

# Avis sur la non-commercialisation du génome humain. Rapport. Réflexions générales sur les problèmes éthiques posés par les recherches sur le génome humain.

N° 27 - 2 décembre 1991

---

Sommaire

## Avis

### Réflexions sur les problèmes éthiques des recherches sur le génome humain

Considérations générales

Choix scientifiques et budgétaires

Problèmes éthiques liés aux applications médicales

## Rapport

Problèmes éthiques de la commercialisation du génome humain

Les brevets

Les banques de données

Considérations éthiques

---

## Avis

Le Comité consultatif national d'éthique s'est régulièrement soucié des problèmes éthiques relatifs aux progrès des connaissances en génétique et aux applications de ces progrès :

En 1985, un avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal.

En 1989, un avis sur la diffusion des techniques d'identification par analyse de l'ADN (technique des empreintes génétiques).

En 1990, un avis sur la thérapie génique.

En 1991, un avis sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales, et études de population (problèmes des "banques" de l'ADN, des "banques" de cellules et de l'informatisation des données).

En outre, un groupe de travail prépare une réflexion sur l'eugénisme. Une séance des prochaines journées annuelles (18 décembre 1991) sera consacrée à cette réflexion.

Enfin, à la demande du Ministère de la Recherche, un document sur les considérations éthiques du programme Génome humain va être rendu public prochainement.

C'est un évènement récent, le dépôt d'une demande de brevets sur une série de gènes humains, qui conduit le CCNE à émettre le présent avis qui précise l'application au génome humain de l'avis de 1990 sur la non-commercialisation du corps humain.

Au surplus, cet avis sera un des éléments du rapport final sur le thème "éthique et argent".

Derrière les objectifs altruistes du programme Génome humain et son évidente importance en termes d'acquisition des connaissances, d'applications dans le domaine de la santé, apparaissent d'autres objectifs, liés à la compétition industrielle, aux conséquences redoutables sur le plan de l'éthique : les gènes détectés sont non seulement des informations utiles pour le monde scientifique, mais aussi des données de base pour des réalisations industrielles futures à travers des prises de brevets de séquences d'ADN ou des monopoles d'utilisation des informations contenues dans des banques de données.

Le brevet protégeant des fractions d'ADN apparaît, dans les conditions où il est revendiqué, comme constituant un détournement des conditions normales et éthiquement admissibles, en vue d'obtenir un avantage économique injustifié.

La différence entre découverte et invention trouve là une exemplaire application.

Sur le plan de l'éthique le problème posé par l'application des règles sur le brevet au génome humain se situe au confluent de principes auxquels le Comité attache une importance fondamentale.

L'un, sur lequel le CCNE a nettement pris position, est le principe intangible de la non-commercialisation du corps humain.

L'autre conduit à constater, à propos de cette affaire, que l'ensemble de l'information contenue dans le génome humain appartient au patrimoine commun de l'humanité : c'est un domaine de la connaissance qui ne peut faire l'objet de monopole.

Il est possible d'aller dans le sens de cette double exigence en s'appuyant sur la position suivante : les séquences d'ADN, codantes ou non-codantes, ne sont pas brevetables, elles doivent être considérées comme une information et déposées dans des banques de données accessibles à toute la communauté scientifique.

Des organisations internationales pourraient apporter leur concours à cette protection de la connaissance contre les dangers de monopolisation.

Ces principes n'excluent pas, pour autant, la protection brevetaire des produits ou procédés issus de ces bases de données lorsqu'ils sont le résultat d'une réelle inventivité et d'applications convenablement décrites et dont le caractère original a été prouvé.

## Réflexions sur les problèmes éthiques des recherches sur le génome humain

### Considérations générales

Parvenir à déchiffrer l'enchaînement chimique complet (ou séquence) des molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN) présentes dans les 23 paires de chromosomes de l'homme, tel est le projet titanesque qu'ont conçu divers biologistes de par le monde. Titanesque, cet objectif l'est à coup sûr, au point que certains y ont vu l'équivalent d'un projet "Appolo" pour les Sciences de la Vie. Si l'on songe que l'information codée dans le noyau de nos cellules équivaut à 3,5 milliards de paires de bases nucléiques et que les séquenceurs automatiques les plus performants fournissent quelques milliers d'enchaînements nucléotidiques en quelques jours, on mesurera la somme d'efforts et de moyens nécessaires à la réalisation d'un tel projet et l'on ne sera point surpris que celui-ci requière des soutiens financiers et logistiques importants aux plans national ou international.

Ses protagonistes y voient, outre la possibilité de relever un véritable défi technologique (tant en instrumentation qu'en informatique appliquée), celle d'avoir accès à des données importantes sur la phylogénèse de l'homme mais plus encore quant à la localisation et à l'identification de la plupart de ses gènes. Rappelons, en effet, que sur les quelques 50 à 100 000 gènes dont on a supputé l'activité chez l'homme, guère plus de 1 800 ont été localisés sur nos chromosomes avec quelque précision et que fort peu ont vu leur séquence établie.

Le projet de séquençage du génome humain souffre d'une ambiguïté dans la façon dont il fut présenté à l'opinion publique et aux instances de décision (Congrès américain et Conseil des Communautés Européennes) en vue de son financement. En cela, on peut y voir *un*

*exemple de problème d'éthique de la recherche* plus particulièrement focalisé sur la nature de l'information scientifique fournie par les chercheurs aux pouvoirs publics.

Il est clair que le séquençage de gènes a un très gros intérêt quand il s'agit d'identifier des structures de protéines dont on sait qu'elles sont codées par ces gènes et qu'elles ont une fonction bien déterminée, soit dans l'expression d'un caractère héréditaire, soit dans la régulation de l'expression des gènes. Mais ce travail doit être orienté par la localisation préalable des parties relativement très limitées du génome codant directement. Quant aux parties non codantes du génome, l'étude de leurs fonctions régulatrices éventuelles impose un travail expérimental sur des lignées pures d'animaux de laboratoire. Etant donné le polymorphisme génétique, il est très peu probable que la connaissance des séquences de bases de la totalité d'un seul génome humain puisse apporter quelque information valable en ce domaine.

Ce projet est souvent justifié comme moyen de localiser et d'identifier les gènes responsables de maladies génétiques chez l'homme, qu'il s'agisse de maladies monogéniques ou de gènes de prédispositions de maladies diverses. En fait, il s'agit là d'une confusion avec un projet de cartographie sélective de régions du génome responsable de maladies génétiques bien répertoriées, le séquençage ne s'appliquant ensuite, de façon ciblée et limitée, qu'aux gènes préalablement localisés.

Ainsi, le projet de séquençage systématique du génome humain est souvent justifié par les buts du projet de cartographie sélective en ce que l'identification des gènes responsables de maladies en serait un sous-produit. Mais en fait, ces deux projets diffèrent profondément par leurs techniques, par la philosophie de la recherche et par l'ordre de grandeur des moyens nécessaires.

Il faut d'ailleurs signaler que la valeur scientifique proprement dite du premier projet a été contestée de plus en plus fortement par des biologistes et que cela a abouti à une modification sensible des priorités. Dans ses versions les plus récentes, ce projet, bien que gardant son titre de "Génome humain", met l'accent sur *le séquençage de génomes d'organismes de laboratoires*, ne réservant à l'homme que le développement des techniques déjà existantes de *cartographie ciblée*.

Si l'on cherche à analyser la transmission d'information entre les chercheurs promoteurs du projet et le public, on est ainsi amené à distinguer, d'une part, les justifications présentées dans le but de déclencher l'intérêt enthousiaste des décideurs et, d'autre part, les véritables motivations des chercheurs au niveau de leur travail.

Les justifications pour le grand public et pour les décideurs ont largement bénéficié des ambiguïtés de la vulgarisation de la notion de *programme* génétique. Cette notion est reconnue comme métaphorique par les biologistes, désignant d'un mot l'ensemble des mécanismes -en fait très peu connus- par lesquels le génome détermine le développement d'un organisme avec tous ses caractères morphologiques et fonctionnels. Comprise littéralement, cette métaphore suggère l'existence d'un programme semblable à un programme d'ordinateur, inscrit dans la séquence des bases nucléotidiques des ADN. S'appuyant sur cette compréhension littérale du programme génétique, le projet de séquençage total du génome humain a été présenté comme celui du déchiffrement du "livre de l'homme" devant fournir une connaissance exhaustive de la nature humaine.

En tant que tel, ce projet a reçu une connotation prométhéenne et a pu être présenté comme un objectif grandiose que l'humanité se donne à elle-même, seule façon semble-t-il de convaincre les pouvoirs publics d'accepter les dépenses considérables nécessaires à sa réalisation. Ainsi, les justifications du projet de séquençage total du génome humain sont beaucoup plus d'ordre symbolique que réel, quant à l'intérêt scientifique proprement dit de ce projet.

Par contre, les motivations réelles des défenseurs de ce projet semblent résider dans le souci de faire avancer la recherche fondamentale en biologie moléculaire, grâce aux

retombées technologiques espérées en matière d'équipement de laboratoire dans les domaines du séquençage automatique et de l'informatique.

Enfin, il est intéressant de signaler un effet contre-productif de cette valorisation d'un projet type "déchiffrement du livre de l'homme".

L'utilisation littérale de la notion de programme génétique s'inscrit dans des *représentations de l'homme où la notion de personne est éliminée au profit de celle de machine programmée*. Outre que ces représentations sont non fondées d'un point de vue scientifique, elle sont dangereuses d'un point de vue éthique. En effet, elles renforcent l'idée fantasmatique suivant laquelle *la connaissance d'un programme permettra une maîtrise absolue de l'homme sur l'homme*. Certaines parties de l'opinion publique, notamment en Europe, prenant au sérieux une telle éventualité, loin d'en être transportées d'enthousiasme, en ont été terrorisées. Il en est résulté une peur panique devant tout ce qui est génétique, évidemment tout aussi injustifiée que la fascination qui était recherchée.

Il conviendra donc de porter une grande attention à l'information qui découlera des résultats liés au projet afin d'éviter toute amplification médiatique qui, s'agissant d'un thème particulièrement complexe, pourrait susciter de faux espoirs, ou à l'inverse de fausses inquiétudes.

## Choix scientifiques et budgétaires

S'agissant tout d'abord des choix budgétaires -et des stratégies- qui s'y rapportent en termes de politique scientifique, il est clair que de telles entreprises sont fort coûteuses en personnel et en moyens financiers. Certes, comparés aux dépenses qui correspondent aux efforts militaires des nations, ces coûts sont de peu d'ampleur en valeur absolue. Il n'empêche qu'ils obèrent les budgets de recherche de façon sensible en valeur relative. Ainsi, aux Etats- Unis, une première tranche de 200 millions de dollars a été votée par le Congrès. La France a voté un budget de 50 millions de Francs pour 1991, qui devrait s'élever à 100 millions en 1992, sans compter les crédits affectés par ailleurs à des activités touchant de très près au projet lui-même, tels ceux consacrés au soutien du Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain, ou ceux qu'ont également déjà affecté certaines associations caritatives (AFM) intéressées par l'étude des maladies génétiques. Le "projet français" sera conduit dans le cadre d'un groupement d'intérêt public (GIP) ayant la personnalité morale et financière. A coup sûr, les organismes publics de recherche devraient avoir une participation fort active à ces travaux (et les salaires des chercheurs et techniciens devraient être pris en compte si l'on voulait établir une estimation rigoureuse de l'effort national pris dans son ensemble).

Sans mésestimer l'intérêt scientifique du projet "génomique", on doit donc remarquer qu'il représente un engagement financier d'autant plus important que sa crédibilité et son efficacité dépendent précisément de sa poursuite pendant une durée raisonnable, ce qui pourrait freiner le développement d'autres activités en recherche biomédicale. Considérant que, dans le cadre actuel des possibilités techniques, le séquençage exhaustif de toute l'information génétique des chromosomes humains ne pouvait être qu'une opération de très longue haleine, donc inatteignable quant aux moyens requis, notre pays, comme certains autres, a limité ses ambitions.

Deux objectifs majeurs ont été tracés :

- viser à l'établissement d'une carte physique aussi complète que possible de la fraction active du génome, donc correspondant aux 50-100 000 gènes supposés (soit environ 5 % de l'information génétique totale). Cet objectif comprendra donc, en première étape, le clonage et le séquençage au moins partiel des ADN complémentaires des ARN messagers issus des gènes fonctionnels.

- aborder l'étude comparée des génomes d'organismes "modèles" (souvent baptisés "petits

génomés") microbiens, animaux ou végétaux, compte tenu de l'intérêt fondamental et appliqué qui s'y rattache (pathologie infectieuse, produits vétérinaires, agriculture...etc).

Il n'en demeure pas moins que, comme c'est chaque fois le cas lors du lancement par l'Etat d'un programme concerté à forte incidence budgétaire, on doit se poser la question de savoir si le choix est bien en phase avec l'opinion de la communauté scientifique intéressée par le problème.

On doit, en particulier, insister sur l'importance des recherches déjà en cours sur les gènes humains (localisation, séquençage, régulation), alors que le programme génome humain n'en est pas encore à une phase de production.

Un exemple caractéristique est représenté par les travaux récents sur le syndrome de la fragilité du chromosome X, deuxième cause de retard mental. Ces travaux ont conduit, sur le plan fondamental, à la description d'un nouveau mécanisme moléculaire de transmission d'un gène délétère, sur le plan de l'application, à la mise au point de techniques de diagnostic de sujets atteints ou porteurs de la prémutation.

On pourrait citer d'autres exemples parmi les travaux récents d'équipes de recherche française, équipes qui parfois de taille modeste hésiteraient à s'engager dans le projet "génomé".

Il faut être attentif à ne pas freiner, mais plutôt amplifier les moyens de ces équipes qui déjà ont montré leur efficacité, fruit de plusieurs années de recherche, ceci dans un domaine qui s'inscrit tout à fait dans les objectifs à terme du projet "génomé".

Ces deux démarches sont complémentaires, mais il faut veiller à ne pas créer un déséquilibre aux dépens de programmes, apparemment modestes mais qui ont démontré leur efficacité.

## **Problèmes éthiques liés aux applications médicales**

Sur le plan médical, l'un des aspects majeurs du projet réside dans une meilleure connaissance des gènes dont les altérations sont susceptibles, soit d'entraîner l'expression de maladies génétiques (maladies monogéniques), soit de représenter un facteur de risque accru de l'apparition d'une maladie multifactorielle (cancer, maladies neuro-psychiatriques...).

Dans ce domaine, aussi bien en amont, acquisition des connaissances, qu'en aval, utilisation des connaissances acquises, de larges études génétiques familiales sont indispensables. Les graves problèmes éthiques qu'elles posent ont conduit le CCNE à émettre des avis, dont les règles devraient être suivies par les programmes de recherche (avis relatif à la diffusion des techniques d'identification par analyse de l'ADN, 15 décembre 1989 ; avis sur l'application des tests génétiques, 25 juin 1991).

Toutes ces règles de conduite reposent en pratique sur la qualité de l'information donnée aux familles et, par voie de conséquence, sur la nécessité d'une bonne formation des praticiens dans ce domaine. Or, le caractère récent des applications de recherches fondamentales en génétique fait que les praticiens n'ont généralement pas reçu cet enseignement pendant leurs études ; la génétique médicale, clinique et biologique, n'est pas encore une spécialité reconnue et structurée. Il n'y a pas de cursus d'enseignement spécialisé, d'internat qualifiant, et la génétique n'est pas officiellement une spécialité médicale.

Devant la demande qui s'accroît et la nécessité d'une information de qualité, si l'on veut éviter des dérives, il est important que cet aspect pratique, aussi bien au niveau de l'acquisition des connaissances que de leur application, soit envisagé avec autant de sérieux et de moyens qu'est mise en oeuvre la recherche fondamentale en génétique.

# Rapport

## Problèmes éthiques de la commercialisation du génome humain

Le projet Génome humain doit avoir pour finalité les progrès dans la connaissance, la santé et la qualité de la vie.

Dès le début, les différents protagonistes du programme ont insisté sur l'absolue nécessité d'une circulation très rapide et libre de l'information.

Dans le cadre du projet Génome humain, plusieurs équipes (6 à 10 dans le monde) ont entrepris le séquençage systématique (c'est-à-dire la détermination de l'enchaînement des lettres qui forment le code génétique) de fragments d'ADN complémentaire isolés de diverses "banques d'ADN".

Un ADN complémentaire correspond, en principe, à un gène actif et cette méthode doit donc donner accès à l'étude de la partie utile du génome, celle qui commande la synthèse des protéines.

Les équipements de séquençage automatique disponibles aujourd'hui permettent un rendement très élevé et des milliers de fragments d'ADN complémentaires sont, ou vont être ainsi déterminés dans un bref délai.

L'accumulation de séquences partielles d'ADN complémentaire est donc un service pour la communauté scientifique ayant pour objectif de faciliter et d'accélérer l'acquisition des connaissances sur le produit final codé par le gène correspondant.

Mais le 20 juin 1991, Craig Venter travaillant aux NIH (National Institutes of Health) a déposé au bureau américain des brevets (US Patent Office) une demande de brevets concernant 337 "nouveaux gènes humains". Dans un premier temps, ce laboratoire se contente de déterminer la séquence d'environ 250 lettres de l'ADN complémentaire ce qui est largement suffisant pour fabriquer les outils permettant d'isoler les gènes correspondants. A ce stade, on ne sait pas ce qu'est le gène, ce pourquoi il code et ce qu'il fait.

La puissance des équipements disponibles pourrait ainsi conduire à des demandes de brevets concernant des milliers de gènes humains potentiels : de "gènes nus" (naked genes).

Il convient d'analyser les processus de protection des inventions et de la diffusion du savoir et leurs applications au génome.

### Les brevets

Il faut d'abord noter que la législation sur le brevet a été (et pourrait être) évolutive en fonction des progrès et qu'il existe de profondes différences entre l'Europe et les Etats-Unis.

Trois critères de brevetabilité sont retenus :

- la nouveauté

Une différence importante existe entre l'Europe et les Etats-Unis. En Europe, la date de dépôt de la demande doit être antérieure à toute publication. Aux Etats-Unis, il existe un délai d'un an entre la date "d'invention" (publication) et la date de dépôt.

- l'inventivité

Il faut une activité inventive qui fait l'originalité du travail.

Dans ce sens, on peut se demander si répond à ce critère le dépôt de demande de brevets du NIH sur des séquences humaines d'ADN complémentaire, car ce travail peut être fait à partir de banques d'ADN disponibles et en utilisant la technologie à la portée de tout laboratoire correctement équipé dans ce but.

- l'application industrielle

La demande de brevet doit préciser les applications potentielles de l'invention. Sur ce point, des différences existent entre les Etats-Unis et l'Europe : les Etats-Unis prennent en compte la notion d'utilité de l'invention, alors que les offices européens considèrent son application industrielle.

Par ailleurs, il est possible aux Etats-Unis, par le biais de "continuation-in-part" (CIP), d'apporter de la matière nouvelle à l'invention pour la conforter et en étendre le domaine d'application.

Dans le cas des demandes du NIH pour breveter des séquences d'ADN complémentaire, on évoque leur fonction probable, car elles ont sélectionné des séquences d'ADN qui s'exprimeraient (sans que ceci soit démontré) dans des tissus cérébraux et donc pourraient avoir une application dans des affections neurologiques (sans plus de précision).

Il convient de bien différencier une découverte d'une invention. L'article 52 2a de la CBE, Convention sur le Brevet Européen, énonce :

- "ne sont pas considérées comme des inventions, les découvertes"

- La découverte se définit : "comme l'acte, le procédé, ou la circonstance par lequel on acquiert la connaissance de quelque chose d'inconnu ou de non reconnu jusqu'alors", donc préexistant.

Nouveauté, inventivité et application concrète représentent donc les critères de la distinction entre la découverte et l'invention.

On peut aussi rappeler l'article 53 a de la CBE qui précise que les inventions dont la publication, ou la mise en oeuvre, serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes moeurs sont exclues de la brevetabilité.

Le brevet est aussi un moyen de diffusion du savoir

- au moment du dépôt

On doit mettre à la disposition de la communauté scientifique les éléments permettant de démontrer la reproductibilité de "l'invention" : souche de micro-organisme, de cellules, ou formule détaillées d'une séquence ADN.

- à l'expiration des 18 mois

Tous les documents sont disponibles dans une banque de données sur les brevets. C'est donc une source importante d'informations.

## **Les banques de données**

La masse des informations générées par les recherches du projet Génome humain et leur diffusion ne peuvent plus se faire par les publications scientifiques. Seul un support informatique pourra gérer cette information dans des banques de données.

Toute recherche dans le cadre du Génome humain doit avoir accès à des bases de données. a mise au point et la possession d'un tel outil donne un avantage réel pour les chercheurs et peut conduire à la protection des données au profit d'une industrie biotechnologique.

La question de l'accès aux données se pose donc au plan individuel et au plan collectif. Est-ce que ceux qui ont investi massivement temps et argent dans la confection de ces outils accepteront un libre accès de compétiteurs, chercheurs ou industriels. Il serait non éthique qu'un retard non justifié dans la diffusion des connaissances entraîne des retards dans les applications thérapeutiques possibles.

La question de l'accès aux bases de données est liée directement à celle de la "propriété du savoir". C'est donc un problème fondamental de l'éthique de la recherche.

Cette question peut être interprétée à la lumière de l'article 27 de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme. "Toute personne a le droit de prendre part librement à la vie culturelle de la communauté, de jouir des arts et de participer aux progrès scientifiques et aux bienfaits qui en résultent", section 1 complétée par la section 2 de ce même article, "Chacun a droit à la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur".

## Considérations éthiques

Dans le cadre du génome humain, comment concilier les principes de non commercialisation du corps humain, les données de la biologie et les aspects juridiques et administratifs de brevetabilité et de gestion des banques de données.

- *Des limites biologiques* ne peuvent pas être fixées sur des critères nets : dans le corps humain et ses éléments, on passe progressivement du corps en entier, aux organes, aux tissus (le sang par exemple), aux cellules (les spermatozoïdes par exemple), aux gènes, aux messagers cellulaires (ARN messager), aux protéines.

Les protéines peuvent être l'objet de commercialisation et de brevets pour les procédés de leur obtention (insuline, hormone de croissance, erythropoïétine, interleukines...) et pour leurs applications.

Les messagers sont labiles, mais à partir des messagers, on peut définir des séquences d'ADN complémentaire, copie de l'information de l'ADN d'un gène. Ces ADN copie n'existent pas naturellement, ce sont des substances chimiques artificielles. Ils peuvent être utilisés pour des tests diagnostiques, ou comme premiers temps de la production de protéines à action thérapeutique par exemple.

- *Fixer des limites éthiques* serait plus opportun en répondant aux questions : quelles sont les menaces au plan de l'éthique ?

C'est cette démarche qui a été retenue déjà par le CCNE pour l'embryon où la définition n'a pas été biologique mais éthique : "personne humaine potentielle", dans la crainte, en particulier, de fabriquer des personnes humaines à la carte.

Dans le domaine du génome humain on peut retenir des craintes éthiques ; certaines ont déjà été signalées dans des avis du CCNE :

- crainte de catégorisation biologique conduisant à des discriminations, des exclusions, c'est ce qui a été souligné dans l'avis sur l'utilisation des tests d'identification par l'analyse de l'ADN, et dans l'avis sur les tests génétiques ;

- crainte d'utilisation de la connaissance génétique dans des buts de modification du génome par action sur les cellules germinales, fermement écarté par l'avis sur la thérapie génique.



Aujourd'hui, apparaissent d'autres craintes redoutables pouvant conduire à une appropriation dans un but lucratif d'informations sur le génome humain, patrimoine de l'humanité, et à une appropriation du savoir qui pourrait devenir un monopole réservé au développement de biotechnologies.

Ces appropriations peuvent être comparées à la mise de son drapeau sur une terre non encore explorée.

De nombreux scientifiques impliqués dans le séquençage des gènes humains considèrent que leur activité, soutenue par des fonds publics ou par des organisations caritatives, est un Service pour la communauté, que les séquences d'ADN complémentaire, ainsi que d'autres éléments du génome (les microsatellites par exemple), constituent une information qui doit être librement disponible, et ne peuvent être l'objet d'une appropriation, à travers un brevet ou une limitation de l'accès à une banque de données.

Devant ces nouvelles menaces éthiques un nouvel avis du CCNE devient nécessaire.