



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CONTRIBUTION HAS AUX DEBATS DES ETATS GENERAUX DES LOIS DE BIOETHIQUE –

AUDITION DU 27 AVRIL 2018

FICHE N°1 : EXAMENS GENETIQUES ET MEDECINE GENOMIQUE

Les techniques actuelles de séquençage de l'ADN permettent d'obtenir très rapidement et sans difficultés substantielles tout ou partie du génome humain, qui peut être alors examiné pour déterminer telle ou telle de ses caractéristiques.

Ces examens sont réalisés dans des contextes très différents : ils visent à déterminer une caractéristique constitutionnelle ou somatique¹ ; ils sont réalisés sur l'ADN d'un embryon ou d'un fœtus, d'une personne née et vivante, ou d'une personne décédée ; ils ne concernent que le porteur de l'ADN examiné ou également sa parentèle, voire son entourage ; ils ont été réalisés dans un cadre médical ou à l'initiative seule de la personne s'agissant des examens en accès libre ; leur objectif concerne la prévention, le diagnostic, les soins ou plus largement la prise en charge, qu'elle soit médicale, médico-sociale ou sociale.

Une particularité technique actuelle de ces examens est qu'ils permettent non seulement de déterminer la ou les caractéristiques recherchées, mais aussi de détecter de manière incidente d'autres caractéristiques ; en effet, ils aboutissent au séquençage de « longues » séquences d'ADN et non plus uniquement la détection de quelques mutations ponctuelles comme auparavant.

Face à ces deux caractéristiques, d'une part la masse d'informations mise à disposition à l'issue d'un séquençage obtenu avec les techniques actuelles, d'autre part les multiples contextes de réalisation de ces séquençages, la HAS estime important de rappeler que les examens génétiques restent toujours des examens diagnostiques, qui doivent par conséquent avoir fait la preuve d'un certain nombre de **performances - techniques, diagnostiques, cliniques** - pour pouvoir être considérés comme **valables pour la personne ou sa parentèle**.

Dans le cadre des Etats généraux de la bioéthique, il paraît utile ici de s'attarder sur la dernière de ces performances : la performance clinique, appelée habituellement **l'utilité clinique**, ou la **pertinence**. Cette notion signifie qu'il est nécessaire que le résultat d'un examen diagnostique, en l'espèce un examen génétique, ait un impact sur la personne ou son entourage. Par exemple, va-t-il permettre de poser un diagnostic ? De réaliser d'autres examens diagnostiques (qui n'auraient pas été considérés comme opportuns sans ce résultat) ? De décider de traitements ? De décider d'actions de prévention ? De décider d'actions de prise en charge médicale, médico-sociale ou sociale ?... Ces étapes en aval de l'examen génétique devant donc être identifiées mais également, comme l'examen génétique lui-même, avoir fait la preuve de leur valeur.

¹ Une caractéristique constitutionnelle est présente dans toutes les cellules d'un organisme et renseigne sur le patrimoine génétique ; une caractéristique somatique ne concerne que certaines cellules, classiquement il s'agit de mutations présentes dans une tumeur.

Dit autrement, un examen diagnostique, même s'il s'agit d'un examen génétique, dont le résultat n'aurait aucune conséquence bénéfique, qu'elle soit médicale, médico-sociale ou sociale, pour quiconque, paraît inopportun.

Cette nécessité d'utilité clinique de l'examen génétique le place donc dans une prise en charge globale des individus concernés : il ne devrait pas être considéré seul avec l'information (génétique) nouvelle qu'il apporte, mais comme une étape pertinente uniquement si cette information se traduit en action bénéfique.

L'utilité clinique des examens génétiques se doit d'être appréciée, au même titre que leurs performances techniques et diagnostiques, d'abord en étant intégrée dans le développement de ces examens au cours de la phase de recherche, ensuite en étant évaluée à l'issue de cette phase avant que ces examens ne soient proposés hors de protocoles de recherche et comme faisant partie de la pratique habituelle, et enfin avant que ces examens ne soient pris en charge financièrement par la collectivité, via un remboursement par l'assurance maladie obligatoire. Cette mesure de l'utilité clinique des examens génétiques ici souhaitée dépasse donc l'évaluation des examens diagnostiques, réalisée par la HAS, qui a lieu avant la prise en charge financière par l'assurance maladie obligatoire.

Compte tenu de son importance, **l'utilité clinique d'un examen génétique devrait faire partie des informations loyales à fournir avant la réalisation d'un tel examen, afin que le consentement préalable soit éclairé du bénéfice concret attendu du résultat de cet examen pour le porteur de l'ADN examiné, sa parentèle ou son entourage. Cette information sur l'utilité clinique devrait être apportée dès qu'un examen génétique est réalisé hors protocole de recherche² et donc comme acte appartenant à la pratique habituelle.**

A noter que l'information, en général, est déjà prévue dans les textes, mais uniquement pour ce qui est de la génétique constitutionnelle. Compte tenu des nombreux autres contextes actuels de réalisation des examens génétiques (voir *supra*), il paraît opportun **d'étendre cette information à ces autres contextes, notamment pour ce qui est de la génétique somatique.**

Au total, la HAS estime que la notion d'utilité clinique des examens génétiques mériterait d'être prise en considération dans les Etats généraux de la bioéthique de 2018. Pour la HAS, cette utilité clinique devrait être incluse dans le développement de ces examens, être évaluée avant leur intégration dans la pratique habituelle puis dans le panier de soins remboursés. L'information apportée avant réalisation de l'examen génétique devrait intégrer cette notion, dès intégration de cet examen dans la pratique habituelle et dans les différents contextes de réalisation d'un examen génétique.

² : L'information aux personnes qui se prêtent à la recherche est déjà prévue.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE N°2 : QUESTIONS ETHIQUES SOULEVEES PAR LES BIG DATA ET L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DU POINT DE VUE DE LA HAS

L'objectif est de pouvoir faire bénéficier le système de santé, les patients et les professionnels de santé du potentiel de l'exploitation des données (Big Data) tout en respectant les principes éthiques fondateurs de la médecine.

L'Intelligence artificielle (IA) permet de reproduire des performances, des processus cognitifs de l'être humain, puis de les dépasser. Dans le secteur de la santé elle est aujourd'hui le plus utilisée dans les domaines diagnostiques et prédictifs, ces domaines pouvant disposer de très nombreuses données (imagerie, génétique ...)

La gestion et l'analyse des données, l'entraînement de l'algorithme, la robustesse de la décision, l'explicabilité de la prise de décision algorithmique, la garantie de la finalité de l'utilisation sont des sujets qui intéressent les patients, les professionnels de santé et la HAS.

En effet la HAS est dotée d'une mission générale de contribution à la régulation du système de santé par l'amélioration de la qualité en santé et l'efficacité. A ce titre elle évalue, certifie, et recommande.

- **Dispositifs médicaux** (de plus en plus connectés et donc propices à l'IA). La commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) est la commission de la HAS qui évalue notamment les dispositifs médicaux (DM) et autres produits de santé en vue de leur remboursement par l'Assurance maladie.
- **Logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation** : la HAS est chargée d'élaborer la procédure de certification des LAP et des LAD en application de l'article L161-38 du code de la sécurité.
- **Applications santé/Objets connectés** : la HAS a diffusé en 2016 un référentiel de bonnes pratiques pour les industriels et qui sera très prochainement décliné pour les personnes/patients et les professionnels de santé (prévu pour 4 TR 2018). Ce référentiel porte sur les applications et les objets connectés n'ayant pas de finalité médicale déclarée. Les dispositifs médicaux, marquage CE, en sont donc exclus.
- **Evénement indésirables grave** : la HAS a pour mission l'élaboration d'un bilan annuel des événements indésirables graves associés à des soins (EIGS) en application de l'article R. 1413-72 et 1413-73 du code de la santé publique.
- **Accréditation des médecins et recueil des événements indésirables associés aux soins (EIAS)**: la HAS met en œuvre le dispositif d'accréditation. Les médecins engagés volontairement dans la démarche déclarent et analysent les EIAS survenus au cours de leur pratique.

Le cadre de référence proposé par la HAS pour présenter les arguments éthiques est fondé sur les quatre principes de Beauchamp et Childress³ : la bienfaisance, la non-malfaisance, le respect de l'autonomie et la justice .

- **La bienfaisance** est entendue comme la capacité d'une intervention de santé à améliorer le bien-être de la personne à laquelle elle s'adresse. Ce principe vaut autant pour la personne à qui l'intervention s'adresse directement que pour l'ensemble des autres acteurs pouvant être affectés.
- **Le principe de non-malfaisance** est souvent associé à celui de bienfaisance. Ensemble, ces deux principes permettent de rendre compte de toutes les conséquences positives et négatives de l'intervention pour les individus qu'elle vise directement ou indirectement. Cependant, respecter le principe de bienfaisance ne permet pas systématiquement de respecter celui de non-malfaisance, et réciproquement. C'est ce dont témoigne la maxime *Primum non nocere* (« Surtout ne pas nuire »), essentielle en santé. Le respect du principe de non-malfaisance peut enjoindre de ne rien faire alors même qu'une intervention pourrait être envisagée lorsque celle-ci peut avoir des conséquences délétères.
- **L'autonomie** désigne la capacité des individus à s'autogouverner, c'est-à-dire à effectuer des choix sans être soumis à la volonté d'autrui. Ce principe amène à s'interroger sur les conditions de recueil du consentement du patient au préalable de la mise en œuvre d'une intervention et sur le niveau d'information requis pour effectuer ces choix.
- **Le principe de justice** consiste à envisager au niveau de la société tout entière les conséquences de l'intervention de santé et de la consommation des ressources qu'elle implique. En effet, la décision qui est prise d'inclure une intervention de santé dans le périmètre des soins remboursables détermine la possibilité pour l'ensemble de la population d'y avoir accès en fonction de ses besoins.

Au regard de ces principes et au-delà des bénéfices majeurs dans le champ de la santé qu'ils portent en germe, le développement des Big Data et de l'intelligence artificielle dans le secteur de la santé soulèvent, du point de vue d'une instance d'évaluation comme la HAS, des questionnements.

1. La collecte et la gestion des données au sens du respect de la vie privée

Ces points sont déjà traités ou en cours de traitement dans des textes nationaux et européens, y compris au plus haut niveau dans l'article 8 de la charte des droits fondamentaux de l'UE et par la convention n°108 du Conseil de l'Europe. Le règlement 2016/579 du 17 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation des données entre en vigueur le 25 mai 2018. Le projet de loi relatif à la protection des données personnelles, actuellement en débat par le législateur, ambitionne de « libérer le potentiel d'exploitation des données de santé tout en respectant la vie privée des citoyens ».

D'autres acteurs plus compétents en la matière que la HAS sont et seront plus à même de répondre à la consultation sur ces points. Toutefois la HAS attire l'attention sur deux points :

³ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1554400/fr/ethique-une-dimension-a-part-entiere-dans-les-evaluations-de-la-has

- **Le consentement doit rester libre et éclairé, comme prévu par la loi informatique et liberté et le RGPD: aucune situation ne doit conduire à une forme de consentement « contraint »**
- **Pour le respect de la vie privée et la protection des données personnelles de santé, aucun recoupement permettant une identification directe ou indirecte ne doit être possible. Le principe est, et doit rester, l'interdiction du traitement nominatif des données de santé sauf exception strictement réglementée par la loi informatique et liberté. La violation de ce principe et notamment l'identification par recoupement (en dehors des exceptions) est pénalement sanctionnée (article 226-16 et suivants du code pénal).**

Par ailleurs, la question de la patrimonialité des données est également essentielle. L'article L 1111-8 du code de la santé publique interdit la cession à titre onéreux de données de santé **identifiantes** directement ou indirectement, y compris avec l'accord des personnes concernées.

Les données de santé sont produites dans le cadre d'un parcours de soins. En conséquence, les bases de données « anonymisées ou pseudonymisées » ainsi constituées peuvent-elles être cessibles à des acteurs privés ? De ci, de là on apprend que des bases de données – entrepôts de données- (établissements de santé ou groupes d'établissements) sont vendus à des acteurs privés, **ce qui éthiquement interroge**, seuls ceux ayant les financements possibles pour de telles acquisitions pouvant en bénéficier. L'exploitation demeurant néanmoins possible, dès lors que la recherche présente un intérêt public.

La Food and Drug Administration depuis 2018, pour l'acceptation d'une étude clinique, demande par exemple que toutes les données, après publication de l'étude, soient rendues publiques. En France, La loi pour une république numérique prévoit notamment que : **« II. Dès lors que les données issues d'une activité de recherche financée au moins pour moitié par des dotations de l'Etat, des collectivités territoriales, des établissements publics, des subventions d'agences de financement nationales ou par des fonds de l'Union européenne ne sont pas protégées par un droit spécifique ou une réglementation particulière et qu'elles ont été rendues publiques par le chercheur, l'établissement ou l'organisme de recherche, leur réutilisation est libre »** (Art. L. 533-4 du code de la recherche). De même La loi pour une république numérique du 7 octobre 2016 prévoit par ailleurs le principe de publication de tous les documents administratifs par les administrations et notamment l'obligation pour les organisations publiques de publier sur Internet leurs bases de données ainsi que leurs données mises à jour de façon régulière dont la publication présente « un intérêt économique, social, sanitaire ou environnemental »,

La recherche doit être facilitée pour tous. La loi doit continuer de permettre l'accès facile aux données.

2. De la conception à l'usage des algorithmes IA

Les algorithmes sont construits sur la base de l'expérience et de l'accumulation des observations. Dès lors quelques points sont cruciaux : la qualité des données entrantes (lors

du développement et de l'usage), la quantité des données entrantes (un appauvrissement génère un biais important), l'apprentissage de l'IA, la fiabilité des codes utilisés.

De nombreuses normes existent pour la conception et la gestion de logiciels /dispositifs médicaux (exemple : ISO 134 85 Système de management de la Qualité pour les Dispositifs Médicaux, ISO 14971 Gestion des risques des dispositifs médicaux, NF EN 62366 Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux, NF EN 62304 Logiciels de dispositifs médicaux - Processus du cycle de vie du logiciel, ISO 14155 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques).

Pour la conception et la gestion d'algorithmes IA, il n'en est encore rien. Il n'existe en effet pas de disposition spécifique à l'IA. Toutefois, les dispositions de la loi informatique et liberté (notamment article 34) et du RGPD s'appliquent puisqu'il s'agit de traitement de données, notamment concernant les obligations du responsable de traitement sur la qualité des données Aussi la HAS pense nécessaire, au-delà du **cadre normatif, d'édicter des bonnes pratiques** relatives aux données utilisées (garantir que les données entrées sont celles qu'il faut et bonnes – non entachées d'erreurs- et qu'elles soient donc validées) et à l'entraînement de l'IA.

La HAS recommande que

- les acteurs concernés soient formés, y compris à l'éthique
- des bonnes pratiques de développement de l'IA soient éditées, voire qu'un cadre normatif soit créé,
- que la recherche IA soit encouragée, y compris dans le domaine éthique

3. L'évaluation de l'algorithme

Les professionnels de santé utilisateurs du système algorithmique ont besoin d'avoir confiance dans le système, d'autant qu'ils engagent leur propre responsabilité. Dès lors se pose la question de l'explicabilité de la décision. Ou de la visibilité de la façon dont l'algorithme fonctionne.

La question du **périmètre de l'évaluation** se pose pour la HAS. En effet, la finalité de l'évaluation est d'identifier et de quantifier le bénéfice clinique pour le patient et la collectivité de toute intervention en santé. En revanche, le processus même de production de cette intervention ne relève pas du champ d'évaluation de la HAS : pour exemple, la vérification de la qualité chimique des médicaments ou des matériaux utilisés dans les DM appartient à d'autres acteurs.

Le **rythme et la fréquence de l'évaluation** sont également importants. S'agissant de logiciels/algorithmes en constante évolution par adjonction de nouvelles données, l'évaluation devrait théoriquement être réalisée en continu afin de rendre réellement compte du service rendu. Or ce n'est bien entendu pas faisable en pratique, sauf à intégrer des

index d'audits de contrôle continu, des codes de non régressivité, pattern, pro logiciels automatisables Autrement dit d'intégrer les apports de l'intelligence artificielle au cœur même de l'évaluation.

Ainsi, le fabricant ou le fournisseur doit se voir imposer de réaliser des contrôles/évaluations périodiques et traçables, pour garantir l'absence de dégradation de son « produit ».

Enfin, au-delà même de l'évaluation faite en vue du remboursement et de la fixation des prix, un point de vigilance réside dans la capacité de ces nouveaux instruments à permettre des segmentations de population en fonction de différentes caractéristiques, sans lien avec la santé ou la finalité initiale. Les dérives en matière de ciblage spécifique sur des caractéristiques ethniques voire religieuses ou politiques sont bien évidemment visées en premier lieu. Mais l'intelligence artificielle « apprenante » pourrait inventer d'autres recoupements de données, pour lesquels une vigilance constante devra être assurée par l'ensemble des acteurs. **Dans un principe de loyauté** Il importe donc que la finalité des outils d'intelligence artificielle en santé soit prédéterminée, et que l'absence de modification soit garantie, comme cela est prévu par la loi informatique et liberté et le RGPD.

L'augmentation massive de l'information disponible par ces outils ne devrait pas risquer de conduire à une remise en cause des principes de solidarité et d'universalité fondant le système de protection sociale français.

Dans le domaine de la santé, il pourrait être adjoint par la loi un complément de « vigilance » spécifique IA, dans ou à côté (ANSM ou structure ad hoc ?) de la matériovigilance, dont dépendent les logiciels qui sont des DM. Cette vigilance doit viser à garantir l'utilisation éthique du système algorithmique, la prédictibilité et la justesse de l'algorithme, l'absence de régressivité par rapport aux résultats cliniques, et l'absence de dérives par rapport à la finalité.

En reprenant les mêmes principes de fonctionnement que les autres vigilances, le fabricant/éditeur, mais également les professionnels de santé et les patients, alimenteraient le dispositif de vigilance par des déclarations. La possibilité d'audit par des experts devrait être organisée en cas de besoin. Et en cas de « dérapage », un retrait de l'algorithme ou la suspension de son utilisation devrait pouvoir être décidé par une structure ad hoc.

1. L'expérience de la HAS en matière d'évaluation des aspects éthiques

Dans l'élaboration de ses recommandations de santé publique, et en particulier lorsqu'elles concernent les dépistages néo et prénataux, la HAS est régulièrement confrontée à des questions éthiques. L'évaluation des aspects éthiques ne relève pas d'une mission réglementaire. La HAS n'est pas habilitée à déterminer l'ordre des priorités de la société en rendant un avis au sujet d'une question éthique générale. Cependant, elle doit tenir compte des dimensions médicales, économiques, organisationnelles ainsi que des enjeux éthiques associés à l'intervention évaluée dans le cadre de l'élaboration de ses recommandations.

La HAS a publié un guide méthodologique⁴ portant sur l'évaluation des aspects éthiques en 2013. Ce travail a permis d'homogénéiser les productions de la HAS⁵ et de faciliter l'appropriation des conclusions en offrant aux acteurs, à qui elles sont destinées, les clés pour comprendre la démarche suivie. L'évaluation ne pondère pas les différents principes et donc n'apporte pas de conclusion en faveur d'une intervention de santé plutôt qu'une autre dès lors que sont mis en exergue des désaccords raisonnables, à savoir ceux qui imposent un arbitrage entre différents principes ou arguments éthiques pour conclure en faveur d'une solution plutôt qu'une autre.

Cette démarche, mise en œuvre depuis plusieurs années dans l'évaluation de stratégies de dépistage, a permis d'identifier des problématiques éthiques que ce soit pour le dépistage néonatal ou le dépistage prénatal, même si les finalités de ces interventions sont différentes. Le dépistage néonatal vise la prévention des risques de complications d'une maladie grave et la prise en charge précoce du handicap ; le dépistage prénatal vise principalement à informer les couples sur le risque que le fœtus soit atteint d'une affection d'une particulière gravité.

2. Questions éthiques identifiées dans le cadre des travaux de la HAS sur les dépistages néonataux et prénataux

L'expérience de la HAS en matière d'évaluation a conduit à identifier divers enjeux éthiques⁶ :

- 1- **Risques de stigmatisation liée à la détection d'une maladie génétique** : le fait d'être atteint d'une maladie génétique peut générer des difficultés lorsqu'il s'agit de trouver un emploi ou de souscrire des contrats d'assurance. En France, des dispositions juridiques ont toutefois été adoptées pour prévenir de tels risques. Au moment de l'évaluation, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a introduit le principe général de non-discrimination dans l'usage des données génétiques.
- 2- **Risques de faux positifs et leur impact sur la qualité de vie** : les tests de dépistage néonatal (DNN) et prénatal (DPN) ont une marge d'erreur générant des résultats faux positifs pouvant être source d'effets délétères sur la qualité de vie des nourrissons/enfants

⁴ Guide https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/evaluation_des_aspects_ethiques_a_la_has.pdf

⁵ Recommandations : Dépistage néonatal par MS/MS, 1^{er} volet déficit MCAD (2011), Dépistage néonatal de la drépanocytose en France (2013), Place de la stratégie couplant les dosages de la TIR et de la PAP dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France (2015), Place des tests ADNICT21 dans le sang maternel dans le dépistage de la T21 fœtale (2017)

⁶ Cette note s'appuie sur l'expérience de la HAS en matière d'évaluation. Les éléments présentés sont issus des rapports d'évaluation et n'ont pas fait l'objet d'une actualisation particulière pour cette note.

et leur entourage (persistance d'une anxiété au cours de la grossesse, modification de la relation parent-enfant ou syndrome de l'enfant vulnérable, par exemple), voire de surconsommations des soins.

- 3- **Détection de formes asymptomatiques et paucisymptomatiques** : le dépistage de maladies génétiques peut conduire à identifier des cas chez des individus qui ne présenteront aucun symptôme au cours de leur vie (maladies métaboliques par exemple) ou présentant des symptômes très limités (patients paucisymptomatiques). En l'absence de dépistage, ces individus n'auraient jamais su qu'ils présentaient des risques. Le diagnostic étant posé, les « malades » ainsi que leurs familles vivent dans l'attente du premier symptôme annonciateur de la dégradation de l'état de santé. Cette inquiétude peut conduire à un changement du mode de vie, avec des conséquences psychologiques qui peuvent se révéler néfastes.
- 4- **Détection de l'hétérozygotie** : l'intérêt de cette information, non recherchée, pour l'adulte en devenir et sa famille est à mettre en balance avec l'impact et l'anxiété qu'elle peut susciter dans l'appréhension des projets parentaux et les répercussions sur les dynamiques familiales, la stigmatisation ainsi que la discrimination potentielle (de la mère par exemple dans le dépistage néonatal de la drépanocytose).
- 5- **L'Information Incertaine** : le dépistage peut parfois révéler que la personne (née ou en devenir) est porteuse d'une anomalie dont les conséquences sur la santé ou le diagnostic ne peuvent être établies avec certitude. La révélation de ces informations peut avoir des conséquences néfastes pour le nouveau-né ou sa famille mais pourrait ouvrir également la perspective d'une meilleure prise en charge future.
- 6- **Divulgateion des résultats** : la détection d'une maladie génétique chez un enfant permet d'identifier les risques d'anomalies génétiques auxquels sont soumis les membres de son entourage familial alors qu'ils n'ont pas été dépistés. Ce constat amène à s'interroger sur les conditions de levée du secret médical. Dans cette situation, une levée partielle du secret médical est autorisée pour permettre au médecin d'informer les membres de la parentèle pour qu'ils puissent bénéficier d'une consultation génétique. Dans un souci de confidentialité, ni le nom de la personne chez qui l'anomalie a été détectée ni la nature de l'anomalie ne devraient être révélés. Dans le cadre des dépistages néonataux, l'information est divulguée aux parents (le père et la mère) et peut dans certains cas remettre en cause l'unité familiale (en termes de filiation notamment).
- 7- **Conséquences sur les projets parentaux** : le diagnostic d'une maladie génétique chez un de leurs enfants pourrait conduire les parents à modifier leurs projets parentaux et peut être appréhendé différemment selon les convictions religieuses et philosophiques.
- 8- **Périmètre des maladies à dépister** : conformément aux critères de Wilson et de Jungner, le DNN a concerné des maladies menaçant le pronostic vital ou pouvant provoquer de graves handicaps, faciles à dépister et bénéficiant d'une prise en charge susceptible de réduire la morbi-mortalité. L'arrivée de la spectrométrie de masse en tandem, qui permet la détection de presque 50 maladies métaboliques à un coût additionnel quasi nul (dès lors que l'investissement technologique initial aura été réalisé), a généré des interrogations sur la nécessité de réviser ces critères, et remet en question les normes éthiques conventionnelles. Ainsi, certaines des nouvelles maladies dépistées ne sont pas complètement pénétrantes (absence de corrélation entre génotype et phénotype), certaines sont susceptibles de se développer à des âges très variés, avec différents degrés de gravité et de réponse au traitement. Dans de tels cas, le dépistage pourrait constituer un fardeau important pour le système de santé, avec des effets

potentiellement négatifs qui seront d'autant plus importants que le traitement disponible est coûteux ou associé à des risques importants d'effets indésirables comme cela est le cas de la greffe de cellules souches hématopoïétiques par exemple.

- 9- **Conservation et utilisation a posteriori des échantillons biologiques** : les échantillons biologiques recueillis dans le cadre du dépistage néonatal représentent une ressource unique en recherche biomédicale de populations, et à des fins de biosurveillance. La loi de bioéthique de 2004 autorise à les utiliser à des fins différentes de celles initialement prévues lors du prélèvement mais impose que l'information et la protection des personnes soient respectées au moment où ces prélèvements sont réutilisés à des fins de recherche. La valeur du consentement *a priori* des parents pour l'utilisation de données génétiques dans le futur peut être remise en question par les enfants devenus adultes lorsque ces recherches scientifiques sont menées.

3. Médecine génomique : les défis à relever pour définir un cadre éthique

1. **Consentement** : la notion de consentement est transversale à la plupart des enjeux éthiques soulevés par le dépistage. Le consentement au dépistage, condition nécessaire au respect des exigences éthiques, n'est pas toujours suffisant pour garantir que l'information concernant l'objectif du dépistage lui-même et toutes ses conséquences potentielles aient été comprises. La question du consentement est encore plus délicate dans la mesure où le dépistage concerne un nouveau-né (ou un enfant à naître) qui n'est pas en mesure d'exprimer sa volonté. Le dépistage repose entièrement sur la délégation du consentement aux parents alors qu'il peut avoir une influence sur la vie de l'enfant au-delà de l'âge à partir duquel il pourrait donner son consentement (utilisation future de données, information ayant un impact sur ses propres projets parentaux, révélation d'une maladie se déclarant uniquement à l'âge adulte...).
2. **Génomique et exacerbation des problématiques éthiques** : avec le développement de la technologie de séquençage d'ADN de nouvelle génération et la réduction substantielle des coûts au cours des dernières années, le séquençage du génome (de tout l'ADN ou d'exome(s) panels de gènes) apparaît comme une méthode robuste d'identification des mutations génétiques chez les patients atteints de maladies non diagnostiquées auparavant. Aucune corrélation génotype-phénotype pour l'interprétation clinique de toutes les variantes génomiques ne semble possible à ce jour. Toutes les questions d'éthique et de politique publique associées aux pratiques actuelles de DNN s'appliquent également au séquençage génomique, et bon nombre de ces problèmes sont exacerbés par le fait que le séquençage produit beaucoup plus d'informations sur l'individu que les tests conventionnels. De plus, le dépistage génomique des nouveau-nés exigerait d'une part, que les parents disposent d'informations suffisantes et clairement compréhensibles sur le programme de dépistage et, d'autre part, que la stratégie de dépistage et la prise en charge médicale y compris le conseil génétique soient accessibles à tous (dans le cadre du dépistage national).
3. **Les découvertes fortuites associées à l'analyse de panel de gènes et à la communication de ces découvertes** peuvent être de nature différente en termes d'utilité pour la personne dépistée et ses proches. Le recours plus systématique à



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

l'analyse de panels de gènes, a fortiori l'analyse du génome entier, va nécessairement faire augmenter le nombre de «résultats secondaires». La question de garantir un consentement initial informé et éclairé se pose alors avec d'autant plus d'acuité.

La plupart des enjeux éthiques évoqués dans cette note ont été identifiés dans l'avis n°97 de 2007 du CCNE portant sur les questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques. Cet avis a souligné l'affrontement entre les principes d'autonomie (celle de l'enfant), de bienfaisance (information éventuelle sur le futur enfant à naître), et de justice (attribution de moyens financiers qui pourraient être utiles ailleurs, par exemple pour l'amélioration de la prise en charge des enfants malades). Ces conflits restent prégnants et d'autant plus exacerbés avec la médecine génomique. En outre, l'alerte que le CCNE faisait sur le fait que certains développements techniques risquent de priver les parents et les adultes en devenir de leur liberté de choix, doit guider la réflexion éthique dans l'élaboration d'un encadrement des pratiques respectueuses du principe d'autonomie.

