



Éthique et génome : défi 2000

L'être humain n'est-il qu'une autre sorte d'espèce ?

Bartha Maria Knoppers
Claude M. Laberge

B.M. Knoppers : Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal, CP 6128, Succursale centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada. C. Laberge : Médecine génétique, Centre hospitalier universitaire de Québec, 2705, boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, G1V 4G2, Canada.

► Au cours de la dernière décennie, les normes éthiques de la génétique humaine ont évolué avec la même rapidité et la même complexité que les recherches sur le génome humain. La reconnaissance des populations auxquelles les progrès de la génétique peuvent s'appliquer sera suivie, dans un avenir proche, de la reconnaissance de l'« individu génétique ». Le génie génétique, appliqué à toutes les espèces vivantes, annonce des innovations technologiques qui pourraient conduire à nous interroger sur la définition de l'intégrité des espèces et de l'homme. ◀

Le développement de normes éthiques spécifiques de la génétique, et plus récemment de la génomique, est parallèle aux progrès scientifiques intervenus dans ces domaines. En effet, depuis la Déclaration de Helsinki en 1964 (qui établissait un cadre éthique pour la recherche sur les êtres humains), jusqu'à la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme de 1997, cette évolution est manifeste. A une approche simple et unitaire des problèmes éthiques s'est substituée une approche épigénétique et complexe [1]. Dans cet exposé, en nous limitant à un bref survol de la dernière décennie, nous démontrerons que la médecine génétique du prochain millénaire nous obligera à repenser entièrement ces nouveaux cadres éthiques. Nous postulons que l'application des acquis de la génétique chez l'homme verra l'émergence d'un nouveau paradigme relatif à la définition de l'homme et à l'intégrité des espèces.

La reconnaissance des populations

Depuis le début du projet sur le génome humain, de nombreuses discussions ont porté sur les choix que les chercheurs sont amenés à faire

concernant les échantillons et les données d'origine humaine (mise en banque, utilisation, accessibilité...), sur le besoin de confidentialité, de même que sur l'impact socio-économique de ces choix (par exemple, la protection des individus vis-à-vis des compagnies d'assurances ou des employeurs). Ce n'est que plus récemment que l'attention s'est tournée non seulement vers les problèmes éthiques inhérents à la recherche sur les populations mais aussi vers la commercialisation qui découle de ces recherches.

La méthodologie initiale proposée par le Projet de diversité humaine, qui prévoyait de recueillir de l'ADN provenant de populations indigènes en voie de disparition [2], a notamment attiré l'attention sur le problème des consultations communautaires et sur l'obtention du consentement de ces populations [3], sans parler de la stigmatisation possible de ces communautés. Les épidémiologistes ont déjà acquis une certaine expérience de ces difficultés à travers la recherche sur le SIDA [4], mais l'échantillonnage d'ADN revêt une signification culturelle différente [5]. Le Comité international d'éthique de HUGO (*Human Genome Organization*) a tenté de répondre à toutes les accusations de « bio-piraterie » formulées à

l'égard de la recherche génétique dans son « Énoncé de principes sur la conduite de la recherche génétique » [6]. Cet énoncé recommandait d'établir la communication et la consultation avec les communautés concernées, d'obtenir leur consentement ainsi que celui des individus lorsque cela s'avérait approprié à la recherche. Cet énoncé abordait aussi un autre problème émergent, celui du partage des bénéfices, non seulement avec les populations ou les communautés mais aussi avec les familles et les individus. Cette notion d'une forme quelconque de reconnaissance pour la participation volontaire à un projet de recherche génétique définissait ainsi le concept de bénéfices : « les ententes entre individus, familles, regroupements, communautés ou populations qui prévoient le transfert technologique, la formation sur place, les partenariats, la dispensation de soins de santé ou d'infrastructures d'information, le remboursement des coûts afférents à la participation, ou encore, l'utilisation possible d'un pourcentage de toute redevance à des fins humanitaires ». Or ce problème de partage des bénéfices est intimement lié à celui de la commercialisation.

Alors que le secteur privé comble peu à peu le vide provoqué par les manquements du financement public de la recherche, la commercialisation de la recherche génétique est devenue une réalité. Bien qu'on ne puisse contester la légitimité du principe de rendement d'un investissement, l'idée que des individus deviennent des « sources » potentielles de profits soulève le problème de la « réification », c'est-à-dire le traitement des personnes comme des objets (choses) [7], sous-jacente d'une telle entreprise. Cette idée soulève également un problème d'équité, puisque ces « sources », qui représentent souvent des communautés entières, doivent ensuite payer pour avoir accès aux produits de la recherche effectuée grâce à leur participation. Cette question de la « réification » a surtout alimenté la discussion concernant les profits ou la rémunération des personnes en échange d'une participation à la recherche génétique. A l'exception des États-Unis, les commissions nationales autant que les organisations internationales [7] ont

exclu le matériel génétique des entités pouvant procurer des gains financiers. Reste à savoir si nous pouvons maintenir la tendance actuelle de commercialisation du patrimoine génétique tout en évitant la « réification » de la personne.

Il serait bon qu'une plus grande transparence existe au cours du processus de consentement concernant la possibilité d'une éventuelle commercialisation. La déclaration explicite de conflits d'intérêts potentiels pourrait ainsi contrecarrer les effets les plus néfastes d'une commercialisation abusive. La directive européenne de 1998 sur la protection légale des inventions biotechnologiques illustre cette possibilité. En effet, le dépôt d'une demande de brevet pour une invention « fondée sur du matériel biologique d'origine humaine (...) » doit l'être d'une personne qui a eu l'opportunité « d'exprimer un consentement libre et éclairé pour ce faire, en accord avec la loi nationale » [8]. Un autre domaine qui mériterait un examen plus approfondi est celui des clauses « bâillon » dans les contrats de recherche, clauses qui restreignent la communication des résultats de la recherche à des collègues ou même aux participants (volontaires) en l'absence d'autorisation des commanditaires de cette recherche (industries pharmaceutiques ou biotechnologies). De tels contrats ne devraient-ils pas contenir des « clauses de circonstances exceptionnelles » qui pourraient couvrir le besoin thérapeutique immédiat des patients et des familles, lorsque la divulgation précoce de l'information pourrait prévenir des préjudices prévisibles ? Dans l'affirmative, ne faut-il pas aussi envisager une compensation pour combler la perte de bénéfices économiques ? Cela semble particulièrement pertinent dans l'optique de la médecine génétique du prochain millénaire, alors que tant la pharmacogénomique que la « manipulation génétique » des organismes vivants soulèvent la possibilité non seulement d'une médecine individualisée mais aussi celle de biotechnologies transendant les espèces vivantes.

La reconnaissance de l'individualité

Avec l'adoption par l'Union européenne de lignes directrices (qui

s'adressent aussi au Japon et aux États-Unis) pour l'harmonisation de la recherche clinique [9], une certaine uniformisation a été atteinte en Europe. Ce fait est encore plus important si l'on considère le caractère multicentrique et multinational de la plupart des essais cliniques pharmaceutiques. Cependant, les résultats du séquençage du génome humain soulignent le besoin de déterminer les variations alléliques normales du génome afin de trouver non plus des gènes, mais la localisation plus précise des mutations des gènes. L'étude de la variation génomique « normale » requerra la participation de populations ainsi que nous l'avons décrit plus haut. La pharmacogénomique a pour but de mieux comprendre la réaction médicamenteuse individuelle (toxicité, efficacité, etc.) et la susceptibilité génétique, qui ne peut être mesurée qu'après analyse des variations génétiques normales. Les essais médicamenteux classiques sont désormais complétés par la constitution de banques d'ADN complètes et les critères de recrutement des participants doivent être parfaitement objectifs. En particulier, l'inclusion dans une banque d'ADN ne doit pas être liée à la participation à l'essai clinique. Les deux opérations doivent être menées de façon indépendante et des procédures et des formulaires de consentement séparés sont donc requis. En outre, pour la durée de l'essai, les résultats cliniques doivent rester liés à l'échantillon codé. Cependant, lorsque l'essai clinique est terminé, la préservation de l'anonymat des échantillons est probablement la meilleure approche pour l'étude de la variation et de la susceptibilité génétique. Cette approche offre la meilleure protection pour les donateurs qui contribuent à la fabrication de la banque d'ADN durant cette phase initiale de l'étude. Quoi qu'il en soit, alors que l'anonymat empêche la probabilité de briser la confidentialité, les discriminations éventuelles et l'obligation de communication des résultats, cet anonymat soulève différents problèmes.

Ainsi, dès lors qu'une information clinique importante est obtenue à partir d'une telle recherche, les garde-fous mis en place pour protéger les participants pourraient nuire aux donateurs les plus sensibles aux effets secondaires

indésirables de certains médicaments. En d'autres termes, lors des premières étapes d'une étude de pharmacogénomique, les résultats ne peuvent être communiqués au public et à la communauté médicale que de manière générale. Les cliniciens assument ainsi la responsabilité de déterminer lequel de leurs patients pourrait en bénéficier. Les chercheurs pourraient de même informer des résultats généraux tous les participants aux essais préliminaires, leur laissant le soin d'obtenir plus d'information (ou d'être testés) s'ils le désirent. Ainsi, cette nouvelle discipline ayant pour but de proposer une médecine individualisée doit nécessairement subir une étape initiale de validation au niveau des populations. Tant que toute l'information médicale ne sera pas protégée convenablement et, tant que l'information génétique ne sera pas « normalisée » et traitée comme l'information médicale, il en est peut-être mieux ainsi. Cette temporisation nous offre une occasion inestimable de préparer l'avenir.

Parallèlement, le génie génétique est porteur de grands espoirs, en particulier avec l'utilisation des cellules souches pour le développement de tissus à des fins thérapeutiques. Si les recherches en cours atteignent leurs buts, les cellules d'un individu pourront être source de renouvellement et de remplacement de la peau ou d'autres organes. Cependant, ce type de recherche est encore au stade embryonnaire.

Les qualités médicinales traditionnelles des plantes font l'objet de nouvelles recherches qui ne sont, là encore, pas exemptes d'accusations de « bio-piraterie » à des fins de prises de brevets. Ces organismes sont également soumis à une manipulation pharmaceutique au cours de laquelle ils sont transformés en produits « nutraceutiques » : les aliments-médicaments (alicaments).

De la même façon, l'ingénierie génétique va permettre la création d'ani-

maux tels que des chèvres produisant du lait contenant certaines protéines humaines, ou encore de porcs dont les organes seront compatibles et permettant la transplantation chez l'homme (xénotransplantation). En transcendant les espèces, ces biotechnologies révolutionnaires nous forcent à reconsidérer ce qu'être une personne humaine veut dire. Ne sommes-nous donc qu'une autre forme de vivant? Ne sommes-nous rien de plus qu'une collection de parties remplaçables et « régénérables »? Tout en continuant de lutter contre un mythe réducteur qui nous assimile à notre ADN, le « mariage » entre les espèces par le biais de la biotechnologie présente un défi de taille, celui de reconnaître, d'affirmer et de maintenir notre individualité. La reconnaissance de « l'autre » – génétique et singulier – au sein des populations que nous formons, et du « nous » – génétique et collectif – en contraste avec les autres espèces constitue le plus grand des défis. La réponse doit se trouver bien au-delà de la génomique et l'énonciation explicite et publique de ces questions doit débiter chez les acteurs de la recherche en génétique ■

RÉFÉRENCES

1. Le Bris S, Knoppers BM, Luther L. International bioethics, human genetics and normativity. *Houston Law Rev* 1997 ; 33 : 1363-95.
2. Cavalli-Sforza LL, Cavalli-Sforza F. *The great human diasporas: the history of diversity and evolution*. Reading, MA: Addison-Wesley; 1995.
3. UNESCO. International bioethics committee, subcommittee on bioethics and population genetics, bioethics and human population genetics research (15 novembre 1995). Disponible sur <http://www.biol.tsukuba.ac.jp/~macer/PG.html>.
4. Bankowski Z, Bryant JH, Last JM. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. *Ethics and epidemiology: international guidelines*. Genève: CIOMS, 1991.

5. Greely HT. Genomics research and human subjects. *Science* 1998 ; 282 : 625.
6. Human Genome Organisation. Statement on the principled conduct of genetic research. *Genome Digest* 1996 ; 3 : 2-3. Énoncé de principes fondé sur: Knoppers BM, Hirtle M, Lormeau S. Ethical issues in international collaborative research on the human genome: the HGP and the HGDP. *Genomics* 1996 ; 34 : 272-82.
7. Knoppers BM. Status, sale and patenting of human genetic material: an international survey. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 23-5.
8. Directive 98/44/EC du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques. *Journal Officiel n° L213 du 30 juillet 1998*, p. 13-21, considérant 26.
9. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) adopts consolidated guidelines on good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Int Dig Health Legisl* 1997 ; 48 : 231-4. Le site de ICH est: <http://www.ich.org>

ms2000

Summary

Is man just another species ?

In genetics, and even more recently in genomics, the development of ethical norms has paralleled that of scientific progress. Compared to the relative simplicity of earlier questions, these new ethical challenges, dealing with population genetics and species specificity are far more complex. In this article, we will show how progress in cloning technologies could change genetic medicine and force us to reconsider the definition of species integrity and ultimately of what makes us humans.

TIRÉS À PART

B.M. Knoppers.