si bien que la probabilité de trouver deux individus génétiquement identiques est de 10^{-13} (jumeaux monozygotes exclus).
- Cependant cette variation au niveau du génome peut avoir dans certains cas une relation avec un phénotype morbide. C'est l'exemple de

l'association fréquente d'un polymorphisme 3'HVR du gène de l'apolipoprotéine B et de l'insuffisance coronarienne.

- L'application de cette analyse est possible dans l'étude du polymorphisme à la recherche de gènes, par analyse de liaison ou d'association.
- Application également dans l'identification de l'individu et dans les études de filiation.

Ainsi les analyses génétiques sont nombreuses et leurs applications sont utiles.

CONSERVER L'ADN DANS LE RESPECT DU DONNEUR

Plusieurs méthodes d'analyse génétique requièrent l'ADN du patient et de ses parents (triades), ou celui des germains malades (sib-pairs). En général, cela implique de créer des lieux de conservation des échantillons biologiques qui pourront servir dans le cadre d'études de population ou d'analyses à but diagnostic de maladies monogéniques au sein des familles.

Rappelons qu'un «échantillon d'ADN» représente l'ensemble des échantillons biologiques, source d'ADN, pouvant être utilisés à des fins d'analyses biologiques (sang, cellules transformées, tissus cryo-conservés, coupes histologiques). L'ADN est une substance biologique de conservation facile: après son extraction, il peut rester en bon état pendant plusieurs années à -20°C, indéfiniment à -70°C et pour une période plus courte à +4°C. En pratique, les techniques d'étude en biologie moléculaire nécessitent une petite quantité d'ADN (en µg) par réaction. Or, nous pouvons obtenir jusqu'à 1 mg d'ADN à partir d'un tube de sang. Donc, une fois la quantité nécessaire utilisée, le surplus est stocké.

Les échantillons d'ADN sont ainsi stockés dans une banque avec identification pour des recherches futures. Les banques dites d'ADN représentent donc un lieu de conservation, d'identification, d'authentification et de distribution d'échantillons biologiques issus d'individus et/ou de familles, puis constitués en fichiers.

En respectant les règles de prélèvement et de manipulation, l'ADN peut être stocké sans grand risque pour les professionnels intervenant dans la chaîne de conservation. Mais qu'en est-il pour les donneurs ? Si le patrimoine génétique représente une propriété commune de l'humanité, le matériel génétique est propre à chaque individu. Puisqu'il est possible de conserver l'ADN pendant une longue période, donc d'envisager l'utiliser pour des projets futurs, établir une banque d'ADN ou même disposer d'une collection d'ADN aussi limitée soit-elle pose certaines conditions et soulève quelques interrogations, soit: le consentement de l'individu sera-t-il demandé pour chaque utilisation faite de son ADN ? Comment assurer la protection des personnes «sources d'ADN» tout en répondant aux impératifs médicaux de santé publique et de recherche liés à l'utilisation des marqueurs génétiques ? Comment garantir la confidentialité des données et le respect de la vie privée, alors que les banques d'ADN ne se trouvent pas toujours sous la responsabilité des médecins, mais souvent sous celles des laboratoires universitaires et centres de recherche ?

Le respect de la règle de l'anonymat commande que les conditions d'étiquetage, de classement, de rangement et de stockage du matériel génétique soient remplies. En outre, le personnel responsable de ce matériel doit avoir la compétence pour le gérer de manière à répondre aux besoins de la recherche. Les banques d'ADN ou plutôt les banques de gènes doivent donc être mises en place dans le respect de l'être humain et de façon à aider le chercheur dans son travail.

PREVENIR L'EXODE DES CHERCHEURS... ET DES GENES

Comme nous le savons tous, la recherche scientifique nécessite une infrastructure, des moyens financiers pour équiper et assurer le fonctionnement des laboratoires de recherche, ainsi que des ressources humaines compétentes. Or, il est souvent difficile de répondre à ces exigences dans les pays en voie de développement, où la formation n'est pas toujours adéquate, les ressources financières et humaines sont limitées et où, dans bien des cas, la recherche dans un domaine de pointe comme la génétique ne représente pas une priorité gouvernementale, voire nationale. Ces conditions ralentissent l'exécution des différentes étapes du travail de recherche s'en voit ralentie.

Pour ces raisons, les chercheurs des pays émergents se trouvent dans l'obligation de collaborer avec leurs collègues des pays avancés, une collaboration qui se fait le plus souvent au détriment du développement des institutions locales. La forte concurrence internationale dans le domaine de la génétique exige que le travail soit réalisé dans les meilleurs délais afin que les résultats soient publiés rapidement et que les bénéfices retombent sur les équipes de recherche. Or, l'infrastructure déficiente de nos laboratoires a pour conséquence que la recherche programmée à partir des échantillons d'ADN stockés dans nos banques soit effectuée dans les laboratoires étrangers. Il en résulte un transfert de matériel vers d'autres laboratoires et d'autres pays, et ce, sans qu'en soient nécessairement informés les familles et les individus. Ces banques d'ADN constituées dans les pays émergents contribuent au développement de la recherche en génétique dans les pays avancés. Alors, puisque les résultats sont obtenus dans les laboratoires de ces derniers, tous les bénéfices qui en découlent leur reviennent de droit, notamment par l'obtention de brevets.

Pourquoi des banques d'ADN dans les pays émergents ?

Tout ce qui concerne le secteur sanitaire et médical devient un sujet très émotif pour les personnes affligées par la maladie, surtout lorsqu'il s'agit de maladies chroniques, graves, handicapantes et pour lesquelles peu de traitements sont disponibles. Cette situation se révèle d'autant plus pénible dans le cas des maladies génétiques, où la fréquence familiale de la maladie est élevée et le risque de récurrence bien présent. Alléchés par un espoir thérapeutique, de nombreux malades répondent à l'appel de médecins et de chercheurs étrangers et acceptent de leur donner des échantillons d'ADN de tous les membres de leur famille. Les chercheurs visitent alors ces familles et repartent avec des centaines d'échantillons (tubes de sang), souvent à l'insu des professionnels de la santé et des autorités des pays-mêmes où ces échantillons ont été prélevés. C'est le cas d'une mère d'un enfant atteint d'une dermatose héréditaire qui contactée directement par des chercheurs venus de France a ramené tous les membres de sa grande famille pour se faire prélever par cette équipe venue en privée. C'est cette mère qui n'ayant jamais eu de réponse de la part de ces chercheurs, me rapporta l'information quelques années plus tard.

Afin d'éviter cette appropriation par les pays riches des ressources génétiques des populations maghrébines et moyen-orientales, il s'avère indispensable que des banques d'ADN soient créées dans les pays en voie de développement. Il va de soi que la mise en place et la gestion de ces banques doivent répondre aux règles

établies dans les pays où elles sont déjà fonctionnelles. Cela signifie que soit élaborée une législation visant à assurer la demande de consentement des donneurs, la protection des personnes ainsi que la confidentialité des données. Aussi, des personnes compétentes doivent être formées pour assurer la gestion de ces banques de façon à les rentabiliser aussi bien pour le diagnostic que pour la recherche.

La collaboration avec les laboratoires des pays avancés constitue à la fois une nécessité et un devoir pour le bien de l'humanité. Cependant, les patients et leurs familles doivent pouvoir bénéficier des retombées positives de la recherche. Sans limiter le progrès médical, l'élaboration de règles se révèle indispensable pour encadrer l'exploitation des données et le travail des chercheurs.

APPLICATIONS PRATIQUES

**EMPREINTES GENETIQUES :
CONDITIONS DE PRELEVEMENTS
ET FIABILITE DE LA PROCEDURE**

Pr Radhia KASTALLI
Hôpital Habib Thameur – Tunis.

L'analyse du profil ADN a acquis une notoriété
basée sur

- Son exactitude
- Sa fiabilité
- Sa reproductibilité

CGATCCGTAAGGTCA



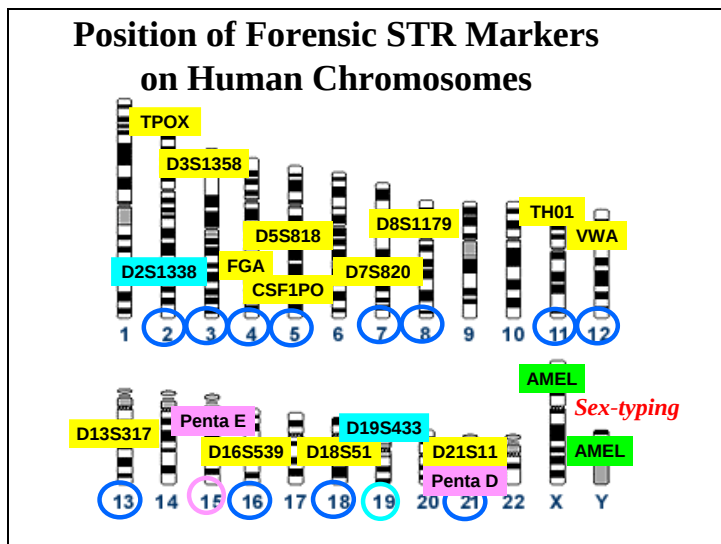
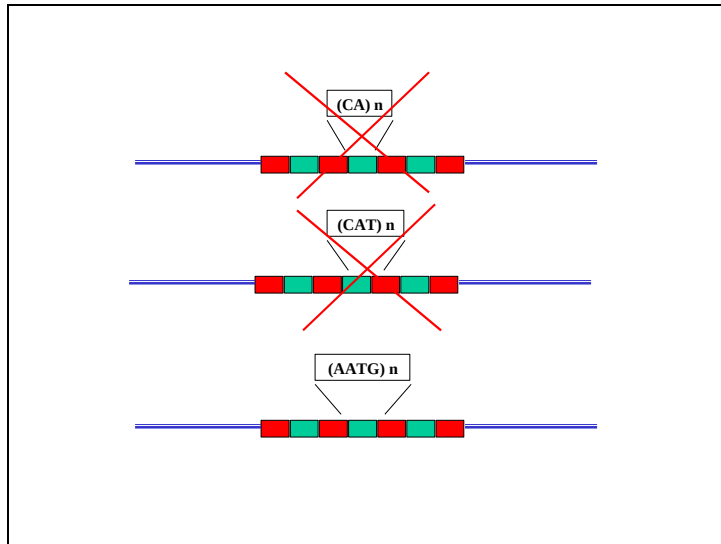
La molécule d'ADN comporte 2 parties

- une partie codante
- une partie non codante

Les empreintes génétiques comportent
l'analyse d'unités répétitives (2 à 5 paires de
bases) situés sur des loci bien déterminés et
qui doivent être placés sur la partie non
codante de l'ADN

En routine...

10 à 15 loci + sexe sont analysés



Marqueurs STR

Leur nomenclature est précise:

- Si un marqueur est une partie d'un gène ou se trouve à l'intérieur d'un gène, le nom du gène est utilisé pour sa désignation.

Ex: TH01 → gène de la Tyrosine hydroxylase
localisé sur le chr 11

01: région répétée dans l'intron 1

vWA : Human Von Willebrand factor

FGA : Human alpha Fibrinogène

L'amélogénine est un gène codant pour cette protéine

- Si un marqueur est placé hors d'une région d'un gène il est désigné par sa position sur le chromosome

Ex: D5S818

D = DNA

5 = chromosome 5

S = Single Copy Sequence

818 = 818^{ème} locus décrit sur le chromosome 5

Avantages des empreintes génétiques

- Précision
- Rapidité des résultats
- Possibilité d'étude comparative

Inconvénients d'une empreinte génétique

- Nécessité d'une quantité minimale d'ADN
20 cellules au moins
- Les contaminations possibles
 - Mauvaise manipulation sur la scène du crime
 - Mauvaise collecte de prélèvements
 - Mauvaise organisation du laboratoire
 - Contact entre 2 supports contenant chacun de l'ADN
- Le coût

Difficultés

- Changement des loci analysés depuis 1990
analyse de minisatellites (D1S80, ApoB ou
YNZ22)
- 1994 → microsatellites de 4 paires de bases
- L'interprétation des mélanges

Applications

- Recherche de paternité ou maternité
- Identification d'un corps ou d'un fragment
- Viol
- Vol....à chaque fois qu'un agresseur laisse des
cellules sur 1 objet

PRELEVEMENTS ET CONSERVATION DES ECHANTILLONS

Contrôle de filiation

Partie administrative

- Réquisition (Tribunal, Police Judiciaire...) ou ordonnance sur requête
- Vérification de l'identité : carte d'identité, passeport, ...
- Accord préalable des protagonistes

Prélèvements

- Prélèvement sanguin effectué au Laboratoire (2 à 4 ml de sang sur EDTA), tube portant : Nom, prénom, numéro de la réquisition
- Liquide amniotique
- Fœtus
- Cadavre

Transcription sur cahiers et attribution d'un numéro d'ordre interne

Conservation

Les prélèvements sont congelés à -20°C

Les ADN sont congelés à -20°C dans une autre pièce

Affaires criminelles

Partie administrative

Réquisition : Tribunal, Garde Nationale, Police Criminelle...

Vérification des échantillons et des scellés

Prélèvement

Etiquetage des échantillons

Transcription sur cahiers et attribution d'un numéro d'ordre interne

Conservation

Les prélèvements doivent être conservés au sec, au frais (à 4°C ou à -20°C) et protégés de la lumière et du soleil

FIABILITE

L'ADN dégradé ne conduit en aucun cas à de faux résultats, il y a tout simplement disparition progressive des signaux

Pour assurer la reproductibilité et valider les résultats, on utilise à chaque amplification :

Un témoin positif (témoin de PCR)

Un témoin négatif d'extraction (contamination lors de l'extraction)

Un témoin négatif d'amplification (contamination lors de la PCR)

Un marqueur interne (dénaturation et décalage des signaux lors de l'analyse)

Possibilité de confondre 2 individus

Les systèmes utilisés en criminalistique sont héréditaires, stables chez un même individu, et leur répartition dans la population est connue statistiquement.

- 3 systèmes 1/5556
- 4 systèmes 1/70.000
- 9 systèmes 1/3.6 milliards
- 11 systèmes 1 /96 milliards
- 13 systèmes 1 /165 milliards

Les contraintes

L'association Européenne des laboratoires de Police scientifique recommande la mise aux normes ISO 9002 ou 17025 des laboratoires

Les laboratoires qui répondent aux exigences sont acceptés pour 3 ans et contrôlés régulièrement

-Contrôles internes

-Contrôles externes (Agence du médicament) décret du 6 Février 1997

-Les séquenceurs vieillissent rapidement

APPLICATIONS DES DONNEES DE GENETIQUE HUMAINE DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PREVENTION

Dr MRAD RIDHA
Service des maladies congénitales et héréditaires
EPS Charles Nicolle Tunis

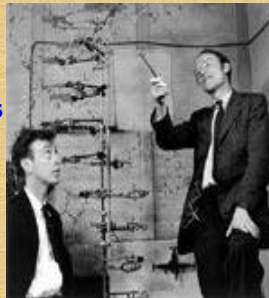
DU BON USAGE DES APPLICATIONS DES DONNEES DE GENETIQUE HUMAINE MOLECULAIRES DANS LE DIAGNOSTIC DES MALADIES HEREDITAIRES

✓ Année 2003 : 50^{ème} anniversaire de la
double hélice (Watson et Crick)

✓ Projet Génome Humain touche à sa fin

✓ Génome humain:30.000 gènes

✓ 1400 gènes identifiés



✓ **Dogme central:**

ADN → ARN → Protéine → Phénotype

✓ **Mutation:** protéine anormale → génopathie

PRÉVENTION DU HANDICAP GÉNÉTIQUE

✓ **Génopathie → Handicap:**

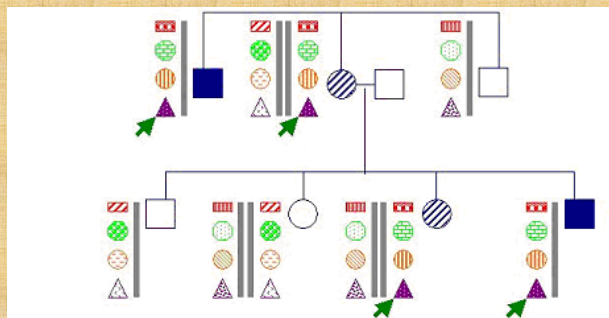
- gravité variable,
- âge de début variable
- absence de traitement.

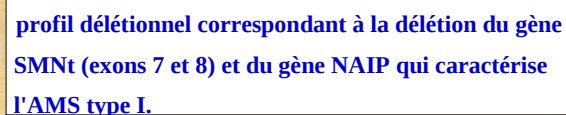
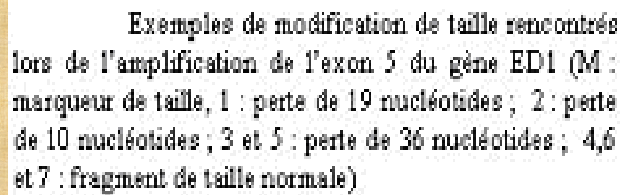
✓ **Conseil génétique**

✓ **Diagnostic anténatal**

TECHNIQUE DE GÉNOTYPAGE

qui permet d'analyser l'arrangement de différents marqueurs génétiques de la région du gène à étudier chez les différents membres d'une famille





qui permet de comparer le message codé d'un sujet malade (M) et d'un sujet sain (N). Dans cet exemple M possède une insertion de 19 nucléotides par rapport à N.



- Diagnostic génétique d'une maladie déclarée
- Diagnostic génétique pré symptomatique
- Dépistage génétique
- Pratique du diagnostic génétique

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE D'UNE MALADIE DÉCLARÉE

- Maladie chromosomique
- Maladies mono géniques
- Maladies multi factorielle
- Maladie cancéreuse

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE À L'ÈRE DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

ÉTAIT

- ✓ Origine génétique
- ✓ Calcul probabilité
- ✓ Récurrence

DEVIENT

- ✓ Une conduite,
- ✓ Un comportement
- ✓ Une décision

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

UTILE

Exemple du Retard Mental

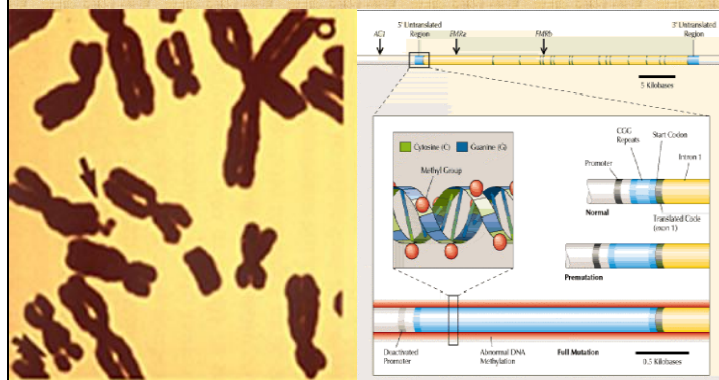
LES PARENTS POSENT 4 QUESTIONS

CAUSE		ETIOLOGIE
PRONOSTIC	Progrès, régression, marche parole, métier	
PRISE EN CHARGE	Comment l'aider à progresser	
RISQUE	Y a t il un risque de récurrence	
2 / 3 RML		INEXPLIQUES
1 / 2 RMS		

X FRAGILE : CLINIQUE

- **Retard mental:**
 - QI<50 males, 70-85 filles
 - Défaut de concentration
 - Retard langage, d'apprentissage, scolaire
 - Autisme, Épilepsie
- **DF:** visage allongé, lèvres épaisses, oreilles décollées
- **Macroorchidie:** puberté, 90% V<25ml
- **Phénotype comportemental:** hyperactivité, impulsivité

BASES CYTOGÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES DU SYNDROME DE L'X FRAGILE



CONSEIL GÉNÉTIQUE ET FRAX

Nombre de (CGG)	Risque garçon malade %	Risque fille malade %
56-59	7	3,5
60-69	10	5
70-79	29	15
80-89	36	18
90-99	47	24
>100	50	25

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE APPORT LIMITÉ

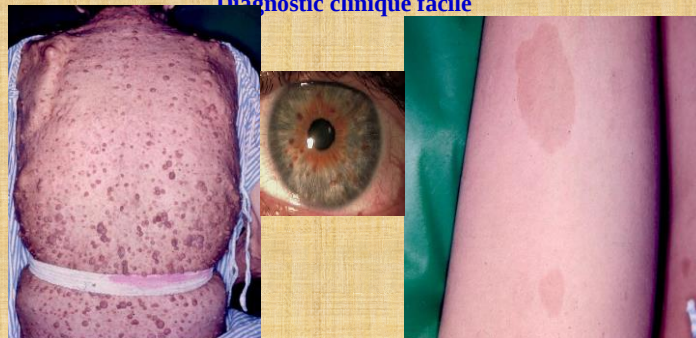
Exemple de la Neurofibromatose Type I

Maladie autosomique dominante

NF1:17q11.2

Fréquence: 50% cas de novo

Diagnostic clinique facile



LA RECHERCHE DE MUTATIONS DU GÈNE NF1 EST PEU INFORMATIVE

- Diagnostic clinique facile
- Absence de corrélation génotype phénotype
- Mutations nombreuses
- Analyse de la protéine tronquée: non évalué
- Diagnostic prénatal exceptionnel

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ L'ADULTE ASYMPTOMATIQUE

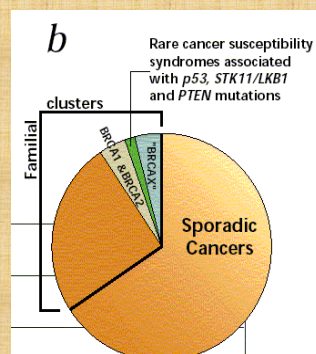
Déterminer le statut génétique d'un sujet pouvant être atteint d'une génopathie à manifestation plus ou moins tardive ou dans le cas de risque encouru par ses enfants à naître.

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ L'ADULTE ASYMPTOMATIQUE

- ✓ Acte clinico-biologique peu banal
- ✓ Peut avoir des conséquences grave
- ✓ Information claire et un consentement
- ✓ Respect du secret médical

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE UTILE CHEZ L'ADULTE ASYMPTOMATIQUE

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire



- BRCA1, BRCA2: Cancer sein et ovaire dès 30 ans
- Décès par cancer du sein: 30 à 40 %
- Mammographie bisannuelle dès 20 ans
- Mammectomie / Ovariectomie
- Encadrement multidisciplinaire

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ L'ADULTE ASYMPTOMATIQUE

APPORT LIMITÉ

Exemple : Chorée de Huntington

Maladie neuro dégénérative	Équipe multidisciplinaire
Autosomique dominante	Délai de réflexion
Début: 30 à 45 ans	Droit d'abandonner
Décès 10 à 15 ans plus tard,	Déstabilise/ Libère
Incurable	Télescopage du temps

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ LE MINEUR ASYMPTOMATIQUE

- Si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.
- Intérêt direct : cancers colorectaux héréditaires polypose familiale colorectale coloscopie annuelle des 11 ans
- Orientation socio-professionnelle : Dystrophie myotonique de steinert, surdité

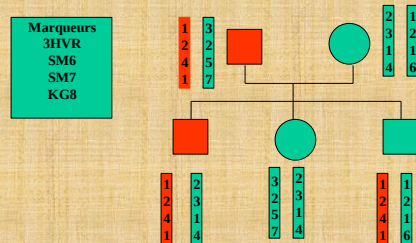
DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ LE MINEUR ASYMPTOMATIQUE :

ABSENCE DE PROFIT DIRECT

- Répercussion psychologique
- Relation parents / enfant
- A quel moment de la vie l'en informer
- Rôle du médecin généticien: connaître le patient, comprendre le sens de sa demande, l'en dissuader éventuellement

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ LE MINEUR ASYMPTOMATIQUE : ABSENCE DE PROFIT DIRECT

Exemple : Polykystose Rénale Autosomique Dominante



DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE

- Phénylcétonurie
- Hypothyroïdie
- Hyperplasie des surrénales

LA PRATIQUE DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

- Corrélation phénotype / génotype
- Hétérogénéité génétique.
- Activité de recherche non compatible avec les procédures d'assurance qualité d'un test diagnostic
- Le contrôle qualité
- Organisation du conseil génétique

CONCLUSIONS

- **Mise en place d'un dispositif législatif spécifique aux examens génétiques initiés par les lois de bioéthique:** prescription , examens visés, conditions de prescription, modalités de communication des résultats, agréments des laboratoires d'analyses médicales
- **Personnes asymptomatiques, mineur,** limite entre le symptomatique et l'asymptomatique
- **Protection contre l'usage potentiel des résultats du test génétique par les non médecins**



TESTS GENETIQUES, MEDECINE LEGALE ET BIOETHIQUE

M. ZEMNI¹, M. HAMDOUN² & A. GHACHEM³

1- Service de Médecine Légale - Hôpital F.Hached - Sousse

2- Service de Médecine Légale - Hôpital C.Nicolle - Tunis

3- Président de la Section Technique du Comité National d’Ethique Médical

Les données génétiques humaines* revêtent inéluctablement une importance capitale pour les progrès de la science et de la médecine . Elles contribuent à une meilleure connaissance du génome humain** , en matière de diagnostic génétique tant individuel que familial.

Leur importance est également croissante pour la recherche épidémiologique, pour la recherche biomédicale appliquée, pour la santé publique et les services sociaux et pour des fins médico-légales par l’identification des personnes et l’identification parentale.

Pour le Comité International de Bioéthique (CIB) et le Comité Intergouvernemental de Bioéthique (CIGB) de l’UNESCO***, les données génétiques humaines peuvent être collectées, traitées, utilisées et conservées uniquement aux fins de :

- diagnostic et soins de santé ;
- recherche médicale et autre recherche scientifique y compris les études génétiques des populations et les études épidémiologiques ou anthropologiques ;
- médecine légale et procédures civiles et pénales ;
- et toutes autres fins compatibles avec la déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l’Homme et avec le droit international des droits de l’Homme.

* *Données génétiques humaines : informations relatives aux caractéristiques héréditaires des individus, obtenues par l’analyse des séquences d’acide désoxyribonucléique (ADN) ou par d’autres analyses scientifiques.*

** *Le génome humain se définit comme étant le patrimoine génétique complet de l’espèce humaine inscrit dans l’ADN.*

*** *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines .
adoptée le 16 Octobre 2003 par la 32^{ème} session de la Conférence générale de l’UNESCO.*

Dans le domaine de la médecine légale et les procédures judiciaires, les tests génétiques sont des méthodes et procédés qui visent à recueillir et interpréter des informations génétiques.

Les empreintes génétiques mises au point en 1985 par le Docteur Alec JEFFREYS, de l'Université de Leicester, n'en constituent qu'un volet et représentent les différentes méthodes d'identification fondées sur l'étude de l'ADN. Elles intéressent la médecine et le droit et comportent de vastes possibilités d'application en médecine légale :

- identification d'auteurs de crimes et de délit à partir de traces biologiques laissées sur le lieu des faits ou sur la victime ;
- recherche de filiation ;
- identification des corps...

Dans le cadre des procédures pénales, l'idée de la collecte et du stockage des renseignements dans la perspective d'enquêtes criminelles futures n'est pas nouvelle. Ce stockage a déjà eu lieu depuis de nombreuses années avec la prise d'empreintes digitales.

Actuellement, on assiste à un engouement provoqué par la collecte et le stockage des preuves médico-légales à caractère génétique. Ceci est dû à la précision de ces techniques, aux résultats qu'elles permettent d'obtenir, à l'élimination rapide et sûre de suspects et surtout à l'établissement de la vérité.

La déclaration internationale sur les données génétiques humaines (art. 12) précise que lorsque les données génétiques humaines sont collectées aux fins de la médecine légale ou de procédures civiles ou pénales ou autres voies de droit y compris les tests de parenté, le prélèvement d'échantillons biologiques *in vivo* ou *post-mortem* ne devrait être effectué que dans les conditions prévues par le droit interne conformément au droit international des droits de l'homme.

LES BANQUES DE DONNEES DE PROFILS ADN

Plusieurs pays disposent d'une banque de données de profils ADN, soit en exploitation régulière, soit à l'état de projet-pilote.

Actuellement, le volume des données génétiques accumulées dans les banques de données double tous les six mois.

Angleterre et Pays de Galles :

La banque de données de profils ADN d'Angleterre et du pays de Galles représente de loin la plus grande collection mise en exploitation depuis 1995.

On procède au prélèvement d'échantillons biologiques (frottis de la muqueuse buccale ou cheveux) de chaque personne qui a commis un acte délictueux justifiant une inscription au casier judiciaire. C'est la réglementation la plus libérale.

La réglementation juridique concernant le champ d'application de cette banque couvre une large gamme d'actes délictueux, des crimes les plus graves aux contraventions.

Les autorités anglaises et galloises saisissent annuellement environ 100 000 à 150 000 profils d'ADN de personnes dans leurs banques.

U.S.A :

Le F.B.I a posé en 1988 les premiers jalons en vue de la création de la banque ADN « CODIS » organisée à plusieurs niveaux (country level-state level national level).

En 1998, cette banque est entrée en phase de pleine exploitation.
CODIS donne deux catégories d'indices :

- « Convicted Offender Index » : comprend les profils ADN d'auteurs d'actes délictueux pour lesquels une condamnation a été prononcée (délits sexuels et autres délits avec violence).
- « Forensic Index » comprend les profils ADN des traces biologiques indiciaires.

Aux Etats Unis, pas moins de 76 personnes condamnées à mort ont été innocentées depuis 1987 grâce à leur empreinte génétique.

Plusieurs d'entre elles avaient passé plus de 15 ans dans le couloir de la mort.

La prise de conscience du fait qu'on exécute peut être des innocents est entrain de créer une véritable psychose.

Canada :

La première affaire où une épreuve par ADN a été présentée devant les tribunaux remonte à 1988, mais à ce moment rien n'encadrait le prélèvement des échantillons corporels. L'empreinte génétique était acceptée comme élément de preuve sur la seule base de **sa pertinence**.

En 1994, la Cour Suprême a statué qu'en l'absence d'une loi, les prélèvements devraient être **librement** consentis « le consentement **libre et éclairé** était nécessaire puisque l'empreinte génétique livre beaucoup plus d'information, et de l'information beaucoup plus intime que les empreintes digitales.

On peut connaître la filiation d'une personne ou ses susceptibilités à certaines maladies. Avec ce type de renseignements, c'est l'intégrité de la vie privée plutôt que l'intégrité physique qui est menacée et, en l'absence d'une loi, la dignité de la personne n'était pas assurée. »

Selon la loi canadienne actuelle (juin 2000), les prélèvements corporels (cheveux, cellules épithéliales, sang) ne sont autorisés que pour une série d'infractions graves désignés par la loi (les crimes sexuels, les meurtres, les enlèvements...). Toute personne reconnue coupable de l'une des infractions désignées doit soumettre un échantillon corporel pour établissement de l'empreinte génétique dans la mesure où l'effet sur sa vie privée n'est pas « nettement démesuré par rapport à l'intérêt public ».

Ces données doivent être détruites si l'accusé est déclaré non coupable. Toute autre utilisation de ces données est bannie par la loi.

La légitimité de cette loi repose sur la protection de la société, qui accepte cette pratique parce qu'elle est de nature à servir l'administration de la justice et d'aider à déterminer si l'accusé est coupable ou non. La banque de données génétiques devrait avoir un **effet dissuasif** sur les récidivistes potentiels, qui savent qu'ils pourront être identifiés plus facilement.

VALEUR PROBANTE-FIABILITE DES TESTS GENETIQUES

Les techniques d'investigation, permises par les progrès des sciences et techniques sont d'une importance croissante en procédure judiciaire.

A côté des autres modes de preuve (aveu et témoignage), la preuve par indice matériel, surtout lorsqu'elle résulte d'un examen scientifique, rassure par sa matérialité même car elle ne semble pas pouvoir mentir.

La technique des empreintes génétiques a été présentée comme une révolution en matière probatoire.

Le caractère scientifique des analyses génétiques mis en œuvre entoure cette catégorie de preuves d'une aura particulière garantie d'objectivité et de certitude, excessive parfois, de la preuve. En effet, la certitude absolue et l'infailibilité totale existent-elles ? L'affaire Castro en 1989 en matière d'empreinte génétique en est un exemple, elle a montré que, sans rigueur méthodologique, les experts qui réalisent des analyses d'ADN ne peuvent revendiquer aucun absolutisme probatoire.

Certes, plus que la fiabilité des tests, c'est la manière dont ils sont pratiqués qui est en cause. Aussi convient-il de s'assurer de la compétence du personnel qui les réalise, de la précision des protocoles de travail et encore de l'existence de procédures de contrôle et de vérification des résultats.

Ainsi le Comité des ministres du Conseil de l'Europe dans sa recommandation [R (92) 1, 10 février 1992] sur l'utilisation des analyses de l'ADN dans le cadre du système de justice pénale, a recommandé aux états membres de veiller à ce que soit établie « une liste de laboratoires ou d'instituts agréés » répondant à différents critères parmi lesquels « le niveau élevé des connaissances et compétences professionnelles associé à des procédures appropriées de contrôles de la qualité ».

La déclaration internationale sur les données génétiques humaines insiste également dans son article 15 sur l'exactitude, **la fiabilité, la qualité et la sécurité** :

« Les personnes et entités chargées du traitement des données génétiques humaines devront en assurer l'exactitude, la fiabilité, la qualité et la sécurité. Elles doivent faire preuve de rigueur, de prudence, d'honnêteté et d'intégrité dans le traitement et l'interprétation des données génétiques humaines, notamment dans le domaine de la médecine légale, des procédures civiles et pénales et dans le domaine de la génétique du comportement, compte tenu de leurs implications éthiques et juridiques. »

TESTS GENETIQUES DANS LE CADRE DU TRAVAIL

Dans le cadre du travail et de l'emploi , on distingue le **dépistage** de la **surveillance génétique**.

Le dépistage génétique :

Dans le cadre de l'emploi, le dépistage génétique pourrait être un indicateur prévisionnel de la santé future du travailleur, laquelle peut avoir des retombées en terme d'absentéisme ou de rentabilité au travail. Il peut également dessiner « un profil génétique » révélant la susceptibilité d'un travailleur à tel ou tel risque.

Le Groupe Européen d'Ethique (G.E.E.) voit que son utilisation risque de conduire à évincer d'un emploi un candidat ou un salarié en poste (au Royaume-Uni le dépistage chez le personnel navigant du Ministère de la Défense du gène de la drépanocytose a été jugé discriminatoire à l'égard de la population Afro-caraïbes).

La surveillance génétique :

La surveillance génétique vise par contre à détecter les anomalies chromosomiques causées par une exposition à certains agents, dans le cadre professionnel. Cette surveillance est précieuse pour détecter les risques liés à un poste de travail à la condition qu'elle ait reçu le consentement des intéressés.

Il faudrait également que le test soit **valide** et constitue la seule méthode pour obtenir les informations et qu'il ne compromette pas l'amélioration des conditions du travail. Dans ce cadre, le principe de non-discrimination doit être respecté dans tous les cas et le secret médical rigoureusement protégé. Les données génétiques demeurent confidentielles, seule devrait être communiquée à l'employeur l'incapacité du candidat ou de l'employé à occuper un poste, sans autres précisions.

CONCLUSION

Les applications des données génétiques en médecine légale et dans les procédures judiciaires soulèvent la question de la relation normative entre l'individu et la société.

L'équilibre doit être maintenu entre la légalisation des tests d'ADN au titre de preuve médico-légale et les principes et les valeurs ayant trait notamment au respect de la personne et à l'intégrité et à la vie privée.

La preuve génétique par analyse d'ADN n'est qu'un élément circonstanciel de preuve. L'empreinte génétique est très fiable et doit être admise comme indice ou élément de preuve, mais ce n'est qu'un élément parmi d'autres.

Pour Alec JEFFREYS « l'empreinte génétique ne devrait pas avoir valeur de « preuve » à l'accusation, mais devrait servir d'indices aux yeux des enquêteurs ».

**RECHERCHES SCIENTIFIQUES
EN GENETIQUE HUMAINE
DECLARATION INTERNATIONALE
SUR LES DONNEES GENETIQUES HUMAINES**

LA DECLARATION INTERNATIONALE SUR LES DONNEES GENETIQUES

Pr Abdelwaheb BOUHDIBA

Président de l'Académie Tunisienne des Sciences, des Lettres et des Arts

« Beit El Hikma ».

Nous appartenons à une même famille pour laquelle la science ne vaut que par l'intention qu'elle anime. Je crois que cette vérité essentielle — présente chez les penseurs, les philosophes de tout temps — est devenue très urgente depuis une cinquantaine d'années. Depuis les catastrophes d'Hiroshima et de Nagasaki, nous avons pris conscience que la science n'était pas seulement un facteur de progrès — ce à quoi nous croyions avec beaucoup d'engagement —, mais aussi avec une certaine naïveté.

Pendant plus d'un siècle et demi, nous nous sommes aperçus que la science pouvait être bénéfique, comme elle pouvait être terriblement destructrice. C'est surtout dans les années soixante et dans les années soixante-dix du siècle dernier que l'humanité a pris conscience que la biologie était devenue l'un des domaines les plus sensibles de la science et de la recherche et qu'il y avait des responsabilités universelles à assumer vis-à-vis des avancées énormes en matière de recherche scientifique sur la vie. Ainsi, le débat qui était ouvert pour la science en général s'est recentré et s'est focalisé sur le domaine de la vie.

En effet, ce que nous connaissons aujourd'hui de la vie est devenu si précis, si fécond, si lourd de conséquences que nous ne savons plus ce qu'est la vie ; la frontière entre le vivant et le non vivant a été complètement brouillée : d'un côté, nous avons vu naître beaucoup de craintes, beaucoup d'angoisses ; mais en même temps, il y a un principe auquel il faut tenir fermement : la liberté de la recherche scientifique. Chaque fois qu'elle fait une avancée, la recherche scientifique suscite des craintes et des angoisses chez tous ceux qui étaient habitués à un certain monde. Le monde nouveau, dévoilé par la science, les remplit de frayeur. PASCAL disait : « *je trouve dangereux d'approfondir les hypothèses de Copernic* ». Mais pouvons-nous aujourd'hui demander aux savants de s'abstenir de faire de la recherche sous prétexte que ce qu'ils font risque d'être dangereux ?

D'ailleurs peu nombreux seraient les savants qui suivraient notre conseil. Tout ce que nous pouvons, c'est essayer de comprendre, d'approfondir, d'ouvrir le débat, car c'est un fait aujourd'hui bien établi que la connaissance de la vie a ouvert d'énormes perspectives devant nous. Nous connaissons mieux la maladie et nous maîtrisons beaucoup mieux les moyens de l'enrayer ou de la guérir. La marche triomphante de la biologie depuis le milieu du siècle dernier suscite des espoirs de plus en plus larges, de plus en plus importants. D'ailleurs, les confrères qui m'ont précédé à cette tribune ont fourni assez d'exemples pour montrer à quel point la science, la biologie, la génétique ouvrent aujourd'hui devant nous des perspectives inouïes.

Pour cerner la question, je dirais donc qu'il y a d'une part, une recherche scientifique parfaitement légitime et qui a la possibilité de mettre à la disposition des hommes les moyens de dépasser leur souffrance, mais que, d'un autre côté, nous sommes entrés dans un domaine où les risques de dérive sont fort nombreux.

Nous nous trouvons en effet face à une nouvelle définition de la vie. Nous assistons également à une nouvelle utilisation, commerciale, mais qui est tout à fait légitime, car la recherche aujourd'hui n'est plus ce qu'elle était il y a quelques décennies à peine. La recherche menée par des «génies», dans tous les sens du mot, disposant de quelques petits éléments dans leurs laboratoires, c'est du passé. Aujourd'hui, c'est une entreprise qui coûte cher, qui monopolise et mobilise une armée de savants et de chercheurs, qui exige des capitaux qui doivent être naturellement rentabilisés. Nous entrons donc dans une autre logique de la recherche scientifique, déjà initiée avec Pasteur qui cherchait à obtenir des brevets pour financer ses autres recherches en vue de parfaire le bien-être de l'homme et d'améliorer la qualité de la vie.

Une autre dimension vient pourtant s'ajouter : compte tenu de ce que je viens de dire sur la réalité de la recherche scientifique, celle-ci se fait pour l'essentiel dans les pays nantis. Les autres pays ne sont parfois que les bénéficiaires marginaux de quelques retombées qui peuvent venir ou ne pas venir, sans parler d'un autre clivage, celui qui se creuse de plus en plus entre ceux qui savent et ceux qui ne savent pas, d'autant plus que ceux qui savent dans les pays qui ne savent pas ne tardent pas — pour des raisons parfaitement légitimes — à partir vers les pays où l'on sait ce qu'ils valent et ce qu'ils peuvent donner, où on les enrôle dans des actions qui, non seulement donnent un sens à leur travail, une fin légitimement honorable à leur existence, mais y mettent aussi le prix.

Bref, nous assistons à une modification profonde dans la nature même du savoir, non seulement parce que c'est un savoir qui porte sur la vie, mais parce que c'est un savoir qui s'enracine dans ce que notre civilisation du vingt et unième siècle est entrain de réaliser : d'une part des espérances, et d'autre part une instrumentalisation et une marchandisation du savoir. S'agissant donc de la biologie, ce n'est plus la marchandisation de la nature — comme cela est le cas dans les sciences physique, chimique ou mécanique — c'est la marchandisation des corps, de la vie ; d'où les grands problèmes philosophiques, éthiques, moraux qui sont ainsi posés, comme l'ont longuement illustré nos confrères dans leurs interventions.

Ce débat est rendu d'autant plus urgent que nous nous situons, avec les données génétiques, au cœur même de ce qui fait la spécificité de l'individu. Il ne s'agit pas d'un savoir universel, d'un savoir général qui nous concerne certes, mais d'un savoir qui permet de percer les mystères de ce que fut longtemps le corps de l'homme et de ce qu'est l'individu.

L'exploration des données génétiques a suscité depuis une trentaine d'années beaucoup d'inquiétudes. La mise en œuvre de plus en plus difficile à contrôler nous introduit, au-delà des véritables conflits d'intérêts, dans un conflit de valeurs qui met en jeu d'une part la liberté de l'homme, la réalité de l'individu et l'inaliénabilité de son corps et, d'autre part, ce grand mot — la liberté de la recherche scientifique — et ce qu'il implique comme fonds grâce auquel se font les découvertes scientifiques et se

réalisent les avancées. Les conquêtes de l'homme et les menaces pour le devenir de l'homme s'allient allègrement et étrangement.

C'est dans ce cadre que s'inscrit le travail de l'UNESCO. Déjà la Commission des Droits de l'Homme, qui siège à Genève a mis en chantier depuis les années soixante-dix une réflexion sur les avancées de la science biologique et sur ses dérives dans le domaine des droits de l'homme. Un très important colloque qui a eu lieu à la Sorbonne en 1974, « Biologie et devenir de l'homme », a déjà balisé le chemin, fait entendre un certain nombre de voix et suscité bien des réflexions au sein de la communauté des savants, des philosophes, des penseurs et des hommes politiques dans toutes les régions du monde.

Mais je pense que ce que l'UNESCO a fait de plus « vital » (sans jeu de mots), c'est cette Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme. C'est une Déclaration universelle — et non interétatique — qui se situe au-dessus des Etats, au-dessus des civilisations, qui est l'équivalent de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme. Ce n'est ni une convention, ni un pacte qui lie des parties. C'est une Déclaration universelle qui a une autorité morale, qui traverse non seulement les frontières, mais aussi les générations, qui dégage les principes intangibles sur lesquels doivent se régler les divers comportements des savants, des chercheurs, des médecins, des hommes politiques, des juristes ...

Cette déclaration universelle a constitué un moment très important dans la vie internationale, mais j'en retiendrai la Déclaration sur les données génétiques, adoptée en octobre dernier à Paris par la Conférence Générale de l'UNESCO.

Il ne s'est passé que six années — un temps record, quand on connaît les routines, les difficultés, les lenteurs de l'administration internationale — entre la déclaration universelle sur le génome humain et cette déclaration internationale. C'est que la communauté internationale avait senti qu'il y avait là une urgence et qu'il fallait absolument arriver à produire un texte.

La production de ce texte ne s'est pas faite sans grandes difficultés et ceux qui ont contribué à son élaboration ont connu les inquiétudes et les angoisses que l'on peut imaginer jusqu'à l'instant où il a été adopté par la vingt-troisième Conférence générale de l'UNESCO, devenant ainsi un document consensuel et opérationnel.

La célérité avec laquelle a été mené le processus ne doit pourtant pas nous amener à penser qu'il y a eu de l'improvisation, car ce texte a nécessité des centaines d'heures de travail et de nombreuses réunions, a requis le concours d'un grand nombre d'experts et d'hommes politiques, de savants et de chercheurs, de juristes, de philosophes et de théologiens appartenant à toutes les cultures et à toutes les confessions monde. Le texte consensuel auquel nous sommes parvenus est véritablement un document de base qui balise nettement le chemin devant nous.

Après de longues discussions, le Conseil exécutif de l'UNESCO a fait prévaloir l'option « Déclaration *internationale* » sur l'option « Déclaration *universelle* ». L'option retenue est certes moins satisfaisante, mais elle se justifie d'autant plus que les interventions qui ont précédé la mienne ont confronté cette décision en faisant état de nombreux points d'interrogation : il fallait laisser une porte

ouverte en ménageant la possibilité d'un autre document qui viendrait lorsque les principes qui ont été dégagés auront été mis à l'épreuve du feu. Le document actuel fixe un ensemble de lignes de conduite, offre une plate-forme qui dégage les lignes rouges au-delà desquelles il ne faudrait s'engager qu'avec beaucoup de prudence : ardu, mais nuancé, il prévoit pour chaque situation, pour chaque étape, une possibilité de réflexion qui devrait venir l'approfondir. Ce texte se caractérise par une grande prudence et renferme beaucoup de nuances liées au fait qu'il fallait réunir un consensus de la communauté internationale et tenir compte du point de vue des uns et des autres. C'est enfin un texte qui n'est pas définitif parce que la recherche scientifique en la matière n'est pas et ne peut pas être définitive.

Lors de l'élaboration de ce texte, il fallait tenir compte du fait que les résultats de nombreuses opérations scientifiques sont encore inconnus à ce jour. C'est rare que dans un document juridique international on parle de l'inconnu. C'est parce que véritablement, dans le domaine de la recherche médicale, nous avons souvent affaire à beaucoup de surprises.

Le domaine de la recherche en génétique humaine est constamment en progression, en perpétuelle mutation. Il a certes enregistré un certain nombre d'acquis, mais ceux-ci sont toujours jugés à partir de trois principes fondamentaux, rappelés d'ailleurs dans le préambule du texte : la dignité humaine, la liberté de l'individu et les droits de l'homme. Ces principes doivent régir l'utilisation de l'ensemble des données génétiques, tant sur les plans international et national que dans le silence du laboratoire, lorsque le médecin pratiquant seul ou en équipe se trouve face à sa conscience et doit régler un cas unique, un cas spécifique.

C'est pour cela que ce texte insiste beaucoup sur la notion spécifique des données génétiques. Elles sont spécifiques en ce sens que chaque individu — et donc chaque personne humaine — a une identité génétique inscrite dans son corps, inscrite d'une manière indélébile et d'une manière quasiment indéfinie, voire éternelle ou supra temporelle : ce sont là les éléments de l'identité de l'individu. Mais déjà, affirmer cette spécificité, c'est soulever un grand problème des droits de l'homme. Vous n'êtes pas sans savoir que le monde lutte encore aujourd'hui contre le racisme, et que le racisme est précisément fondé sur la spécificité des données génétiques, sur la spécificité des données raciales sur la base desquelles on décide que tel est bon et que tel est mauvais, que tel ne peut pas servir l'humanité, voire même qu'il est extérieur à l'humanité !

Affirmer la spécificité des données génétiques, c'est déjà laisser entrer par la fenêtre ce que l'humanité n'a pas encore pu expulser par la porte, c'est-à-dire le racisme. Aussi, ce texte insiste-t-il sur le fait que ces données ne sont nullement exclusives et que l'individu a aussi une autre dimension : la dimension culturelle.

L'individu en tant que personne humaine n'est pas réductible, même si biologiquement il y a en lui quelque chose de fixe et de pérenne. C'est pour cette raison que la rédaction des parties qui se réfèrent à cette spécificité de l'élément humain et de l'identité individuelle a fait l'objet de débats intenses et prolongés qu'il a fallu chercher les formulations qui interdisent toute possibilité d'utilisation de ces données exclusives de manière à s'en prévaloir dans une perspective de discrimination ou de stigmatisation.

Le deuxième principe est le principal de la confidentialité : tout ce qui touche l'individu ; tout ce qui touche la personne, tout ce qui touche son corps, lui appartient. Mais jusqu'où peut aller cette appartenance ? Jusqu'où suis-je propriétaire de mon propre corps ? Est-ce que mes « droits de propriété » s'étendent à mon corps ou est-ce qu'il y a également d'autres intervenants, d'autres parties prenantes ? certains des intervenants qui m'ont précédé ont pu parler de « tiers » : des tiers que nous pensions être des tiers exclus, nous ont été présentés comme étant des tiers inclus, essentiellement dans deux grands domaines : le domaine pénal et le domaine de la recherche en paternité. Nous avons été amenés à admettre que l'individu ne peut pas toujours se dire maître de son propre corps, qu'il ne peut pas se dérober derrière cette appartenance et que la confidentialité se heurte ici à d'autres principes : faire éclater la vérité, faire prévaloir les droits et la liberté des hommes.

C'est ce qui explique ces exclusions, rares dans un document de droit international. Nous nous sommes rendus compte que définir la spécificité de la génétique est une chose, et que les faire passer dans la réalité en est une autre, bien plus compliquée qu'il n'y paraît.

Le troisième élément concerne la croyance que le corps de l'être humain ne peut pas être vendu : la vie ne pouvant pas être aliénée, nous ne pouvons pas échanger contre de l'argent, tout ou une partie de notre corps. Il s'agit certes là d'un vieux débat, lié au trafic des organes et qui perdure dans certains pays du «Tiers-Monde » où les populations ont parfois recours à ce commerce pour satisfaire des besoins matériels vitaux ou moins urgents. Nous savons que dans tel ou tel autre pays, certains n'ont pas hésité à vendre qui un rein, qui un poumon pour payer un scooter ou une guitare !

L'inaliénabilité du corps humain est une question d'une importance capitale. Mais que faire, quand la recherche est menée dans des laboratoires qui monnayent leurs propres découvertes contre des avantages matériels pour indemniser les savants, pour payer les infrastructures ? Comment faire pour amener les gens à faire don de leurs organes ou de leurs corps à des laboratoires situés comme nous l'avons dit, dans des pays nantis qui peuvent payer ? Jusqu'où aller sur cette voie ? Le document parle de « juste rétribution des pays pauvres en échange des bienfaits de la science etc. ». C'est un point sur lequel il faudra certainement revenir, notamment pour se demander jusqu'où l'on peut aller en affirmant : « Je suis propriétaire de mon corps, mais je ne peux l'aliéner contre de l'argent ».

Enfin, le quatrième point sur lequel ce texte insiste, c'est la vulnérabilité. Nous savons tous (particulièrement dans les pays du Tiers-Monde) que collecter des données génétiques pour les utiliser à des fins de recherche, ne revient pas au même quand elles sont faites dans des pays qui peuvent se défendre parce qu'ils ont une société civile, une pratique, des lois et des codes, une éducation sanitaire ; ou dans d'autres pays où les populations ne savent même pas quelle en est la finalité.

Pendant l'élaboration du document, nombreux étaient ceux qui avaient rappelé que dans des pays d'Afrique par exemple, un trafic de données génétiques était organisé et qu'il suffisait de se présenter dans tel pays d'Afrique noire pour rassembler un certain nombre de données génétiques, mais qu'on s'apercevait

rarement que, derrière cette collecte innocente, il n'y avait pas seulement le désir de venir au secours d'un malade qui souffre, mais qu'il y avait des finalités moins avouables.

C'est pour cela que le préambule du texte que nous avons adopté, énonce et reprend ces quatre éléments fondamentaux qui nous situent en plein dans le cœur de l'éthique médicale : l'élément de l'identité individuelle, mais non exclusive, et les incertitudes qui touchent le devenir de cette identité individuelle : la confidentialité, l'inaliénabilité et la vulnérabilité.

Tout cela est rappelé dans le préambule qui, pour définir la position de la communauté internationale, s'appuie sur les documents internationaux existants. Mais en même temps, nous avons cru bon de ne pas aller dans le sens de certains penseurs catholiques ou protestants, mais venant des Etats Unis, qui voulaient infléchir ce texte.

Recherche scientifique pour quelle fin, et quelles sont les modalités ? Comment orienter la recherche, la collecte des données génétiques à des fins compatibles avec le bien-être de l'homme, c'est-à-dire la santé, la thérapie, la connaissance pour permettre à des maladies jadis incurables de trouver une promesse, une lueur ?

Je pense que nous n'avons pas le droit de fermer cette promesse ou de cacher ces éventualités devant tant de gens qui attendent et qui espèrent. Les modalités sont très importantes pour assurer ce que nous avons retenu : la confidentialité et surtout l'inaliénabilité.

Le dispositif de la Déclaration est aussi un dispositif exceptionnel : c'est la seule fois, à ma connaissance, que dans un document international, on donne des définitions : les définitions interviennent soit dans les commentaires, soit dans la jurisprudence, soit dans les procès verbaux des débats. En accord avec ce que les divers comités d'experts qui avaient réfléchi à la question nous avaient présenté comme une nécessité impérieuse, nous avons jugé bon de dire que les mots que nous devions utiliser étaient des mots qui avaient besoin d'être précisés, parce qu'il y a encore un flottement et parce que nous avons affaire à des concepts qui sont encore en train d'être mis en avant. Le document comprend la définition de quinze termes que nous prenons dans leur contexte précis, de manière à mettre un frein aux éventuelles interprétations du texte : l'interprétation doit porter sur les principes ; elle ne doit pas être sémantique, et porter sur le sens des mots.

Les définitions sont suivies d'un certain nombre d'articles. L'article trois définit ce que l'on entend par l'*identité* de la personne, ce que l'on entend par la *spécificité*, ce que l'on entend par la *finalité* et ce que l'on entend par les *procédures*.

Un septième alinéa — qui est très important et dont certains ne perçoivent pas toujours l'importance opératoire — stipule qu'il ne doit y avoir ni discrimination ni stigmatisation. Nous avons jugé utile d'explicitier ces notions pour que ce qui est dit derrière les mots ne puisse être à aucun moment utilisé pour enfermer les individus ou les sociétés dans un carcan, comme on avait auparavant enfermé la race noire ou les Juifs ou les Arabes.

En reconnaissant l'importance du biologique, nous avons tenu, dans un alinéa spécial, à mettre l'accent sur l'idée que cela ne peut être utilisé ni par un Etat, ni par une confession ni par une église ni par personne, comme pouvant justifier la discrimination raciale ou la discrimination biologique. Tout en reconnaissant l'importance du biologique, nous avons essayé de le dépasser et de le mettre dans son contexte culturel, dans son contexte civilisationnel.

La deuxième partie, la partie B, traite de la collecte. Ce sont des éléments qui intéressent davantage les savants, qui visent à mettre au point les précautions qui doivent être prises dans les laboratoires pour maintenir la confidentialité, le consentement éclairé, la nécessité pour les individus et les collectivités de saisir la finalité de ce qui va être fait des données génétiques qui ont été collectées.

L'article six définit les procédures, dans leurs détails — ce qui généralement n'entre pas dans le cadre d'une déclaration universelle, mais qui a été dicté par la nécessité de mettre un certain nombre de garde-fous dans l'ensemble des codes de conduite, surtout ceux des laboratoires qui ne croient pas à la philosophie que nous avons dégagée et qui sont prêts à passer outre. Mais, dans cette définition du traitement, de l'utilisation et de la conservation, nous avons au moins tenu à ce que la société civile, la justice, les Etats, puissent avoir entre leurs mains des éléments leur permettant de contrecarrer les tentatives d'un certain nombre de milieux venus plaider la cause de la liberté sans frein d'une recherche incontrôlée.

Nous avons enfin défini la *conservation*, car là aussi nous sommes dans l'ignorance la plus totale : que conserver ? Où le conserver ? Jusqu'à quand le conserver ? Il s'agit là d'un certain nombre de questions extrêmement neuves et dans lesquelles les dérives sont tout à fait possibles. Pour éviter ces dérives, nous avons tenu, quand même, à désigner les situations dans lesquelles ces données génétiques doivent être conservées, soit matériellement, soit dans des structures immatérielles qui pourraient peut-être ressurgir et surtout quand la matière, les recoupements internationaux à partir des ordinateurs de plus en plus puissants, nous permettraient de parvenir à des conclusions dont nous ne pouvons pas avoir une idée claire encore aujourd'hui.

Le dernier chapitre, enfin, parle de la promotion et de la mise en œuvre. C'est une recommandation à tous les Etats de stimuler les Comités d'Ethique, quand ils existent, d'en créer quand ils n'existent pas, de les multiplier à tous les niveaux et de procéder à la mise en œuvre de cette déclaration.

Pour terminer, je dirais que nous devons nous féliciter d'avoir organisé cette manifestation, à laquelle nous avons participé aujourd'hui et qui répond parfaitement au vœu qui a été formulé de promouvoir et de mettre en œuvre cette déclaration internationale sur les données génétiques.

ANALYSE ET COMMENTAIRES DES ENJEUX SCIENTIFIQUES DE LA DECLARATION INTERNATIONALE SUR LES DONNEES GENETIQUES HUMAINES

Pr Fayçal HENTATI

Institut National De neurologie. Tunis - Tunisie

INTRODUCTION

La déclaration internationale sur les données génétiques a été formulée de la manière suivante. Elle est précédée d'un préambule et contient six chapitres. Chacun des chapitres comporte entre trois et sept articles. Ces articles traitent des différents aspects des données génétiques à savoir la collecte, le traitement, l'utilisation et la conservation. Le dernier chapitre est consacré à la promotion et la mise en œuvre de cette déclaration. Les enjeux scientifiques sont abordés dans les différentes parties de cette déclaration.

PREAMBULE

Le préambule cette déclaration insiste sur la vulnérabilité des pays en développement concernant les données génétique et la nécessité de renforcer la collaboration internationale. On peut se demander d'ores et déjà en quoi ces pays en développement sont vulnérables dans ce domaine. Il s'agit probablement dans leur capacité de conserver leurs droits concernant les données génétiques dans le cadre des collaborations internationales. Ces collaborations bien que nécessaires elles pourraient être à l'origine d'un déséquilibre en faveur des pays les plus avancés et engendrent un échange non équitable. Le préambule, en notant l'importance croissante des données génétiques humaines dans les domaines économique et commercial reconnaît de manière implicite les brevets dans le domaine de la génétique ce qui constitue à notre avis un changement radical de la vision de l'Unesco concernant l'utilisation dans un but commercial de l'ADN humain.

La déclaration

Le premier article définit les objectifs de cette déclaration en précisant qu'elle s'étend à la collecte, le traitement, l'utilisation et la conservation des données génétiques humaines, des données protéomiques humaines et des échantillons biologiques

La déclaration limite les buts de la collecte, le traitement, l'utilisation et la conservation des données génétiques, des données protéomiques humaines et des échantillons biologiques uniquement aux fins:

- Du diagnostic et soins de santé, y compris le dépistage et les tests prédictifs
- De la recherche médicale et autre recherche scientifique,

- De la médecine légale et procédures civiles ou pénales et autres voies de droit,
- Et de toute autre fin compatible avec la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme et avec le droit international.

Cette déclaration insiste sur l'importance **du consentement préalable, libre, éclairé et exprès, sans tentative de persuasion par un gain pécuniaire ou autre avantage personnel**, obtenu aux fins de la collecte, du traitement, de l'utilisation et de la conservation ultérieurs.

Il insiste sur le droit pour un individu de retirer son consentement dans le domaine de la recherche ce qui souligne à notre avis l'importance d'avoir un consentement écrit. Cette déclaration insiste également sur l'importance pour un individu d'être informé des résultats de cette recherche.

Dans l'article 13, la déclaration insiste sur l'importance de la mise en route d'un système permettant la dissociation entre l'identité de la personne et les prélèvements dans le cas où les données sont utilisées pour la recherche. Cet article doit nous faire réfléchir sur les modalités actuellement en cours au sein de nos laboratoires de recherche, concernant la conservation et l'utilisation des échantillons biologiques et des données génétiques et l'importance d'établir un règlement qui soit compatible avec cette déclaration.

L'article 16 de la déclaration insiste sur l'importance de ne pas changer la finalité précisée au départ, à titre d'exemple les données ou prélèvements effectués dans un but de diagnostic ne devraient pas être utilisés pour d'autres finalités y compris la recherche médicale sauf s'ils sont dissociés.

Dans les articles (article 18 et article 19) consacrés à la collaboration internationale et qui ont été l'un des articles les plus discutés au cours de la rédaction de cette déclaration on insiste sur le fait que les états devraient réglementer, conformément à leur droit interne et aux accords internationaux, la circulation transfrontière des données génétiques humaines, des données protéomiques humaines et des échantillons biologiques de manière à favoriser la coopération médicale et scientifique internationale et à assurer un accès équitable à ces données.

Les Etats devraient s'efforcer, dans le respect des principes prévus par la présente déclaration, de continuer à favoriser la diffusion internationale de la connaissance scientifique sur les données génétiques humaines et les données protéomiques humaines et, à cet égard, à favoriser la coopération scientifique et culturelle, notamment entre pays industrialisés et pays en développement. Beaucoup reste à faire car le vrai frein pour les pays en développement est un manque de moyens pour accéder aux bases de données dites "publiques".

Il précise également que les bienfaits de l'utilisation des données génétiques humaines, des données protéomiques humaines ou des échantillons biologiques collectés aux fins de la recherche médicale et scientifique devraient être partagés avec l'ensemble de la société et la communauté internationale. S'agissant de donner effet à ce principe, ces bienfaits pourront prendre les formes ci-après :

- (i) assistance spéciale aux personnes et aux groupes ayant participé à la recherche
- (ii) accès aux soins de santé ;
- (iii) fourniture de nouveaux moyens diagnostiques, d'installations et de services pour de nouveaux traitements ou médicaments issus de la recherche ;
- (iv) soutien aux services de santé ;
- (v) installations et services destinés à renforcer les capacités de recherche ;

- (vi) mise en place et renforcement de la capacité de pays en développement de collecter et traiter les données génétiques humaines compte tenu de leurs problèmes particuliers ;
- (vii) toute autre forme compatible avec les principes énoncés dans la présente Déclaration.

Comme on peut le constater cet article contient trop de détails concernant le partage des bienfaits, ce qui souligne la reconnaissance implicite par l'UNESCO que les données génétiques pourraient générer des "richesses" mais aucune mention n'est faite aux brevets. Il souligne l'importance des négociations qui devraient décider du partage des bienfaits et responsabilise les parties en présence.

Cet article responsabilise les états pour l'établissement d'un cadre réglementaire dans la collaboration internationale concernant les données génétiques.

CONCLUSIONS

La déclaration Internationale sur les Données Génétiques Humaines reconnaît dans le préambule la vulnérabilité des pays en développement concernant la collecte, le traitement, l'utilisation et la conservation des données génétiques et des échantillons biologiques.

Elle insiste sur la nécessité de la collaboration internationale dans le domaine de la recherche scientifique dans le domaine de la génomique tout en reconnaissant la valeur marchande des données génétiques et de leur importance dans le domaine de la recherche médicale. Dans le domaine de recherche la déclaration insiste sur:

- l'importance du consentement exprès et éclairé pour toutes les étapes d'utilisation de données ou des prélèvements (consentement écrit ?)
- l'importance de dissocier les prélèvements de l'identité des personnes.
- la liberté de retirer le consentement.
- la liberté pour la personne de choisir ou non de connaître les résultats de la recherche.
- de l'interdiction de changer la finalité de l'utilisation.

Dans le domaine de recherche la déclaration insiste sur :

- L'importance pour les états de légiférer sur la circulation transfrontière des prélèvements biologiques et des données génétiques.
- L'importance de la diffusion et le partage des connaissances entre les pays.

Cette déclaration reconnaît :

- Les bienfaits non scientifiques pouvant découler de l'utilisation des prélèvements ou des données génétiques.
- La nécessité de partager ces bienfaits entre les différents partenaires, mais ne spécifie pas les modalités de ce partage et propose des exemples laissant la porte ouverte aux négociations.

ENJEUX ECONOMIQUES DES DONNEES GENETIQUES HUMAINES

Pr A. GHACHEM

Président de la Section Technique - Comité National d’Ethique Médicale

Cinquante ans après la découverte de la structure en double hélice de l’ADN et quelques mois après l’achèvement du séquençage du génome humain annoncé le 14 avril 2003 par le *Consortium du Projet génome humain*, la Conférence générale de l’organisation des Nations Unies pour l’Education, la Science et la Culture (UNESCO) à sa 32^{ème} Session (octobre 2003) a adopté le projet de « **Déclaration Internationale sur les données génétiques humaines** » qui constitue le prolongement de la *Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l’homme* (1997).

1- LA PROBLEMATIQUE

L’étude systématique du génome humain, qui a commencé au début des années 80 et ses prévisibles répercussions sociales, culturelles, économiques ont conduit l’UNESCO à examiner les questions éthiques et juridiques qu’elles posent. L’adoption de la « *Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l’homme* » par la 29^{ème} Session de la Conférence générale de l’UNESCO le 11 novembre 1997 fut l’aboutissement de cette initiative. Un an après, le 9 décembre 1998, l’Assemblée générale des Nations Unies a adopté à son tour cette déclaration. Les recherches génétiques démontraient à l’évidence que les caractéristiques génétiques d’une personne peuvent déterminer l’apparition de nombreuses maladies mortelles ou invalidantes ou l’y prédisposer¹, y compris des pathologies dont on ne soupçonnait pas jadis la composante génétique. La cartographie du génome humain a frayé la voie à des recherches scientifiques sur une vaste échelle et à des **applications biomédicales étendues**, notamment en matière de **diagnostic, de prévention, des recherches épidémiologiques et d’études génétiques de population ...**

Nul doute que dans les années à venir, des tests génétiques seront prescrits plus souvent par les médecins et singulièrement dans le cas de personnes dont la famille présente des maladies génétiques ou des pathologies influencées par la génétique. En outre, étant donné que chaque personne a des *caractéristiques génétiques qui lui sont propres*, la **médecine légale et la justice** y ont recours à des **fins d’identification**.

¹ Plus de 4000 maladies génétiques ont été recensées.

Toutes ces pratiques produisent une **masse considérable de collections d'échantillons d'ADN**² dont l'analyse génère des données génétiques humaines qui sont par la suite traitées et conservées. Ces données génétiques, qu'elles aient été recueillies à des fins scientifiques, médicales ou médico-légales, doivent être utilisées à **des fins licites** et dans **le respect des droits de l'homme, des libertés fondamentales et de la dignité humaine**. En effet les données génétiques surtout si elles sont nominatives pourraient être détournées de leurs buts fondamentaux et conduire à des stigmatisations de personnes, de familles ou de groupes entiers, à des discriminations à leurs égards et à des violations de la vie privée notamment si elles sont communiquées à des tiers qui ne sont pas autorisés à les détenir. Aussi cette question fait-elle l'objet d'une vive préoccupation au sein de la communauté scientifiques internationale et de la société civile de chaque pays.

Plusieurs instruments ont été adoptés par les Nations Unies et les institutions spécialisées du système des Nations-Unis dont notamment la *Déclaration universelle des droits de l'homme*, les deux **Pactes internationaux relatifs aux droits de l'homme**, la *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* ...

Mais aucun de ces instruments internationaux ne précise la *spécificité des données génétiques* qui sont à la fois des données scientifiques, médicales et **personnelles**. Cette spécificité se résume en trois points :

- ♦ elles ont une pertinence tout au long de la vie en raison de leur *caractère prédictif* ;
- ♦ elles peuvent avoir une répercussion non seulement sur la personne concernée mais aussi sur sa famille, sa descendance et parfois sur le groupe dont elle fait partie ;
- ♦ elles contiennent des informations dont la portée n'est pas nécessairement connue au moment de la collecte des échantillons biologiques.

Si les recherches à partir de données génétiques continuent de nourrir les espoirs de tous ceux qui y voient de grandes possibilités de guérison et de soulagement pour les malades atteints de maladies génétiques, elles étayent aussi les craintes de ceux qui y décèlent des risques d'atteinte à leur libre arbitre et à leur vie privée ou encore à des risques de nouvelles formes de stigmatisation de personnes, de familles ou de groupes entiers.

2- LES FINLATÉS DES DONNÉES GÉNÉTIQUES HUMAINES

L'analyse des données génétiques humaines contribue à une meilleure connaissance de l'évolution du génome humain, notamment en ce qui concerne les interventions entre ce derniers et l'environnement. Elles permettent surtout à la *recherche biomédicale appliquée* menée par l'*industrie pharmaceutique* de mettre en évidence d'éventuelles prédispositions génétiques à réagir à des traitements ou à des produits pharmaceutiques qui seront mis sur le marché à des fins thérapeutiques mais également à des prix exorbitants. Elles peuvent aussi constituer pour les études épidémiologiques ou anthropologiques une source d'informations utiles pour la santé publique et les services sociaux. En outre, elles sont fondamentales en matière de diagnostic génétique individuel et familial, qu'il s'agisse de tests révélant une

² Acide désoxyribonucléique (ADN) : molécule constituant le matériel génétique. La séquence de ses quatre principaux constituants (A, G, C et T) fournit les informations sur toutes caractéristiques héréditaires.

mutation génétique délétère ou des tests prédictifs de susceptibilité ou de prédispositions génétiques à d'éventuelles pathologies. Enfin, elles sont également utilisées à des fins médico-légales et sont devenues des outils principaux pour la médecine légale — par exemple pour identifier le corps de soldats morts au combat, le corps de victimes de catastrophes aériennes, ferroviaires ou autres — et la justice notamment en matière civile — par exemple pour une identification parentale — ou en matière pénale — par exemple pour identifier un criminel — à la suite d'un viol ou d'un homicide, ...

A cet égard, il importe de préciser que par procédures civiles on entend également les procédures administratives.

En résumé, les données génétiques sont essentielles pour :

- ♦ **la recherche fondamentale ;**
- ♦ **la recherche biomédicale appliquée ;**
- ♦ **les études épidémiologiques ou anthropologiques ;**
- ♦ **la connaissance sur l'état de santé d'une personne ou sur les risques qu'elle ou sa famille peut encourir ;**
- ♦ **la médecine légale et l'administration de la justice.**

Néanmoins, la collecte, le traitement, l'utilisation et la conservation des données génétiques humaines n'en présentent pas moins de dangers possibles quant aux respects des droits de l'homme, des libertés fondamentales et de la dignité humaine et génèrent de nombreux **enjeux** dont notamment des **enjeux de connaissance scientifique**, des **enjeux pour l'institution médicale**, des **enjeux de société** et des **enjeux économiques et politiques**, de santé dans la mesure où ces recherches sont une source de dépense mais surtout de gains pour l'industrie pharmaceutique.

3. LES ENJEUX ECONOMIQUES

Avant de présenter les prescriptions de la *Déclaration Internationale sur les données génétiques humaines* quant à ses enjeux économiques, il serait utile de rappeler brièvement quelques programmes de recherche sur les données génétiques.

3.1. BREF RAPPEL HISTORIQUE :

Depuis plusieurs années, des programmes de recherche ont été entrepris afin de procéder au *déchiffrement du génome humain*. Aux Etats-Unis, le programme « *Mapping and sequencing the human genome* » a reçu une dotation budgétaire de 200 millions de dollars. La France de son côté a consacré un budget de plusieurs millions de francs au profit de cette recherche conduite par le *Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain* et par des associations intéressées par l'étude des maladies génétiques coordonnées au sein d'un groupement d'intérêt public. Un programme semblable a été organisé au sein de l'Union Européenne sous l'égide des *instances communautaires*.

Le 20 juin 1991, C. VENTER l'un des responsables du programme américain de séquençage du génome humain géré par le National Institute of Health (NIH) des Etats-Unis d'Amérique déposait des **demandes de brevets revendiquant**

337 gènes humains nouvellement découverts³. Cette opération spectaculaire a provoqué en France une vive émotion dans la communauté scientifique dont le Ministre français de la recherche a fait écho⁴. Cet émoi se trouve à l'origine de la saisine du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) de France. Depuis lors, les autorités fédérales américaines ont décidé un audit sur **la brevetabilité du génome humain** et une demande nouvelle portant sur **2375 gènes** était déposée.

Les progrès de la science génétique et la protection par la voie du « *Brevet* » des innovations qu'elle a inspirées avaient créé une vive inquiétude parmi les juristes et de nombreux éthiciens. Cette inquiétude s'est transformée en condamnation de la part du CCNE de France et s'est traduite par l'instauration de la part des instances de *l'Office Européen des Brevets* (OEB) d'un véritable contrôle bioéthique « **des brevets dans le domaine des biotechnologies** ».

Dans son avis du 2 décembre 1991 « *sur la commercialisation du génome humain* » le CCNE estime que « *les séquences d'ADN codantes ou non codantes ne sont pas **brevétables**, elles doivent être considérées comme une information et déposée dans des banques de données accessibles à toute la communauté scientifique* ». Et le Comité de poursuivre : « *ces principes n'excluent pas pour autant, la protection brevetaire des produits lorsqu'ils sont le résultat d'une réelle **inventivité** et d'applications industrielles convenablement décrites et dont le caractère **original a été prouvé*** ».

A juste titre le CCNE considère que la brevetabilité de séquence génétique humaine heurterait au moins trois principes éthiques :

- ♦ celui de *l'extra-commercialisation du corps humain* ;
- ♦ celui de la *qualification de patrimoine commun de l'humanité* de l'information génétique humaine ;
- ♦ celui de la *non-appropriation du savoir scientifique*.

Pour le CCNE, les séquences génétiques d'origine humaine ne peuvent pas être *brevetables* ; **seuls pourraient l'être les produits issus de celles-ci ou les procédés permettant de les obtenir pour autant qu'ils satisfassent aux critères de brevetabilité prévus par la loi** ».

3.2. LE PARTAGE DES BIENFAITS

Les bienfaits découlant de l'utilisation des résultats de la recherche scientifique ont été traités par le CIB à deux reprises dans le cadre de ses rapports sur « Bioéthique et recherches en génétique des populations humaines » (1995) et sur « la solidarité et la coopération internationale entre pays développés et pays en développement concernant le génome humain » (2001). Dans la « Déclaration » il est précisé que les bienfaits de l'utilisation des données génétiques humaines, collectées dans le cadre de la recherche médicale et scientifique, par l'ensemble de la société et la communauté internationale et fournit à titre d'illustration quelques exemples quant à la forme que pourrait prendre ce partage de bienfaits :

³ Science, vol. 252, 21 juin 1991-1618-1619.

⁴ H. CURIEN, in Science, n° 5039, vol. 254 p. 1710.

- ♦ assistance spéciale aux personnes et aux groupes ayant participé à la recherche ;
- ♦ accès aux soins de santé ;
- ♦ fourniture d'installations et services pour de nouveaux traitements ou médicaments issus de la recherche ;
- ♦ soutien aux services de santé ;
- ♦ toute autre forme conforme aux principes énoncés dans la Déclaration.

3.3. LA COOPERATION INTERNATIONALE

Le texte s'est attaché notamment à la question de la **solidarité et de la coopération internationale**, ce qui est particulièrement important pour les PED qui, bien souvent comme l'a déclaré le Directeur Général de l'UNESCO dans son discours prononcé à l'ouverture de la Réunion d'experts gouvernementaux chargés de mettre au point le projet de *déclaration internationale sur les données génétiques humaines*, le 25 juin 2003, constituent les « *sources d'approvisionnement* » et que nous traduisons « *des paradis génétiques* » (comme les « *paradis fiscaux* ») en échantillons des laboratoires des pays développés. Aussi la « *Déclaration* » insiste-t-elle sur le **partage des bienfaits** sous toutes les formes.

Sans aucun doute, les pratiques scientifiques actuelles dépassent les frontières. Il importe donc d'agir ensemble au niveau international non pas pour poser des obstacles à ces pratiques mais pour *les encadrer* afin que la **science soit mise au profit de l'humanité toute entière** dans la transparence et dans un esprit de justice, d'équité et de respect mutuel et de bienfaits partagés entre les partenaires de différents pays.

CONCLUSION

La « *déclaration* » proclame la primauté de la dignité et des droits de la personne humaine dans la collecte, le traitement, l'utilisation et la conservation des données génétiques et des échantillons biologiques à partir desquels elles sont obtenues. Elle définit les **principes** qui doivent **guider** les Etats dans la formulation de leur législation sur ces questions et à sert de base pour la recommandation de **bonnes pratiques dans ces domaines, à l'usage des individus et institutions concernés**.

En guise de conclusions trois remarques méritent d'être soulignées :

1. Les avancées scientifiques et le nombre croissant de projets non respectueux de la bioéthique dans ce domaine des données génétiques humaines appellent un consensus international sur un **cadre éthique**.
2. Les évaluations récentes des progrès en génétique ont provoqué un intense foisonnement d'idées sur l'ensemble des problèmes liés à la génétique, ce qui a entraîné dans de nombreux pays le constat que leurs systèmes juridiques, leurs systèmes de pensée, l'organisation de leur profession médicale et de la recherche n'étaient pas

toujours préparés, au moins dans les textes, à **faire face aux problèmes nouveaux nés du gène**.

3. Notre pays a un profond besoin de disposer d'un **cadre de référence partagé à l'échelle mondiale**. Nul doute que la « *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines* » est un texte de référence incontournable pour fixer nos repères et formuler un cadre législatif ou réglementaire définissant des **normes et principes directeurs** sur les **données génétiques humaines**, répondant aux souhaits de la *profession médicale tunisienne*.

RAPPORT DE SYNTHESE

Pr Amel AOUIJ MRAD

Faculté de Droit et des Sciences Politiques de Tunis.

"Life is a desire, not a meaning"
Charlie Chaplin : Limelight

L'ambivalence semble être le maître mot en matière de génétique humaine. Ici règne en effet le plus grand des paradoxes entre, d'un côté, les espoirs inouïs nés ou pressentis des fulgurants progrès de cette génétique et, d'un autre côté, les appréhensions immenses, suscitées par ces mêmes progrès?

"Au sens large, le terme données génétiques humaines, appliqué à un individu, peut comprendre toute information concernant le fonctionnement de l'hérédité chez cette personne"⁵; de manière plus technique, ce sont les informations génotypiques et phénotypiques générées à la fois à partir du caryotype et des séquences d'ADN et de leurs polymorphismes. Ces données génétiques sont fournies par l'ADN contenu dans les chromosomes de l'individu. Elles revêtent une importance capitale pour les progrès de la science et de la médecine. En fait, cette importance n'a été découverte que récemment puisque l'histoire même de la génétique humaine est récente. Elle remonte à peine à l'année 1953, lorsque les chercheurs Crick et Watson découvrirent la structure en double hélice de l'ADN. Par la suite, le séquençage à haut débit que permit l'informatique appliquée à la génétique (ou génomique informationnelle⁶), suscita des avancées prodigieuses dans le fameux déchiffrement des informations contenues."Avec le concept de programme appliqué à l'hérédité, disparaissent certaines des contradictions que la biologie avait résumé par une série d'oppositions: finalité et mécanisme, nécessité et contingence, stabilité et variation"⁷.

Aujourd'hui, même si, "au moins un siècle de travail attend encore les chercheurs pour déchiffrer la totalité des informations contenues dans les

⁵ Actes de la VIII^{ème} session du Comité International de Bioéthique de l'Unesco, Septembre 2001, volume 1, page 29

⁶ La génomique est une science ayant pour objectif de dresser le catalogue de tous les gènes d'un organisme, d'en comprendre les régulations, les fonctions et les interactions. Voir Lotfi CHOUCHE: Le Projet Génome Humain: programme fédérateur de génétique humaine, dans ce même ouvrage. La génomique se divise en plusieurs branches d'étude: génomique informationnelle (cartographie et séquençage du génome), génomique fonctionnelle (dont l'objet est de passer de la connaissance de la séquence génétique à sa signification biologique).

⁷ F. Jacob : La logique du vivant; une histoire de l'hérédité. Gallimard, 2002, page 10.

différences séquences du génome humain"⁸, l'utilisation des données génétiques revêt d'ores et déjà une série d'intérêts certains: recherche biomédicale appliquée, recherche épidémiologique, tests génétiques, médecine légale, justice...Mais toutes ces pratiques génèrent des quantités considérables de collections – conservées - d'échantillons d'ADN, qui toutes recèlent des données génétiques humaines, donc personnelles, qui sont donc fondamentalement à situer par rapport au respect des droits de l'homme, des libertés fondamentales et de la dignité humaine. Leur utilisation, et plus précisément, l'utilisation des connaissances personnelles qu'elle permet soulève des problèmes graves. Face aux progrès technoscientifiques de ces dernières décennies, se dresse ainsi l'intemporalité des droits de la personne humaine, fragile bouclier dressé contre d'incontournables intrusions.

La question est grave. Il devenait indispensable de la porter à la connaissance des plus hautes instances internationales compétentes en la matière. Ainsi, en novembre 1997, fut élaborée par la Conférence générale de l'UNESCO, la Déclaration internationale sur le génome humain et les droits de l'homme que l'Assemblée générale des Nations Unies fit sienne en 1998. Dans ce cadre d'interrogations, de questionnements, de doutes, et en même temps de progrès spectaculaires de la génétique humaine, la réflexion ne pouvait s'arrêter là: un Groupe de travail fut constitué afin d'en suivre l'application. Un instrument international universel, plus spécifiquement relatif aux données génétiques humaines, et de même statut que la Déclaration sur le génome humain devait être élaboré afin de poser des garde fous pour l'avenir. Car leur question apparaît, comme nous allons le voir, fondamentale au regard des droits de l'homme, les espoirs qui en naissent devant être relativisés à l'aune des risques qu'elles induisent.

1. DES ESPOIRS FABULEUX

La prise de conscience des espoirs induits par la génétique humaine première à ce niveau semble être celle des tenants du projet "Génome humain". Ce projet, initié au début des années 1990 par la communauté scientifique internationale et confié à un consortium international, avait pour objectif d'obtenir, pour le début du troisième millénaire, la séquence complète du génome humain, soit 3,2 milliards de paires de base (ou nucléotides), "ces fameuses lettres de l'alphabet génique, transmises en double exemplaire, l'un par le père, l'autre par la mère"⁹. Le consortium regroupant des institutions publiques et privées relevant de six pays, entama alors le séquençage complet de ce génome, en se répartissant le travail par "régions chromosomiques". Leur travail fut achevé en avril 2003, soit deux années d'avance sur la date initialement prévue. "La séquence du génome humain, jointe à l'inventaire des positions variables d'une personne à une autre, [devrait servir à] faciliter l'identification des facteurs génétiques de susceptibilité aux maladies multifactorielles"¹⁰. Plus largement, et pour le seul domaine de la recherche scientifique, il permettra,

⁸ Axel KAHN: *"L'avenir n'est pas écrit"*, en collaboration avec Albert JACQUARD et Fabrice Papillon, Bayard 2001, page 176..

⁹ A. KAHN, *op. cit.*, page 170.

¹⁰ L. CHOUCHE, *ibidem*.

dans un avenir, relativement lointain, de passer de la séquence primaire des gènes à la compréhension de leur fonction."L'étude [du génome humain] a ouvert la voie à la recherche dans de nombreuses finalités, en particulier médicales, sociales, éthiques et législatives"¹¹.

Nous pouvons classer ces finalités selon qu'elles sont médicales ou non médicales.

Ainsi, pour ce qui concerne les premières, il apparaît que l'analyse des données génétiques humaines est devenue fondamentale en matière de diagnostic génétique individuel ou familial, qu'il s'agisse notamment de tests prédictifs de susceptibilité ou de prédisposition génétique à d'éventuelles pathologies¹². Cela suscite bien sûr les espoirs de guérison de certaines maladies, non seulement génétiques mais également courantes, lorsqu'il apparaît qu'elles sont déterminées selon un type de statut génétique.

A titre de simple illustration de l'utilité médicale de la maîtrise des connaissances relatives aux données génétiques humaines, nous évoquerons la prédiction de l'évolution des maladies monogéniques et cancéreuses. Certains terrains génétiques familiaux prédisposeraient, avec plus ou moins de certitude selon la maladie, à leur apparition. Cependant, si dans certains cas, cette connaissance du gène responsable a permis à la recherche de bloquer le facteur de transmission de la maladie – comme il en est pour la phénylcétonurie¹³ – le doute persiste toujours quant à l'utilité de ces recherches et des révélations pour certaines d'entre elles, lorsque par exemple les espoirs de guérison demeurent faibles et la période d'apparition lointaine¹⁴.

Dans le même ordre d'idées, c'est également cette analyse qui révélera, sur la base de tests génétiques, les mutations génétiques délétères. Sur ces bases, la recherche biomédicale appliquée (et notamment l'industrie pharmaceutique) mettra en évidence d'éventuelles prédispositions à réagir à des traitements ou à des produits pharmaceutiques; les espoirs à ce niveau apparaissent un peu fous, laissant l'homme dubitatif et bien en-deçà de réaliser ce que l'avenir lui réserve : ne parle-t-on pas déjà de médicaments "sur mesure", grâce aux puces à phénotypes et à la thérapie génique...?

Enfin, la recherche épidémiologique, quant à elle, ne pourra que tirer profit du fabuleux contenu que lui révèle l'analyse des données génétiques humaines, source irremplaçable d'information pour la santé publique et les services sociaux, source même de prédiction de l'évolution du génome humain, placé en rapport avec son environnement.

A côté de ces avancées dans le domaine médical et pharmaceutique, viennent prendre place les espoirs, devenus réalité quotidienne, de l'utilisation de la génétique humaine à des fins non médicales et plus précisément, en médecine légale et en matière de justice. A partir de presque rien, une vingtaine à peine

¹¹ B. HAMZA : *Les données génétiques humaines: la problématique*. Dans ce même ouvrage.

¹² *Ibidem*.

¹³ Voir A. JACQUARD, ouvrage précité, page 69.

¹⁴ L'illustration type de ce type de révélations étant ici la maladie de Huntington.

de cellules humaines, mais recelant une richesse inestimable d'informations individuelles, on identifie des personnes, criminel ou père présumés, ou encore – au contraire – on élimine certaines personnes d'une recherche: précision des techniques, élimination rapide et sûre de suspects, établissement facilité de la vérité, apparaissent comme autant d'avantages incontestables de ces tests, facilitant considérablement la tâche des enquêteurs."Dans le domaine de la médecine légale et des procédures judiciaires, les tests génétiques sont des méthodes et des procédés qui visent à recueillir et interpréter des informations génétiques"¹⁵. Mais ces données génétiques étant stockées, les risques de leur abus d'utilisation ultérieure aux enquêtes devient réel. Une question fondamentale de dignité humaine surgit alors, couplée aux craintes légitimes de nombreuses personnes "contre tout abus des circonstances les plus intimes de leur vie qui auront été mises à jour"¹⁶. Il devenait indispensable de limiter les risques de dérives ou d'abus de leur utilisation, d'autant qu'un certain nombre de pays ont déjà constitué des banques de données de profils ADN. Celle de l'Angleterre et du Pays de Galles, par exemple, exploitée depuis 1995, est la plus importante d'entre elles, à côté de la banque ADN CODIS, créée par le F.B.I en 1988 et exploitée depuis 1998. Il semblerait ici que la loi canadienne de juin 2000, relative aux prélèvements génétiques serait la plus protectrice des libertés individuelles puisqu'elle prévoit que les données génétiques doivent être détruites si l'accusé est déclaré non coupable.

L'autre utilisation courante, dans le domaine procédural, des données génétiques humaines a pour cadre l'action en recherche de paternité. Mais si l'avancée de la recherche est généralement porteuse de précision et de certitudes, éveillant ainsi, pour la plupart du temps, les espoirs, il est d'autres cas où les Etats choisissent inexplicablement et contre toute logique, de tourner le dos aux avancées scientifiques. C'est le cas de la Tunisie, dont la récente réforme de la loi 98-75 du 28 octobre 1998 relative à l'attribution d'un nom patronymique aux enfants abandonnés ou de filiation inconnue¹⁷ a pris forme d'un recul, tant par rapport aux avancées scientifiques que par rapport aux droits des femmes: désormais, le blocage procédural qui devrait logiquement naître du refus du présumé père de se soumettre à une analyse génétique peut être dépassé par le tribunal, sur la base de présomptions nombreuses, concordantes, graves et précises. Ce recul, équivalant à une aberration scientifique, vient démarquer notre législation par rapport à celle de nombre de pays occidentaux utilisant systématiquement les tests génétiques, parfois même de manière inquisitoire comme en Allemagne.

Enfin, l'on ne saurait omettre l'utilisation des données génétiques dans le cadre du travail et de l'emploi; dans ce domaine si la surveillance génétique d'un agent peut se révéler précieuse pour détecter les risques liés à un poste de travail, le dépistage génétique en vue d'établir des indicateurs prévisionnels de la santé future du travailleur risque par contre de déboucher directement sur des discriminations entre travailleurs.

¹⁵ M. ZEMNI, M. HAMDOUN, A. GHACHEM: *Tests génétiques, médecine légale et bioéthique*. Dans ce même ouvrage, page 40.

¹⁶ Actes de la VIII^{ème} session du CIB, volume I, précité, page 26.

¹⁷ JORT 30 octobre 1998 page 2119. Cette loi a été réformée par la loi 2003-51 du 7 juillet 2003 JORT 8 juillet 2003, page 2107. Voir l'article de M.K CHARFEDDINE, dans ce même ouvrage.

Il apparaît ainsi que l'évolution des conditions et des résultats de la recherche génétique revêtent une importance considérable au regard des droits de l'homme, des libertés fondamentales et de la dignité humaine, dans le même temps qu'ils constituent une préoccupation majeure pour le grand public. Sans doute pour cela que les contrées découvertes et les horizons aperçus ne doivent être abusivement et trop promptement déclarés conquis.

2. UNE RELATIVISATION INDISPENSABLE

Il est sans doute logique que les craintes nées de l'utilisation de la génétique humaine soit à la mesure des espoirs qu'elle suscite. Les perspectives ébauchés dans ce domaine sont d'une totale démesure: à partir de l'infiniment petit, soit un poil, une goutte de salive ou de sperme ou encore à partir d'un tube de sang nous donnant un milligramme d'ADN, nous parvenons à obtenir l'infiniment puissant, puisque nous pourrions avec cela prédire l'avenir d'un individu ou connaître sa lignée. N'oublions pas, en effet, que "ces données, surtout si elles sont nominatives, c'est-à-dire reliées à une personne identifiable, pourraient être détournées de leurs buts fondamentaux et conduire à des stigmatisations de personnes, de familles ou de groupes entiers, à des discriminations à leur égard et à des violations de la vie privée, notamment si elles sont communiquées à des tiers qui ne sont pas autorisés à les détenir"¹⁸. D'ailleurs, les premiers risques, les premières peurs ne proviennent-elles pas de là, de ces risques liés d'abord au prélèvements et à la manipulation des gènes, ensuite à leur conservation et à leur stockage, enfin, comme nous l'avons relevé, aux fichiers sur lesquels ils figureront? Car ce matériau de puissance pourrait se conserver indéfiniment et sans risque aucun, posant avec acuité le problème des banques de données et du contrôle de l'accès aux précieuses informations qui y sont contenues. Ces banques ne doivent jamais se transformer en une porte ouverte sur l'infiniment intime part de l'individu, car très vite elles risqueraient alors de devenir une incontrôlable source d'arbitraire humain.. Le secret le plus strict et le plus absolu doit les entourer, l'homme possédant des droits intemporels sur la totalité de son patrimoine génétique. Mais tout cela ne résoudra pas le problème de savoir jusqu'à quel point l'homme est-il le propriétaire de son corps. Aurait-il le droit, sur cette base, de refuser toute manipulation pouvant améliorer sa lignée ou soigner une affection, de refuser de prêter son concours à la recherche scientifique ?

Les dérives liées à l'utilisation des données génétiques humaines peuvent aussi être socioéconomiques: les employeurs, les compagnies d'assurance auront plein profit à connaître le profil génétique de leurs employés ou de leurs assurés, pouvant ainsi refuser à leur gré les personnes sur cette base. A quoi bon recruter quelqu'un dont on sait déjà, au moment de son recrutement, qu'il sera atteint de troubles neurologiques dégénérésents d'ici une quinzaine d'années ? Cela ne coûtera-t-il pas trop cher d'assurer telle personne pour les maladies qu'elle risque de contracter, alors que son tableau génétique nous

¹⁸ UNESCO, CIB: *Présentation sommaire de l'Esquisse révisée de la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines*, janvier 2003, page 3.

révèle déjà la certitude de l'apparition de l'une d'entre elles, dont on connaît l'onérosité du coût de traitement ? On voit les risques de dérives, d'abus, d'inégalités entre individus que risque d'entraîner une connaissance non contrôlée des données génétiques humaines.

C'est à ce niveau qu'il convient d'insérer la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines de l'UNESCO adoptée par la Conférence générale de l'UNESCO en octobre 2003. Seul instrument international universel, elle vient se rajouter à d'autres instruments internationaux régionaux, tels la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe, la Déclaration sur le Projet du génome humain de l'Association médicale mondiale ou encore la Déclaration sur le contrôle des échantillons d'ADN de l'organisation HUGO. L'UNESCO ne pouvait se désintéresser d'une question aussi fondamentale et cruciale que celle de l'éthique de la génétique. La Déclaration d'octobre 2003 adopte une définition des données génétiques humaines, comprises comme toutes les formes d'information génétique, obtenues directement ou indirectement. Elle pose les questions essentielles – pour l'heure – qui leur sont liées et s'efforce d'y apporter des réponses. Y sont ainsi abordées les questions des finalités qui peuvent présider à la collecte de ces données, de leur traitement et stockage, des catégories de personnes pouvant les fournir... Surtout, la Déclaration pose des principes de fond sous-tendant toutes les normes à adopter en ce domaine, parmi lesquels la dignité humaine, l'autonomie, la liberté, l'égalité, la confidentialité, la solidarité....

Mais si ce texte a le mérite de poser les bases éthiques de la recherche génétique actuelle et à venir, il ne pourrait à lui seul lever les risques d'erreurs inhérents à cette recherche. Le premier de ces risques est, paradoxalement, lié au gène lui-même, à son déterminisme exagéré dans certains cas, à ses pouvoirs qu'il ne s'agit pas de surestimer. Si le gène peut beaucoup, comme il nous a été dit, il n'est cependant pas toujours l'unique élément déterminant les caractères, la sensibilité ou encore l'intelligence humaine, non plus qu'il ne détermine à lui seul l'évolution des espèces. Ce serait là une affirmation bien sclérosante et appauvrissante au regard du libre arbitre humain. Le fait que l'homme "a soif de classification, de clarté, de déductions bien faites. Il a soif d'une finalité qui a, tout à la fois, ouvert les chemins de la science et créé un confort quotidien de la pensée"¹⁹ ne l'affranchit pas pour autant de ses failles et ses limites.

D'autres craintes, réelles et douloureuses, sont liées à l'argent et à son indubitable pouvoir, particulièrement en ce domaine où la recherche est si onéreuse. Se pose le problème des enjeux économiques dus aux dérives d'utilisation du génome humain et notamment à celle du brevetage des séquences de brevets, dont Craig Venter ouvrit la porte en 1991 en déposant une demande relative à 337 gènes humains récemment découverts²⁰. N'est-ce pas là oublier que ces séquences de gènes existent en elles-mêmes dans la nature et que le cerveau humain a uniquement découvert le procédé de

¹⁹ J. HAMBURGER: *La raison et la passion. Réflexion sur les limites de la connaissance*. Seuil, 1984, page 160.

²⁰ Voir A. GHACHEM: *Les enjeux économiques des données génétiques humaines*, dans ce même ouvrage.

séquençage de ces gènes ? N'est-ce pas oublier que le plus important en matière de gènes n'est pas tant de connaître la totalité de ses séquences primaires que de comprendre la totalité de leurs fonctions²¹ ? "Et dans ce domaine de recherche, il reste encore au moins un siècle de travail"²². Même si son essence est libérale, le brevet appliqué à ce domaine, risque d'aboutir à une véritable main mise des détenteurs de brevets sur la connaissance scientifique.

L'autre dérive liée à l'argent apparaît liée aux pouvoirs des grandes firmes. Les Etats en développement, craignent dans ce domaine de la recherche génétique, dans le même temps si onéreuse et si courue, de se voir transformer en terrains d'expérimentation. La Déclaration de l'UNESCO, si elle s'attache à la question de la solidarité et de la coopération internationale, prend surtout bien soin d'insister sur le partage des bienfaits entre pays développés et sous-développés. Cela peut-il suffire à calmer les craintes de ces derniers? Le doute s'insurge quant à la place de la coopération internationale en ce domaine, justement à cause des gains escomptés par les grands laboratoires de recherche, toujours situés dans les pays occidentaux. Dans le même ordre d'idées, la mise en place de réseaux entre chercheurs nous semble constituer une bien mince solution pour rétablir un équilibre toujours rompu.

CONCLUSION

Les promesses liées aux progrès de la génétique sont immenses. Elles ne doivent pas être phagocytées par les dérives et les abus. Plus que de textes, là encore comme dans bien d'autres domaines de la biomédecine ou des technosciences, il faut une éthique de la connaissance. Ainsi que l'écrit si bien Jacques Monod dans "Le hasard et la nécessité": "L'éthique et la connaissance sont inévitablement liées dans l'action et par elle. L'action met en jeu, ou en question, à la fois la connaissance et les valeurs. Toute action signifie une éthique, sert ou dessert certaines valeurs, ou y prétend. Mais d'autre part, une connaissance est nécessairement supposée dans toute action".

²¹ Voir A. JACQUARD et A. KAHN: *L'avenir n'est pas écrit*, op. cit. page 176..

²² A. KAHN, *Ibidem*.