

Directives médico-éthiques concernant la thérapie génique somatique appliquée à l'être humain

1. PREAMBULE

Ces directives s'adressent à toutes les commissions d'éthique et au personnel médical confronté aux projets de thérapie génique. Par thérapie génique *somatique*² appliquée à l'être humain, on entend les interventions effectuées sur le *matériel héréditaire* de *cellules* somatiques (une description plus précise est donnée sous chiffre 2. Domaine d'application) dans l'intention de guérir ou de prévenir. L'article 24^{novies} de la Constitution fédérale contient une réserve importante dans la mesure où les interventions directes sur le matériel héréditaire des *cellules germinales*, c'est-à-dire les modifications qui auraient pour but d'être transmises à la descendance, sont interdites. Les modifications involontaires des cellules germinales comme elles peuvent se produire lors de traitements acceptés (*chimiothérapie, radiothérapie*), ne sont pas comprises dans cette interdiction. Les explications ci-après se rapportent exclusivement à la thérapie génique somatique.

La thérapie génique fait naître de grands espoirs dans des domaines qui jusqu'à présent n'étaient pas accessibles à la médecine - ou ne l'étaient que de manière insatisfaisante: les *maladies héréditaires*, le *Sida*, le *cancer*. L'activité de recherche intense régnant au plan mondial vise actuellement à déterminer les possibilités d'application et les limites de la thérapie génique. Simultanément, certains groupes individuels de la société rejettent catégoriquement les interventions du *génie génétique*. La principale crainte liée à la *thérapie génique* est qu'elle pourrait être utilisée abusivement pour une "amélioration" ou une "reconstruction" de l'être humain.

Pour porter un jugement sur la thérapie génique, il convient également de considérer particulièrement les aspects suivants: le développement de la thérapie génique requiert de gros investissements. La conception et le choix des *essais cliniques* sont par conséquent déterminés à un stade très précoce par des intérêts matériels. L'amélioration de la santé n'exige pas seulement l'assurance d'une

2 Les mots en italique sont expliqués dans le glossaire.

poursuite de la recherche, mais aussi la protection des personnes concernées envers les abus déterminés par les intérêts de tiers. Le risque d'une modification involontaire des cellules germinales ou d'une menace pour l'environnement doit être évalué de manière approfondie - ce qui impose un contrôle ultérieur à longue échéance, tout en tenant compte des exigences de la protection des données. En outre, la thérapie génique en tant que domaine médical hautement développé sur le plan technique soulève de difficiles problèmes d'équité.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Par thérapie génique en médecine humaine, nous entendons une modification du *programme génétique* cellulaire, à but *thérapeutique* ou *prophylactique*. Celle-ci peut intervenir lorsque des *gènes* individuels du corps humain sont changés dans leur structure ou leur fonction de manière ciblée et à longue échéance, ou lorsqu'on introduit dans le corps humain des *séquences d'acides nucléiques* par des méthodes du génie génétique. Dans la thérapie génique somatique, la transmission héréditaire de la modification des gènes n'est pas un but et elle n'est pas souhaitée. Dans ce sens, il convient d'entreprendre tous les efforts nécessaires pour éviter une modification des cellules germinales; en principe, les conséquences doivent se limiter strictement à l'individu traité.

Les interventions suivantes n'appartiennent pas à la thérapie génique somatique:

- a) les transplantations d'organes, de tissus et de cellules, pour autant qu'aucune modification génétique n'ait été entreprise sur les tissus du donneur avant l'implantation;
- b) la radiothérapie, la thérapie cytostatique ainsi que la thérapie avec des analogues de nucléosides;
- c) les traitements avec des médicaments fabriqués par génie génétique;
- d) la modulation thérapeutique de l'expression génique.

3. PRINCIPES

La thérapie génique n'est admissible que dans les conditions suivantes:

- 3.1 Les directives de l'Académie Suisse des Sciences Médicales concernant les *recherches expérimentales sur l'être humain* sont observées.
- 3.2 La Commission fédérale pour la sécurité biologique (CFSB) a examiné le procédé proposé sur le plan scientifique et technique et l'a approuvé. Le résultat de cet

examen et sa justification doivent être accessibles à tous les ayants droit sous une forme appropriée.

- 3.3 La protection de la confidentialité des *données génétiques* des personnes traitées est garantie.
- 3.4 Le contrôle ultérieur des conséquences est garanti à longue échéance par une instance centrale.
- 3.5 Il est indispensable de se trouver en présence d'une *indication médicale*. La thérapie génique somatique ne sera préconisée que lorsqu'elle est au moins comparable aux procédés classiques en matière de pronostic, de risques et de qualité de la vie et permet d'attendre de nets avantages à l'avenir.
- 3.6 Les risques doivent être dans un rapport raisonnable comparés aux chances de guérison et de soulagement et à la gravité de la maladie. En particulier, le risque d'une modification involontaire des cellules germinales comme effet secondaire doit être maintenu aussi bas que possible et être pondéré de manière adéquate.
- 3.7 Les personnes concernées ou leurs représentants légaux ont été suffisamment informés sur la nature du traitement envisagé et sur les risques possibles et ils ont donné librement leur consentement en vue du traitement, en toute connaissance de cause.

4. COMMENTAIRES

ad. 1 Préambule:

Dans un premier temps, seule une petite partie de l'humanité pourra tirer un avantage de la thérapie génique somatique. Pour éviter que les pays en voie de développement ne soient désavantagés dans le domaine de la santé, l'on pourrait particulièrement favoriser la recherche de procédés peu coûteux. Les développements d'avenir laissent cependant espérer qu'en raison de nouveaux progrès il sera par exemple possible d'obtenir des vaccins à prix avantageux et résistants aux conditions tropicales. Que ce soit dans ce domaine ou dans d'autres, il n'y a pas d'autre voie praticable pour combler progressivement le fossé entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement.

ad 2 Domaine d'application:

Il est malaisé de donner une définition univoque de la thérapie génique, étant donné que l'on aimerait y inclure d'une part tous les développements imaginables dans ce domaine et que, d'autre part, l'on ne veut pas introduire une nouvelle réglementation dans des procédés éprouvés depuis longtemps.

- Ainsi, certains *vaccins vivants* (par exemple *poliomyélite*, fièvre jaune) provoquent une modification du programme génétique de cellules sans que l'on puisse assimiler ces vaccinations pratiquées depuis 40 ans à de la thérapie génique. En revanche, les vaccins qui utilisent de *l'ADN* pur - conduisant à une *reprogrammation* temporaire de certaines cellules somatiques - doivent être attribués à la thérapie génique.
- L'activation ou la neutralisation de gènes peut s'effectuer par des médicaments comme les *hormones* ou les *cytokines*, ce que l'on aimerait ne pas rattacher à la thérapie génique, par contre l'utilisation d'*ARN* chimiquement modifié, tel que *l'ARN antisens* doit être considérée comme thérapie génique.
- *L'implantation* de cellules ou d'organes ayant fait l'objet de modifications génétiques tombe dans le domaine de la thérapie génique, même lorsque les cellules du patient ne subissent pas de modification génétique.
- La modification *in vitro* de cellules d'origine humaine par génie génétique en tant que telle n'est pas considérée comme thérapie génique; elle ne l'est que lorsque des cellules modifiées sont implantées dans un organisme humain.

ad 3 Principes:

ad 3.1 Les réels succès thérapeutiques obtenus par thérapie génique sont encore modestes. On peut estimer à terme que chaque projet de thérapie génique constituera une recherche expérimentale sur l'être humain et tombera ainsi sous le coup des directives correspondantes de l'ASSM.

ad 3.2 Aucun examen purement technique qui ne considérerait que les aspects de sécurité ne pourra avoir lieu sans évaluer le rapport entre les risques et le bénéfice. Il est donc important que les commissions d'éthique compétentes et les personnes directement concernées (y compris les patients devant être traités) aient

connaissance des réflexions menées par la CFSB dans chaque cas où une attestation autorisant l'utilisation de la thérapie génique a été délivrée.

- ad 3.3** Les données génétiques doivent faire l'objet d'une protection particulière dans la mesure où elles peuvent avoir des conséquences sur toute la vie de l'individu.
- ad 3.4** Certaines conséquences pouvant nécessiter plusieurs années pour devenir cliniquement *manifestes* ou pour être reconnues ne peuvent être observées que si le suivi est garanti et si tous les essais de thérapie génique pratiqués sur l'être humain sont consignés dans un registre central pour la Suisse. Les contrôles a posteriori effectués dans un *but eugénique* sont illicites.
- ad 3.5** Cette exigence normale en soi, valable pour toutes les interventions médicales, acquiert ici une importance toute particulière car il est prévisible que les indications de la thérapie génique changeront avec le temps. Dans une première phase, l'on utilisera la thérapie génique uniquement pour combattre certaines maladies graves. Plus tard, les maladies moins graves entreront probablement en ligne de compte et l'on s'approchera alors d'une limite où il s'agira plutôt d'"amélioration" que de "guérison" ou de "soulagement". Cette limite ne doit pas être franchie. L'ambition d'utiliser une nouvelle forme de traitement ne doit pas entraîner les médecins ni les malades à vouloir obtenir à tout prix un succès thérapeutique par thérapie génique là où les procédés traditionnels donnent des résultats satisfaisants.
- ad 3.6** Même en procédant avec le plus grand soin, les conséquences indésirables sur les cellules germinales ne peuvent être entièrement exclues. Néanmoins, la seule éventualité d'une modification des cellules germinales en tant qu'effet secondaire ne représente pas, sur le plan éthique, un obstacle absolu à l'utilisation de la thérapie génique. Ainsi, dans certains traitements reconnus, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie *cytotoxique*, le risque de modification des cellules germinales est accepté.
- ad 3.7** Aussi naturelle qu'elle soit, cette exigence acquiert un poids particulier dans la mesure où la thérapie génique est nouvelle, inhabituelle et accompagnée d'espoirs et de craintes également exagérés. Il convient de s'assurer que les personnes concernées savent ce qui leur advient afin qu'elles puissent donner leur consentement en connaissance de cause.

Les présentes directives ont été adoptées par le Sénat de l'ASSM le 3.06.1998.

Prof. W.H. Hitzig, Zurich

Président de la Commission Centrale d'Ethique

Membres de la sous-commission chargée de l'élaboration des présentes directives:

Prof. J. Lindenmann, Zurich, président; Prof. A. Cruchoad, Genève; Prof. O. Guillod, Neuchâtel; Prof. H. Halter, Lucerne; PD Dr Ursula Pia Jauch, Zurich (jusqu'à mai 1996); PD Dr C. Kind, St-Gall; Madame Grada Lind-Keel, Worb; Dr Chr. Rehmann-Sutter, Bâle; Prof. D. Schorderet, Lausanne; Dr Rosmarie Waldner, Zurich.

LITTERATURE

A Directives / Lois

ASSM. Directives pour la recherche expérimentale sur l'être humain. BMS 1982; 63:676-7. Version rév. 1997 BMS 78: 1593-160.

ASSM. Directives médico-éthiques concernant les examens génétiques sur l'homme, BMS 1993; 74:1454-8.

SAMS. Medical-ethical Guidelines for Genetic Investigations in Humans, Schweiz Med Wochenschr 1994; 124:974-9.

ASSM. Directives pour l'organisation et l'activité des commissions d'éthique médicale chargées de l'examen des projets de recherche expérimentale sur l'homme. BMS 1989; 70:1746-8.

Schweiz. Kommission für Biolog. Sicherheit in Forschung und Technik (SKBS). Richtlinien für das Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen. Sekretariat SKBS, Zürich 1995.

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva 1993.

European Commission. Secrétariat général. Groupe de Conseillers pour l'éthique de la Biotechnologie. Les aspects éthiques de la thérapie génique. Dossier de presse du 13 décembre 1994.

Loi Fédérale sur la protection des données du 19 juin 1992 (LPD), état 1.1.1995.

Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique du 18.11.1993.

Schweiz. Umweltschutzgesetz 5. Kapitel: Gentechnisch veränderte Erreger: Art. 1.3, Art. 2, 2-4, Art. 29, Art. 29 b, Art. 29 d.

B Diverses Publications

Bayertz K, Schmidtke J, Schreiber HL: Somatische Gentherapie. Medizinische, ethische und juristische Aspekte. Stuttgart 1995.

Blau HM, Springer MJ. Gene therapy - a novel form of drug delivery. *New Engl J Med* 1995; 333:1204-7.

Chalmers DRC, Nicol D. Current regulation of human genetic research and therapy in Australia. First Turki-Congress on Genetic Ethics, Turku (Finland) 1995.

Dorin J. Somatic gene therapy. Optimism tempered by reality. *Brit Med J* 1996; 312:323-4.

Editorial: Gene therapy: when, and for what? *Lancet* 1995; 345:739-40.

Gelzer J, Müller Hj. Gentherapie am Menschen, CIOMS Inuyama/Nagoya Deklaration 1995/BMS 1996; 77:1245-6; La thérapie génique appliquée à l'homme, CIOMS Inuyama/Nagoya Déclaration 1995/BMS 1996; 77:1476-7.

Gentherapie. In: Die Bedeutung der Molekularbiologie in der Medizin. *Der Internist* 1994; 2:175-7.

Halter H. Ist Gentechnologie unmoralisch? *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:1749-57.

Leiden MJ. Gentherapie - Promise, Pitfalls and Prognosis, *New Engl J Med* 1995; 333:871-2.

Mauron A, Thévoz JM. Thérapie génique: Faut-il une réglementation spécifique? Cahiers médico-sociaux 1995; 39:165-81.

Müller Hj. Genpharmakologie: Begriffe, Anwendungsfelder, Probleme. Therapeut. Umschau 1995; 52:853-8.

Müller Hj, Rehmann-Sutter C. Gentherapie und Ethik, Schweiz Med Wochen-schr 1995; 125, 34-41.

Rehmann-Sutter C, Müller Hj (Ed.). Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin, Tübingen 1995.

ASSM, Keberle S, Müller Hj. Technologie génétique, Chance et défi pour la Médecine. Medizin. 2ième édition 1994.

Special News Report: Gene therapy's growing pains, Science 1995; 269:1050-5.

Walters L. The ethics of human gene therapy, Nature 1986; 320: 225-7.

GLOSSAIRE:

Acide nucléique: élément chimique important de la vie dont se composent les *gènes*. Voir également ADN et ARN.

ADN: acide désoxyribonucléique, l'une des deux formes de *l'acide nucléique*, porteur de l'information génétique de tous les êtres vivants (à l'exception de quelques virus).

ARN: acide ribonucléique, l'une des deux formes de *l'acide nucléique*.

ARN antisens: ARN complémentaire d'un ARN messenger naturel avec lequel il peut s'hybrider pour former un double-brin stable et non traductible.

Cancer: prolifération maligne de cellules pénétrant dans les tissus voisins sains avec tendance à la formation de tumeurs annexes (= métastatisation).

Cellule: élément de base de tous les tissus vivants. Une cellule se compose d'une membrane, d'un corps cellulaire et d'un noyau. La majeure partie des *gènes* se trouve dans le noyau. Les cellules se multiplient en se divisant.

Cellules germinales: ensemble de cellules dont la substance héréditaire et le cytoplasme peuvent être transmis à la descendance.

Chimiothérapie: traitement à l'aide de substances définies du point de vue chimique, fabriquées principalement par synthèse. Ce terme est surtout utilisé dans la lutte contre le *cancer* et les maladies infectieuses.

Cytokines: substances produites par différents types de *cellules* et permettant des interactions multiples entre elles ainsi qu'avec d'autres populations cellulaires.

Cytotoxique: toxique pour certaines *cellules*. Un traitement cytotoxique tente de détruire les cellules malades sans affecter outre mesure les autres cellules.

Données génétiques: liste des écarts constatés ou de l'absence de différences dans les *gènes* d'un individu ou d'une famille.

Eugénique: cf *Objectif eugénique*.

Essai clinique: application à l'être humain d'un procédé de diagnostic ou de traitement, dans le but d'en établir l'efficacité, l'innocuité et les risques.

Gène: séquence de l'information génétique. Les gènes sont formés *d'acides nucléiques*. Les gènes sont "actifs" ou "neutralisés". A l'état "actif", ils commandent la production de certaines protéines.

Génie génétique: cf *Technique génétique*.

Hormone: substance utilisée comme messenger, produite par certaines cellules, qui déclenche des réactions bien définies dans d'autres cellules.

Implantation: introduction de *cellules*, de tissus ou d'organes dans un organisme, de manière à ce qu'ils continuent de fonctionner dans le nouvel environnement.

Indication médicale: conclusion obtenue à partir d'examens médicaux justifiant une méthode donnée en vue de prévenir des maladies, de soulager des souffrances ou d'établir une thérapeutique.

in vitro: en dehors du corps, dans une éprouvette.

Lignée germinale: cf *cellules germinales*.

Maladies héréditaires: maladies transmises par les parents à leurs descendants. On trouve dans les maladies héréditaires des différences d'un ou de plusieurs *gènes* par rapport à la norme.

Manifeste du point de vue clinique: lorsqu'une situation présente les signes apparents d'une maladie.

Matériel héréditaire: l'ensemble des gènes (patrimoine génétique).

Médecine humaine: médecine dirigée sur l'être humain, par opposition à la médecine vétérinaire.

Objectif eugénique: intervention volontaire sur l'hérédité dans le but de l'amélioration de la race humaine ou dans d'autres buts définis.

Programme génétique: programme réglé de l'activation et de l'inactivation de *gènes* qui régit le développement et la vie des *cellules* individuelles, de tissus, d'organes ainsi que de l'organisme tout entier.

Prophylactique: s'applique à la prévention de certaines maladies.

Radiothérapie: traitement au moyen de rayons, notamment de rayons X.

Recherche expérimentale sur l'être humain: cf *essai clinique*.

Reprogrammation: modification du *programme génétique*, par exemple après l'introduction d'un virus.

Séquence d'acide nucléique: succession des quatre éléments de base formant un *acide nucléique* déterminé. Tout acide nucléique comporte ces éléments de base.

Sida: déficience immunitaire causée lors d'une infection par le virus VIH (en allemand et en anglais: HIV).

Somatique: Cellule somatique: cellule qui n'appartient pas à la lignée germinale. De telles cellules, ou leur descendance, ne peuvent pas se développer en ovule ou spermatozoïde.

Technique génétique: ensemble des procédés permettant d'introduire, d'activer, de neutraliser, de réparer ou de détruire des *gènes* dans les cellules ou de modifier leur fonction.

Thérapeutique (adj.): au sens d'un traitement médical.

Thérapie génique: traitement de maladies par réparation, introduction ou neutralisation de certains *gènes*. Le paragraphe 2 "Domaine d'application" de la présente directive tente de définir le terme de "thérapie génique".

Vaccin vivant de la poliomyélite: vaccin préventif dans lequel on administre un virus affaibli de la poliomyélite, mais capable de se multiplier.

VIH: virus d'immunodéficience humaine, responsable du Sida.