



Éthique et Génome : une perspective américaine

Jean-Michel Claverie

Il y a deux ans, J. Craig Venter, poussé par la direction du NIH, se retrouvait au milieu de la fameuse controverse des brevets de séquences d'ADNc partiels (*m/s* n° 6, vol. 8, p. 617). Après une période d'effacement qu'il a mise à profit pour créer la fondation privée TIGR (*the institute for genome research*, prononcer « tiger »), Craig Venter nous surprend maintenant en organisant une des premières conférences américaines sur les implications éthiques de la recherche génomique. *The ethical implication of human genome research* s'est tenue le 29 septembre, sur le campus de l'université George Mason (Fairfax, Virginie) à proximité de Washington, DC. Peu connue des scientifiques, l'université George Mason est réputée dans le domaine de la politique et de l'administration de la santé, et désignée centre collaborateur de l'OMS depuis 1991. Elle exerce une influence non négligeable sur les réflexions de la Maison Blanche et de certains membres du Congrès américain.

Pour cette première conférence, Leslie Platt (vice-président de TIGR, ancien assistant de Bernadine Healy à la direction du NIH, et ancien haut conseiller du ministère de la Santé en matière juridique) et Craig Venter avaient réussi à attirer une centaine de participants (chercheurs, praticiens, avocats et sociologues) pour écouter les réflexions de quelques personnalités dont David Galas, ancien directeur du projet Génome au département de

l'énergie (DoE) (mais depuis peu vice-président de Darwin Molecular à Seattle), John W. Diggs, vice-président de l'*Association of American Medical Colleges*, et Paul Billings, chef de service à Stanford University Medical School, et chroniqueur de la génétique auprès du New York Times et des grands réseaux de télévision. En fin d'après-midi, les participants avaient l'occasion de s'exprimer spontanément dans le cadre de différents ateliers : *biomedical issues social implications and genetic screening, privacy et insurability*, et *DNA and the legal system*, principalement destiné aux juristes nombreux. En introduction, Leslie Platt s'employa à souligner le caractère à la fois sacré (au sens de sa haute valeur et de son intimité) et sacrilège (par son éventuel conflit avec les dogmes religieux) de la connaissance du génome. Très américain par son impudeur spirituelle, ce discours rempli de mots comme « foi, religion, âme, destinée » illustre d'emblée l'ambivalence des non-scientifiques en face des progrès foudroyants de la génétique humaine. Dans un registre plus scientifique, David Galas se fit l'écho des mêmes préoccupations. Nous sommes en plein âge d'or de la biologie, à la fois capables de nous poser les bonnes questions et disposant des moyens techniques pour y répondre. Mais comment allons-nous en émerger, si nous parvenons à la connaissance de l'origine de notre espèce, et pourquoi pas de son futur ? Pour David Galas, nous saurons bientôt

jusqu'à quel point nous ne sommes que des machines génétiques et biologiques, en quelle proportion l'homme et son comportement sont déterminés par le patrimoine génétique. La recherche (et connaissance) génomique frappe au cœur de notre humanité (*strikes at the heart of what makes us human*) mais dans des contextes extrêmement différents, dépendant du système philosophique ou de la foi de chacun. Dans l'Amérique d'aujourd'hui, insister, comme le fit Galas sur l'étonnante similarité du génome humain avec celui de la souris (dont guère plus d'une centaine de réarrangements chromosomiques semblent nous séparer), a encore le potentiel de heurter un grand nombre de consciences.

En opposition avec le caractère qualitativement nouveau de la recherche génomique, les participants semblaient d'accord sur le point que la gestion sociale des applications immédiates de la recherche génomique (le diagnostic génétique, la thérapie génique, les fichiers d'empreintes génétiques), ne réclame pas de notions morales ou juridiques nouvelles. Les principes de confidentialité, de liberté individuelle, mais aussi les concepts de santé publique en vigueur devraient pouvoir s'appliquer aux problèmes nés de notre nouveau savoir-faire génétique. Simplement, l'urgence s'en trouve soudain renforcée, due à la rapidité surprenante des progrès scientifiques. Le reste de la conférence et les tables rondes devaient

néanmoins démontrer à quels points les particularités sociales et politiques des États-Unis semblent s'opposer à tout espoir de réglementation rapide.

Génétique humaine au pays du créationisme

Au risque de faire sourire les sociologues, David Galas et d'autres scientifiques proposent que ces problèmes éthiques soit abordés en faisant abstraction de l'environnement social, à l'abri de tout préjugé, à partir, j'imagine, d'une rationalité biologique rappelant la philosophie naturelle de Jacques Monod. Ce serait en effet la meilleure solution dans un pays dont le spectre spirituel va de l'intégrisme religieux profond au matérialisme le plus pur, et le spectre politique d'une gauche démocratique au Ku Klux Klan. Mais il n'y a rien d'absolu dans les valeurs morales et elles sont indissociables de la dialectique sociale et du consensus qui en émerge éventuellement. Et les États-Unis ont une hiérarchie des valeurs bien particulière. Rappelons que, si l'on peut conduire une automobile à 16 ans et acheter son premier revolver à 18, il y reste illégal de boire une bière avant 21 ans. Dans un autre ordre d'idées, les médecins pratiquant des avortements sont en danger de mort dans de nombreuses communautés rurales, et la théorie biblique de l'évolution, le créationisme, est enseignée au même titre que le néo-darwinisme dans les écoles secondaires d'une dizaine d'États.

Bien sûr, toutes ces tendances sont représentées au niveau des corps législatifs des villes, comtés, États, et du gouvernement fédéral. Une conséquence très visible en est la disparité des règlements locaux qui modèlent l'application des grandes lois fédérales, par exemple en matière d'avortement, d'armes à feu ou de consommation d'alcool. Dans ces trois domaines, le spectre va d'une complète liberté à l'interdiction totale.

En ce qui concerne les applications de la génétique humaine, le premier objectif serait donc une loi cadre, au niveau fédéral, qui tracerait les grandes lignes d'une réglementation. A

l'heure actuelle, aucun contact formel n'existe encore entre les différents individus et associations s'interrogeant sur ce problème et les instances susceptibles d'introduire un projet de loi (sénateurs, membres de la chambre des représentants ou du gouvernement). De plus, 80 % des élus américains sont des juristes sans connaissances scientifiques, et seul un tempérament suicidaire pourrait leur faire prendre le risque politique d'introduire une législation touchant autant de concepts sulfureux. Le seul espoir réside donc dans une loi émanant de la Maison Blanche, qui pourrait naturellement s'inscrire dans le cadre de la réforme du système d'assurance-maladie poussée par Hillary Clinton et actuellement l'objet d'un grand débat national.

Une urgence : l'assurance-maladie

Pour le Français assuré social, la situation précaire dans laquelle se trouvent des dizaines de millions d'Américains est inimaginable. Tout d'abord, environ 38 % d'entre eux n'ont aucune couverture sociale. La plupart se situent au-dessus du seuil de pauvreté (en dessous duquel on bénéficie du programme fédéral *Medicaid*) mais n'ont, néanmoins, pas les moyens de cotiser auprès d'une des assurances privées. Un accouchement difficile ou un accident de voiture peut alors se solder par une dette de plusieurs dizaines de milliers de dollars. La situation des patients atteints d'une maladie chronique ou de longue durée est encore plus cruelle. Après le remboursement de quelques traitements coûteux, l'assuré peut signifier son congé (ou augmenter ses cotisations de manière spectaculaire) à un assuré désormais peu rentable et au pronostic risqué. Le patient doit alors chercher un nouvel assureur selon les lois de la libre concurrence. S'il trouve « preneur », cela lui coûtera en général plus cher, et l'obligera à renoncer à une couverture pour la maladie qu'il a déjà ! En effet, les assurances utilisent la clause de la « condition préexistante » (*preexisting condition*) qui exclut le remboursement des frais causés par une maladie déjà déclarée (on con-

naît les problèmes des individus positifs pour le virus VIH, mais cette clause est également appliquée au diabète ou à la grossesse, par exemple).

Dans le contexte de l'assurance-maladie privée, on devine immédiatement les conséquences de la généralisation du dépistage génétique : le client potentiel se verra proposer toute une batterie de tests dont les résultats, bons ou mauvais (allèles pathogéniques ou simplement à risque), dicteront le niveau de sa cotisation ou un refus pur et simple. Pour les juristes et actuaires, cette « nouveauté » apparaît comme une extension naturelle du concept de condition préexistante, appliqué cette fois à une maladie non encore déclarée ! Le même danger existe pour l'assurance sur la vie, beaucoup plus souvent souscrite aux États-Unis qu'en Europe.

Pour les Américains, l'urgence de la question est réelle, car le problème de l'abus des tests et de leur confidentialité existe déjà. Quelques participants soulignaient, par exemple, que le simple fait d'effectuer un test de séropositivité pour le SIDA est une base de suspicion et d'exclusion pour certaines assurances, même quand le test s'avère négatif. La méfiance des participants vis-à-vis de leur régime d'assurance est telle qu'une majorité d'entre eux préférerait ne pas passer un test de prédisposition (pour l'asthme par exemple, afin de choisir de vivre à la campagne ou de ne pas fumer) de peur que cette information n'échappe à leur contrôle. Et tout montre qu'ils ont raison. Un conférencier faisait remarquer que les États-Unis ne disposent d'aucune loi « Informatique et Liberté », susceptible d'interdire un échange indésirable d'information entre les assurances maladies, les établissements de crédits (où les abus sont déjà flagrants) et... les employeurs. Pour compliquer encore le problème, les assurances ne sont pas réglementées par une loi fédérale, mais au niveau de chaque État, avec des différences considérables. Le seul espoir d'une solution législative rapide et élégante réside en fait dans l'adoption de la réforme de l'assurance-maladie universelle et inaliénable-actuellement fortement

poussée par la Maison Blanche. Mais le débat politique ne fait que commencer et son issue est encore douteuse.

Le programme ELSI

Beaucoup de participants se sont plu à souligner la qualité du programme ELSI, *Ethical, Legal and Social Implications of Human Genome Research*. ELSI est mené conjointement par le NIH (Dr Eric Juengst, *National Center for Human Genome Research*) et le DoE (Dr Dan Drell, *Office of Health and Environmental Research*, Washington, DC) et reçoit respectivement 5 % (NIH) et 3 % (DoE) du budget Génome, soit un total d'environ 7 millions de dollars par an. ELSI subventionne des projets de recherches juridiques, éthiques et sociologiques sur l'application de la génétique humaine à tous les secteurs de l'activité économique et sociale. Les projets sont tantôt spécifiques d'une maladie génétique particulière (comme la mucoviscidose), tantôt généraux et à caractère philosophique et moral. Parmi ces derniers, on relève des études sur le concept de « l'enfant parfait », les questions religieuses soulevées par la recherche génomique, les priorités cliniques dans le dépistage et le traitement des maladies génétiques, la psychologie du conseil génétique, le concept de normalité, etc. (Une liste des projets en cours est librement disponible auprès des organismes responsables.)

Répondant à l'urgence que nous avons déjà soulignée, le premier résultat tangible du programme ELSI est un rapport intitulé *Genetic Information and Health Insurance* (également disponible), fruit du travail d'un groupe d'une quinzaine d'experts représentant cliniciens, scientifiques, philosophes, et... assureurs. La première page du rapport ne fait aucun mystère de l'absence de consensus, en indiquant que deux membres du groupe ont refusé de s'associer au texte final. Un autre paragraphe mentionne que l'*American Council of Life Insurance* (ACLI) s'oppose au rapport qui *directly conflicts with ACLI policy in its overall thrust and specific recommendations*. Avant même que ce rapport (qui se situe d'emblée dans le contexte

d'une réforme globale de l'assurance-maladie) ait été publié, le puissant lobby de l'assurance a déjà pris d'assaut le Congrès.

La tentation de l'eugénisme

Aux États-Unis, comme ailleurs, la recherche génomique la mieux connue du public n'est pas toujours la plus sérieuse. A travers une amusante (et angoissante) revue de presse, Paul Billings rappela les recherches génétiques qui ont vraiment la faveur des médias : « gènes » de l'alcoolisme, de la violence, de la dépendance aux drogues, de l'homosexualité, de la criminalité. Une majorité de la population américaine (et d'autres pays) ne verrait aucun problème à la mise en place d'un programme d'eugénisme touchant ces comportements déviants. Une fraction plus conservatrice voudrait même étendre ce programme de santé publique aux gènes du divorce, de la dépendance au tabac, et des fautes d'orthographe. Et il importe peu que la cause génétique de ces comportements ne soit pas établie scientifiquement. Il existe, au sein d'une société américaine désemparée devant la criminalité urbaine, des tentations eugénistes.

Celles-ci peuvent être répressives ; jusqu'en 1930, une loi de l'État de Virginie permettait la stérilisation des débilés mentaux incarcérés, et dans un jugement célèbre, la Cour suprême des États-Unis écrivait : *three generations of idiots is enough...*

L'eugénisme peut être aussi « bienveillant », avec la tentation de l'enfant parfait et l'élimination des fœtus à risques « comportementaux ». Même des maladies « politiquement correctes » peuvent fournir l'occasion d'une répression génétique subtile, comme le remarque Paul Billings. Ainsi, le cas d'une famille à risque pour la maladie de Huntington, qui s'est vue refuser (par la DASS locale) l'adoption d'enfants « normaux », mais finalement vue autoriser celle d'un enfant également à risque...

Si l'on trouve souhaitable de faire disparaître le virus de la variole de la planète, qu'y a-t-il de si mauvais à tenter d'éliminer les allèles patho-

géniques des grandes maladies sociales ? Un programme d'éducation de qualité devrait permettre à chacun de trouver ses propres réponses à ce type de question. Au contraire, les conférenciers se retrouvent unanimes pour condamner le sensationnalisme des médias, mis à part quelques programmes de la télévision publique (PBS), comme le récent *Secrets of Life*. Après des titres ronflants (auxquels les scientifiques ne sont parfois pas étrangers), les articles ou émissions n'abordent pas les problèmes moraux et ne posent pas les questions importantes pour les malades et leurs familles : dans quelle mesure la « découverte » se traduit-elle par des progrès dans le traitement ou le diagnostic ? Chaque découverte médiatisée déclenche des milliers d'appels aux associations spécialisées (*Cystic Fibrosis*, *Muscular Dystrophy*, etc.) qui souvent ne peuvent que détruire les faux espoirs engendrés par les journalistes.

Diagnostic génétique et emploi

Aux États-Unis, la responsabilité d'un employeur en matière de sécurité s'exerce dans un contexte juridique où les poursuites pour dommages et intérêts sont à la fois très fréquentes et peuvent atteindre des sommes faramineuses. De plus, des responsabilités très indirectes peuvent être jugées recevables par les tribunaux. Ainsi, le cas récent d'une passagère tuée dans l'accident d'une voiture conduite par son ami mineur en état d'ivresse a conduit à la mise en cause du commerçant lui ayant vendu de la bière. Au cours de procès concernant les effets secondaires de médicaments, les jurys font également peu de cas de l'avis des experts et tendent à compenser les « victimes », même en l'absence d'un rapport de cause à effet établi scientifiquement.

Dans un tel climat, il devient normal qu'un employeur puisse exiger des candidats à l'embauche un examen médical approfondi qui pourra, 1) établir la préexistence de toute condition pathologique, 2) détecter toute contre-indication à l'emploi recherché : sensibilité à certains polluants atmosphériques, radio-activité,

etc. Du point de vue de l'employeur, l'introduction du diagnostic des prédispositions génétiques n'est qu'un moyen de plus de se prémunir contre de futurs procès, et d'assurer la « sécurité » des candidats à l'emploi, éventuellement malgré eux. David Galas cita par exemple, la sensibilité au béryllium (liée à certains allèles de HLA) ou à la radioactivité (liée aux déficiences du système de réparation de l'ADN). Bien évidemment, derrière l'aspect sécurité, se profile la discrimination sociale des porteurs d'allèles pathogéniques, ou jugés à risque (qui voudra d'un candidat prédisposé à l'asthme, au diabète ou à la schizophrénie pour n'importe quelle activité?). Cela n'est pas de la science-fiction, n'oublions pas que beaucoup d'entreprises n'embauchent plus de fumeurs sous le prétexte qu'ils sont statistiquement plus souvent sujets à des affections pulmonaires entraînant un absentéisme légèrement plus élevé...

La confrontation juridique des concepts de responsabilité (de l'employeur) et de non-discrimination (des employés) dans le contexte des progrès de la médecine prédictive et du diagnostic génétique promet des revenus confortables à toute une génération d'avocats américains!

L'éthique du génome privatisé : le contraste avec l'Europe

Si le récent engouement du *venture capital* pour la recherche génomique ne cesse d'inquiéter les consciences européennes, il n'en est rien aux États-Unis. Ce sujet ne fut évoqué qu'une seule fois pendant la conférence, à propos des dangers des conflits d'intérêt. En effet, une bonne proportion des généticiens éminents servant comme conseillers des différents ministères ou gouvernements ont désormais des liens avec l'industrie privée. En septembre 1993, on dénombrait quatorze jeunes compagnies décidées à faire de la chasse aux gènes une activité profitable. On estime que le budget annuel des recherches génomiques privées est dès maintenant supérieur aux 165 millions de dollars investis en 1992 par le projet Génome public (NIH + DoE). Ces compagnies ont

donc dû écrémer le monde universitaire pour y trouver présidents-directeurs généraux, directeurs scientifiques, et membres de leurs comités d'administration. Comment, dès lors, s'assurer de l'impartialité de ces mêmes universitaires dans la mise en place d'une réglementation contraignante?

En très net contraste avec la situation européenne, le principe d'une « privatisation du génome » ne pose ici pas le moindre problème éthique. Un certain nombre d'affaires récentes (sur la validité des brevets de séquences partielles, d'animaux transgéniques, du procédé de *polymerase chain reaction*, ou de certaines enzymes de restrictions) n'ont fait que traduire le fossé culturel qui sépare les États-Unis et l'Europe dans leurs conceptions respectives du rôle de la recherche publique.

Que des chercheurs académiques défrôqués utilisent les cartes (publiques) génétiques et physiques du génome humain comme point de départ à la recherche privée (et secrète) des gènes de maladies maintenant accessibles apparaît immoral aux scientifiques européens, qui y voient le détournement d'un bien public au profit de quelques individus mercantiles. Pour les Américains, c'est, au contraire, un aboutissement parfaitement naturel : toute activité gouvernementale se doit d'être au service de l'économie, et le « pillage » par le secteur privé, loin d'être jugé répréhensible, est en fait encouragé (en principe, n'importe quelle entreprise américaine peut avoir accès aux cahiers d'expérience de tous les chercheurs du NIH, *avant* publication). La logique économique est ici que les entreprises, comme les citoyens, ont payé ces résultats par leurs impôts, et peuvent donc les utiliser comme bon leur semble, dans le cadre de la loi du marché. Le bénéfice social de la recherche publique est obtenu indirectement, par la création d'emploi et de richesse dans le secteur privé. Dans le domaine du génome, le spectre des initiatives privées varie grandement, de la fondation à but non lucratif au fonctionnement quasi universitaire (ainsi TIGR est organisé en départements académiques, accueille des stagiaires post-

doctoraux et vient d'ouvrir un département de *Research Policy and Ethics*), jusqu'à des entreprises recherchant les bénéfices immédiats du diagnostic génétique (ou d'un eugénisme primaire, comme la banque de sperme des prix Nobel). Une compagnie (californienne, bien sûr) propose même des bijoux renfermant de l'ADN cloné de l'être aimé. Plus sérieusement, l'étonnante particularité américaine fait que le secteur privé peut exiger l'abandon de recherches publiques sous le prétexte qu'elles constituent une concurrence « déloyale » de la part du gouvernement (une affaire de ce type a récemment touché mon propre institut, voir *Science*, 1992, 257 : 56). La même logique pourrait permettre à une entreprise d'interdire au NIH d'essayer de cloner des gènes de maladies dans lesquelles elle investit sa recherche...

La nécessité d'une harmonisation internationale des réglementations futures (pour éviter un marché noir de la génétique humaine comme on a connu celui de l'avortement) fut souvent soulignée au cours des tables rondes. L'action de l'Unesco dans ce domaine était connue de quelques confédérés. Les États-Unis n'en sont plus membre, mais la nouvelle administration américaine a manifesté quelques intentions de rapprochement. Malgré la disparité des références morales et religieuses, il ne me semble pas que ce soit au niveau des grands problèmes d'éthique que les débats à venir seront les plus difficiles. C'est, bien plus, par leurs attitudes culturellement opposées face à la privatisation et à la commercialisation du génome humain que les États-Unis et l'Europe se préparent à un violent dialogue de sourds ■

Jean-Michel Claverie

Directeur de recherche au Cnrs, National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD, 20894, États-Unis.

TIRÉS A PART

J.M. Claverie.