

Enjeux éthiques du fonctionnement des banques d'ADN dans les centres de soins et de recherche

SANDRINE de MONTGOLFIER
Directeurs de DEA: Pr C. HERVE; Dr G. MOUTEL

I. Introduction

La génétique est l'un des plus grands progrès intervenus dans les sciences biologiques depuis un quart de siècles plaçant la médecine dans une logique de prédiction de survenue de maladie et d'interventions curatives sur le génome. La génétique est ainsi passée de l'ancienne analyse des caractères héréditaires et de leurs combinaisons à une connaissance sans cesse plus poussée et plus détaillée du génome s'accompagnant d'une capacité accrue de prédiction et éventuellement d'intervention sur le cours des phénomènes étudiés (par la thérapie génétique par exemple).

A. L'utilisation des outils de la génétique amène deux conséquences :

La première est l'identification de l'unicité de chaque individu. La différenciation génétique était jusqu'à maintenant possible, mais le développement de la génétique moléculaire permet de résoudre désormais l'identité individuelle dans pratiquement tous les cas. Elles permettent de révéler assez d'information génétique pour identifier un individu de façon unique ou encore pour relier sans ambiguïté des individus apparentés.

La deuxième est la modification de la génétique clinique. Au conseil génétique traditionnellement rétrospectif et basé sur un diagnostic, le médecin génétique ajoute un conseil qui pronostique les prédispositions génétiques à développer telle ou telle maladie. Ce pronostic est basé sur la présence d'un gène susceptible d'entraîner ou de favoriser une maladie génétique chez celui qui le porte ou ses descendants. Les généticiens pourront identifier les causes des maladies, mais aussi les individus à risques de les développer.

De nos jours l'outil génétique est de plus en plus intégré dans la pratique médicale quotidienne et est une activité principale des laboratoires de recherche, tant pour rechercher des gènes impliqués dans des anomalies que pour analyser leur degré de pénétrance, leur rôle et leur mode d'expression. Cette nouvelle approche est déjà effective dans de nombreux champs de la santé publique : le cas de la cancérologie (sein, colon, leucémie lymphoïde chronique...), de l'étude du chromosome Y dans les infertilités masculines, celui de la pathologie du vieillissement (Alzheimer), ou enfin dans la pathologie métabolique (prévention des facteurs de risques associés au diabète, ou aux maladies cardiovasculaires) où l'exploration de la prédisposition génétique a récemment franchi des étapes décisives.

Toutes ces nouvelles techniques d'analyse nécessitent la plupart du temps la création de lieu de conservation des échantillons biologiques analysés. Ces conservations sont nécessaires dans le cadre de la recherche pour des études de population, mais aussi dans les analyses à but diagnostic de maladies monogéniques dans des études familiales. La conservation de ces échantillons et des fichiers qui s'y rapportent posent un certain nombre de questions vis à vis des personnes, de leur vie privée, et de leur droit de savoir.

Au delà des concepts juridiques, les médecins et les biologistes, principaux acteurs de terrain doivent analyser comment est mis en pratique le concept de protection des personnes dans le cadre de la démarche médicale de soins et de recherche. Ainsi la médecine doit être garante :

- du respect des individus et de leur intimité individuelle ou familiale
- de la rigueur scientifique visant à éviter des dérives qui pourraient être liées à une approche uniquement génétique, dont on ne sait si elle sera bénéfique pour l'individu.

La tentation du réductionnisme est grande alors que l'approche globale impose au soignant d'y intégrer les facteurs d'environnement et socio-culturels (McKusick V.A., Verhoef M.J., Pembrey M.E. et

coll. First international conference. DNA sampling. Human genetic research : Ethical, legal and policy aspects. Université de Montréal, Faculté de droit, Centre de recherche en droit public. Canada 1996)

B. Quelques définitions et questions soulevées

1. Echantillons biologiques renfermant de l'ADN.

Ce sont des éléments ou produits du corps humain. Ce peut être :

- 1 : de l'ADN extrait à partir de cellules ou de tissus
- 2 : des cellules transformées, permettant d'obtenir une quantité illimitée d'ADN, ou d'ARN (donnant des informations génétiques aussi précises)
- 3 : des tissus pouvant être cryoconservés.

Dans tous les cas ces différents éléments sont des sources d'ADN (issu de cellules nucléées). L'ADN extrait des cellules est stable et peut être conservé indéfiniment dans des congélateurs à -20°C ou -70°C, tandis que les cellules peuvent être conservées dans l'azote liquide ou des milieux de conservation. Nous considérerons comme "échantillons d'ADN" l'ensemble des échantillons biologiques, source d'ADN et donc utilisés pour des analyses génétiques.

"Tout échantillon pouvant servir comme source d'ADN incluant non seulement les tissus solides, mais aussi le sang, la salive et tout autre tissu ou liquide biologique contenant des cellules nucléées" (Clayton E.W., Steinberg K.K., et coll. Informed consent for generic research on stored tissue samples. JAMA, 1995, 274, n°22 : 1786-1792)

2. Collection d'ADN (de cellules ou de tissus).

La collection est une réunion d'échantillons biologiques issus d'individus et/ou de familles, associée à des fichiers (données cliniques, biologiques, généalogiques, ; informatisées ou non). Ces fichiers sont indispensables à l'exploitation de la collection, par l'unité de soins ou de recherche qui en a initié la constitution. Son responsable peut définir des collaborations.

"Le terme collection désigne la réunion, à des fins de recherche génétique, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements." (Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, sociale et statutaire. JO lois et décrets 1996, 29 mai 1996, 7912)

3. Banque d'ADN ou collections : les difficultés à établir une classification des lieux de stockage.

Selon une définition donnée dans le bilan de travail de l'AP/HP INSERM de 1996, la banque est un lieu de conservation, d'identification, d'authentification et de distribution d'échantillons biologiques issus d'individus et/ou de familles, associés à des fichiers. (Charru A., Janiaud P. Cahier des charges pour les banques d'ADN, de cellules et de tissus à l'usage de la recherche et de diagnostic. Bilan de travail AP-HP / INSERM. 2 fev. 1996).

En pratique, il est délicat d'en la plupart des cas de savoir si l'ensemble des échantillons considérés font partie d'une banque ou d'une collection. D'en la littérature, le terme banque englobe l'ensemble des regroupements d'échantillons biologiques, par contre certains semblent vouloir faire une distinction

Le flou persiste quant à savoir à partir de quand, de combien d'échantillons et pour quelles structures, on parle de banques. C'est pourquoi notre étude ne fera pas de distinction précise entre les deux termes, une collection d'ADN utilisée exclusivement par le laboratoire l'ayant constituée pouvant être considérée comme une banque d'ADN pris au sens large du terme. La définition utilisée par J. McEwen et P. Reilly (A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking. Am. J. Hum. Genet. , 1995; 56 : 1477-1486) pour réaliser leurs études sur la progression des banques d'ADN commerciales et institutionnelles aux Etats-Unis est large, et nous la reprendrons à notre compte : une banque d'ADN est définie comme "le stockage d'échantillons individuels d'ADN sous quelque forme qu'il soit avec les identifications pour des recherches futures". Il peut donc paraître artificiel d'établir une différence entre banque et collection. Pour notre part, nous nous intéresserons aux problèmes éthiques que peut poser le stockage de l'ADN. Nous les aborderons dans des petites ou des grandes

structures. Il pourra par contre être intéressant de distinguer, en fonction de la taille des structures et de leur mode de gestion, les différences qu'il peut exister entre ces lieux de stockage.

Il est possible de distinguer différentes sortes de lieux de stockage : ceux présents dans des centres de recherche, dans des hôpitaux, dans des entreprises privées, et ceux des agences gouvernementales (banque de l'armée américaine, etc.). Nous nous intéresserons dans notre travail exclusivement aux lieux de stockage du milieu médical (recherche ou clinique). Par communauté de langage, nous parlerons de banque d'ADN pour l'ensemble des structures effectuant du stockage d'ADN ou de produits biologiques d'où il peut être extrait.

4. Les questions soulevées dans la littérature.

‡ La protection des personnes :

Les nouveaux outils de la génétique et leur exploitation peut être à l'origine d'une démarche médicale positive visant au bien être des populations, elle peut également renfermer des risques de stigmatisation de population avec une éventuelle remise en cause des droits fondamentaux (égalité d'accès au travail, à l'éducation, aux protections par les assurances....). L'outil génétique peut ainsi exposer une population à des dérives néfastes dès que son utilisation serait déviée de son but médical pour des raisons sociales, politiques, professionnelles, ou économiques. Comme le souligne J. Bernard, cet outil renforce la tentation qui a toujours été celle de la science de classer les hommes à partir de critères biologiques.

A titre d'exemple, pour l'évaluation du risque assurantiel d'un individu, certains assureurs européens se sont engagés à travers un moratoire, à ne pas recourir aux informations génétiques pendant une période de cinq ans. Passé ce délai, l'utilisation des données génétiques reste un élément de débat. Par contre en Angleterre, les assureurs se réservent le droit d'avoir accès aux tests préalablement réalisés dans le domaine médical. (Masood E. Gene tests : who benefits from risk ? Nature, 1 février 1996, 379).

Il semble donc fondamental que la société se pose les questions relatives à la protection de la vie privée de chacun de ses individus, tout en répondant aux impératifs médicaux et de santé publique liés à l'utilisation de ces nouveaux marqueurs génétiques.

‡ La confidentialité des données et le respect de la vie privée :

Le secret professionnel s'impose à tous les médecins dans des conditions établies par la loi. Il est institué dans l'intérêt des patients et est un devoir des médecins. Même entre médecins, la discrétion est de règle. Le code de Déontologie médicale (10) souligne ainsi les limites du secret partagé.

Les nouvelles techniques informatiques, ainsi que l'accumulation des données échangées dans le domaine médicale, de la recherche et en particulier dans le domaine de la génétique, soulèvent un certain nombre de problèmes vis à vis de la protection du secret médical et du respect de la vie privée des individus. On peut se demander en pratique comment le médecin assure, en tant que responsable, la protection de ses patients et comment il se place vis à vis des autres acteurs en jeu : les techniciens, les chercheurs, les infirmières, l'administration....

La protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données nominatives est assurée par la loi du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Son article 19 impose que des dispositions soient prises pour assurer la sécurité des traitements et des informations, ainsi que la garantie des secrets protégés par la loi. Les traitements automatisés des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé ont fait l'objet de la loi du 1er juillet 1994 (Loi n° 94-548), à l'origine d'une nouvelle dérogation légale au secret professionnel.

Il sera nécessaire de s'assurer qu'en pratique la protection des personnes est bien respectée et que le secret partagé n'est pas déviée de son fondement premier qui est de protéger le malade. La responsabilité du médecin partageant ces informations, est mise en jeu au sens médical, moral et juridique du terme.

‡ Le consentement :

Les personnes, auprès desquelles sont recueillies des données nominatives ou à propos desquelles des données sont transmises, doivent préalablement être individuellement informées de la nature des informations transmises, de leur destinataire, de la finalité du traitement. Elles ont un droit d'accès et de rectification.

Les lois dites de bioéthique de juillet 1994 rappellent que les prélèvements de tissu ou de tout autre élément du corps humain ne peut être réalisés sans un consentement écrit et éclairé de la personne (Loi n°94-654 et n°94-653).

Mais au delà de cette approche théorique et juridique un certain nombre de questions sont soulevées par la mise en pratique du consentement :

-1 : Un consentement en médecine sous-entend la compétence de la personne qui consent : la capacité à témoigner d'un choix, la compréhension factuelle du problème, la manipulation rationnelle de l'information, l'appréciation de la nature de la situation (Wolf M., Gaillard L., Hervé C.

Consentement : quelle est la question ? Presse Med., 1997, 36 :1725-1729). Comment s'assurer que la personne devant se prêter à une analyse génétique, est « compétente » ? Quels sont les conséquences du recueil d'un consentement qui ne serait pas validé par ce principe ?

-2 : Recueillir un consentement suppose aussi que le contenu de ce consentement soit complet et explicite. Dans le cas du recueil d'ADN en vue d'une analyse génétique, différentes réflexions sont à mener pour préciser le contenu idéal du consentement, mais aussi le respect de son contenu dans l'utilisation du prélèvement (Annas G.L., Elias S. Generic consent for genetic screening. N. Engl. J. Med ; 1994, 330, n°22 : 1611-1613 / Lyttle J. Is informed consent possible in the rapid evolving world of DNA sampling ? Can. Med. Assoc. J., 1997, 156 (2) :257-258 / Weir R.F., Horton J.R. DNA banking and informed consent. Part 1 & 2. IRB, 1995, 17, N°4-6)

- 3 : Enfin, en cas de recueil d'un consentement dans les conditions les plus parfaites, c'est à dire respectant ces deux points, il convient d'évaluer si ce consentement protège bien les individus face à une technique (ici : stockage et analyse de l'ADN). Surtout si cette technique peut avoir des conséquences sur le long terme (l'ADN pouvant être théoriquement conservé de façon illimitée). Il convient donc de se demander si un consentement initial préserve de dérives pouvant survenir bien au delà du prélèvement.

5. l'état actuel de l'approche réglementaire et législative.

Nous résumons ici les procédures devant être appliquées lors de la création d'une banque d'ADN. Différents cas de figure se présentent selon que ce soit :

_ Un projet de recherche biomédicale.

Un projet de recherche biomédicale, selon la loi du 20 décembre 1988 (Loi Huriet n°88-1138), est soumis à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Il ne peut soumettre qu'un seul avis par projet. Le comité rend un avis consultatif sur les conditions de validité au regard de la protection des participants, leur information, ...les modalités de recueil de consentement....., la pertinence générale du projet.

Le promoteur transmet à l'autorité administrative compétente (agence du médicament ou direction générale de la santé) un document détaillant le projet accompagné de l'avis du comité consulté. Que l'avis soit favorable ou non, le ministre de la santé peut exercer son pouvoir de police pour interdire un projet qui lui paraîtrait dangereux.

Dans le cadre de la recherche biomédicale, la constitution de banque d'ADN peut-être intégrée au protocole visé par les CCPPRB, qui peut alors analyser les procédures d'information et de consentement des patients.

_ Un projet de recherche avec informatisation de données dans le domaine de la santé.

Un projet de recherche dans le domaine de la santé, donnant lieu à une informatisation de données, est soumis à l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et la mise en œuvre du traitement des données à l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).(Loi n° 94-548)

Le représentant juridique de l'organisme public ou privé qui met en œuvre le traitement doit saisir pour avis le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé ; ce comité national est rattaché au ministère de la Recherche et composé de personnes compétentes dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistique. Il dispose d'un mois pour donner un avis sur la méthodologie de la recherche et sur

l'utilisation des traitements informatique dans cette recherche, la valeur scientifique n'est donc pas intégrée dans l'évaluation comme il en avait été question dans les discussion préalables.

La mise en œuvre du traitement des données est ensuite soumise à l'autorisation de la CNIL. Le dossier doit comprendre l'avis rendu par le comité, les caractéristiques du traitement, sa finalité, les rapprochements, ou toute autre forme de mise en relation des informations, l'expédition d'informations nominatives entre la France et l'étranger, les dispositions prises pour assurer la sécurité des traitements et des informations, la garantie des secrets protégés par la loi ainsi que la justification de toute demande de dérogation à l'interdiction de conservation des données sous une forme nominative au-delà de la durée de la recherche (cette formule sous entend une durée déterminée des projets dans le temps, nous verrons par la suite, comment dans notre étude les banques d'ADN n'ont pas souvent été créées avec une durée d'existence définie).

La CNIL peut autoriser une dérogation à la nécessité de codage des données nominatives "si une particularité de la recherche l'exige". Les recherches dans le cadre de l'oncogénétique correspondent tout à fait à ce cas de figure, car il est nécessaire de pouvoir relier les membres de la famille les uns aux autres. On peut imaginer que cette dérogation risque fort d'être souvent sollicitée dans le domaine de la recherche clinique.

Cette commission dispose d'un pouvoir de décision (délai de deux mois) contrairement au CCPPRB et au comité consultatif sur le traitement de l'information, mais également d'un pouvoir de contrôle qui lui permet de prononcer un retrait temporaire ou définitif de l'autorisation délivrée si la mise en œuvre des données se fait en violation des conditions prévues par la loi.

On peut aujourd'hui admettre que la plupart des collections d'ADN, étant liées à une informatisation de données, doivent être en théorie soumises à l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information et à l'autorisation de la CNIL.

_ La déclaration préalable d'une collection d'échantillons biologiques humains.

Les études génétiques familiales, dans la mesure où elles nécessitent le recours à des prélèvements biologiques sur chacun des membres de la famille, entraînent la constitution de collections d'échantillons biologiques. Afin d'éviter un certain nombre de dérives constatées et de respecter la sécurité sanitaire, le secret médical, le recueil de consentement, les chercheurs devront désormais déclarer "à l'autorité administrative compétente le projet de la collection" (Loi n°96-452 du 28 mai 1996). Celle-ci s'assurera que les conditions de constitution, de conservation et d'exploitation de la collection présentent des garanties suffisantes pour assurer le bon usage, la sécurité et la confidentialité des données recueillies.

Elle peut s'opposer à la constitution de la collection, et, à tout moment suspendre le développement et interdire l'exploitation des collections ne remplissant pas les exigences fixées par la loi.

Il faut noter que le décret d'application de cette loi n'a toujours pas été mis en place et que nous attendons donc quelques précisions, particulièrement concernant l'autorité administrative compétente, à laquelle les banques devraient être déclarées.

Que les chercheurs doivent solliciter un avis ou une autorisation suivant l'une ou plusieurs de ces procédures, on a à faire à un système de régulation basé sur des organismes chargés de veiller à l'application de règles. Ces organismes doivent théoriquement assurer une fonction de protection individuelle et collective. Nous analyserons au cours de cette étude, la réalité des demandes d'avis réalisées par les différents laboratoires ? Nous nous poserons aussi la question de la pertinence d'existence de différentes instances de régulation qui parfois ont des rôles chevauchants. Il convient ainsi d'évaluer si les procédures actuelles sont effectives et pertinentes sur le terrain et permettent d'assurer dans les faits une réelle protection des individus. Cette pertinence des procédures sera à confronter avec d'autres modèles de régulation envisageables, tel l'établissement de bonnes pratiques médicales et de système d'évaluation des procédures au niveau de chaque service clinique ou de recherche visant à responsabiliser dans les faits les professionnels eux-mêmes.

C. Méthodologie

En pratique il convient de se demander si les principes écrits dans les textes sont évidents et effectifs dans les comportements sur le terrain en prenant en compte dans la relation médecin-malade l'appréciation globale de la personne dont est issue l'échantillon biologique et dont les caractéristiques génétiques peuvent être étudiées ?

Il convient donc d'analyser aujourd'hui la gestion et l'utilisation des banques d'ADN autour de la question suivante : Comment concilier, en pratique, la protection des personnes et la vie privée des patients avec les impératifs médicaux, scientifiques et de santé publique liés à l'utilisation de ces nouveaux marqueurs génétiques.

A partir d'une démarche assez novatrice, nous avons dans un premier temps voulu observer les pratiques sur le terrain, afin de mieux comprendre le fonctionnement et les utilisations d'une banque d'ADN. Nous avons choisi d'observer, de se faire expliquer les pratiques et les difficultés rencontrées par les professionnels directement impliqués dans ces pratiques. Pour réaliser cette étude, nous avons travaillé sur deux sites :

- un site impliquant un laboratoire de recherche fondamentale se situant à Paris ;
- un site impliquant un laboratoire en province axé sur de la recherche clinique.

A partir de ces observations, nous avons souhaité évaluer plus finement sur un plus grand nombre et sous un angle quantitatif et qualitatif la réalité des pratiques. Nous avons donc élaboré des questionnaires à l'attention d'une part des médecins responsables de la collecte d'ADN et d'autre part des patients faisant partie d'une étude génétique. L'objectif de cette approche est d'évaluer :

1. l'implication des professionnels en regard des enjeux éthiques et de leurs responsabilités.
2. les préoccupations des patients, personnes à part entière se présentant comme des « donneurs d'ADN ».

Ces deux objectifs d'évaluation doivent permettre d'appréhender dans la pratique la mise en jeu du concept de protection des personnes.

II. Résultats de l'observation des pratiques.

A. les différentes étapes du prélèvement au stockage des échantillons.

Quelque soit la banque étudiée, il est possible de définir les différentes phases de la transmission d'un prélèvement du patient au lieu de stockage et d'utilisation.

1. Le patient est sélectionné par un clinicien sur des critères définis par l'étude considérée en accord avec le médecin-chercheur.

Intervenants : médecin-clinicien et médecin-chercheur

2. Le médecin-clinicien doit alors théoriquement donner une information au patient sur le but de cette étude et les conditions d'utilisation de l'échantillon prélevé.

Intervenants : médecin-clinicien

3. Le patient doit alors signer un consentement avant le prélèvement.

Intervenants : médecin-clinicien, infirmières, secrétaire

4. Le prélèvement est effectué.

Intervenants : infirmières, médecin-clinicien,

5. L'échantillon et les informations concernant le donneur sont transmis au laboratoire en même temps ou de façon différée.

Intervenants : techniciens, secrétaire, garçon de salle

6. Le prélèvement est traité afin de pouvoir être stocké.

Intervenants : - techniciens

7. L'information et les résultats obtenus sont conservés dans le laboratoire

Intervenants : secrétaire, médecin-chercheur

8. Retour d'information au patient par l'intermédiaire du médecin-clinicien ou stockage des informations dans le laboratoire de recherche.

Intervenants : médecin-clinicien, secrétaire

9. Réutilisation des échantillons ou diffusion vers d'autres sites.

Intervenants : médecin-chercheur, secrétaire

Ce schéma des différentes étapes de traitement des échantillons permet de définir une chaîne de responsabilité, c'est à dire une succession de personnes impliquées dans les échanges des échantillons ou des informations concernant l'individu. Il est intéressant de noter qu'il n'existe pas d'unité de lieu de ces différents événements.

B. Les questions soulevées par l'analyse de ces pratiques :

1. Quelles informations le patient reçoit-il et surtout qu'en retient-il ? Il nous est apparu que les quelques patients rencontrés ne savaient pas grand chose des études, de ces implications, de ces possibles répercussions, de leurs droits. Il nous est donc apparu intéressant d'élargir cette étude à un plus vaste panel de patients, et de confronter l'information qu'ils ont reçue par les médecins avec ce qu'ils en retiennent. Ce sera l'objet de la deuxième partie de ce travail.
2. Quel est le rôle du consentement. Pourquoi existe-t-il une telle hétérogénéité dans son contenu ? Quel devrait être son contenu idéal ? Nous analyserons dans la suite de l'étude la façon dont le consentement est perçu par les médecins et les patients, et nous discuterons de son contenu, en particulier des termes employés et de leur signification.
3. Quels moyens pourraient être mis en œuvre pour permettre une meilleure information des différents intermédiaires de la chaîne de responsabilité (infirmières, techniciennes, secrétaires, médecins...) et éviter cette dilution des responsabilités qui a pu être constatée. Il est en effet évident que les infirmières par exemple se sentiraient plus impliquées et responsables, si elles recevaient une meilleure information. Serait-il alors souhaitable de réaliser une information collective au sein des services par exemple.
4. Le patient doit-il recevoir des résultats de l'étude, et dans quelles conditions ? Comment mettre en place ce type de pratique ? Nous avons pu constater l'absence de réelle réflexion mais aussi de moyen au sein des deux services pour y répondre.
5. Comment est géré au sein d'un même CHU, l'existence de multiples lieux de stockage ? Un même individu pouvant avoir des échantillons présents dans différents lieux sans en avoir forcément connaissance.
6. Quelles doivent être les mesures à prendre pour assurer la confidentialité sur les lieux de stockage ? Selon le degré de volonté ou de scepticisme face à la nécessité de respecter un certain anonymat, on constate différentes procédures de fonctionnement face à l'identification des tubes, à la gestion des informations au niveau informatique....
7. Pourquoi existe-t-il une différence de procédure entre les collections présentes dans les laboratoires de recherche fondamentale et dans les laboratoires de recherche clinique des hôpitaux. Ils semblent que les procédures permettant de contrôler l'existence et la multiplication des banques soient mal perçues et mal appliquées.

III. Implication des professionnels en regard des enjeux éthiques et de leurs responsabilités.

A. Méthodologie et présentation du questionnaire

Le questionnaire englobe des réponses à items OUI/NON ou ? (pour Je ne sais pas), des réponses à choix multiples, et des réponses ouvertes permettant de préciser certains modes de fonctionnement. Ces 21 questions ont été rassemblées à partir des problèmes soulevés par l'analyse des pratiques précédemment décrites (observation et entretiens semi-directif), d'une étude réalisée au Etats Unis en 1995 (Reilly P.R., Boshar M.F, Holtzman S.H. Ethical issues in genetic research : disclosure and informed consent. Nature genetics, 1997, 15 : 16-20), d'une autre au Canada en 1996 (Laberge C., Khandjian E., Corbin F., et coll. Génétique humaine au Québec. Qui fait quoi ? Réseau de médecine génétique appliquée au FRSQ, Faculté de droit de l'Université de Montreal, Québec, Canada 1997.). Ce questionnaire est destiné aux cliniciens et chercheurs de différents services hospitaliers de 2 CHU.

Différents items d'évaluation ont été retenus :

- A. Nous évaluons par des questions d'ordre générale, l'état actuel de la banque d'ADN dans chaque service concerné (existence, localisation, nature et nombre d'échantillons stockés, but de la collection, évolution future).
- B. Nous demandons si cette collection a été déclarée et si un avis a été sollicité.
- C. Les deux questions suivantes permettent de mieux appréhender certains modes de fonctionnement de la banque vis à vis de l'anonymat des patients (gestion de l'information le concernant et codage des échantillons.....).
- D. Enfin nous posons le problème des relations avec le patient ; et ceci à travers l'information qu'il reçoit, le consentement et son exploitation, ainsi que par le retour d'information.
- E. La fin du questionnaire concerne les règles de fonctionnement que se sont données ou non les responsables de la banque.

B. Résultats

Notre étude permet tout d'abord de constater que l'activité de stockage d'échantillons d'ADN est importante au sein des sites hospitaliers. En effet avec les 33 (55%) réponses obtenues, nous pouvons considérer qu'un tiers des services déclarent anonymement avoir une banque au sein d'un CHU. Avec les avancées de la recherche et les applications possibles qui en découlent dans l'étude des marqueurs génétiques, il semble raisonnable de prévoir un développement de cette activité. Notre étude n'a porté que sur des services hospitaliers, il ne faut pas perdre de vue que des banques d'ADN existent aussi en milieu universitaire et en entreprise (pharmaceutique, biotechnologique.....).

- Il apparaît de façon très nette, la large diversité des modes de stockage des échantillons et la part non nul du stockage sous forme de tissu. 70% des services possèdent plus d'une forme de stockage de leurs échantillons.
- 55% des services disent avoir déclaré la banque à une instance locale ou nationale. Parmi ces services, on ne trouve que des centres parisiens. Mais il convient de noter une grande hétérogénéité des lieux de « déclaration. Il y a donc très certainement confusion entre "déclarer l'existence d'une banque" auprès d'une structure de transparence et de vigilance et "demander un avis" auprès d'une instance.
- La majorité des services s'accordent à dire qu'il leur semble que les patients ont reçu l'information nécessaire à la compréhension de l'étude (75%), sur l'objectif du stockage (75%), qu'ils ont donné leur accord (85%) et signé un consentement (75%).
- Concernant le consentement écrit, il apparaît que les chefs de service (75%) sont d'accord pour faire signer un consentement avant de réaliser un stockage, par contre une fois l'échantillon stocké, il ne leur semble pas nécessaire de refaire signer un consentement à l'occasion d'une nouvelle étude (50%) avec nouvelle utilisation de l'ADN.
- Enfin il semble que l'utilité d'un règlement intérieur de la banque ou une règle de gestion de la collection n'est pas été envisagé par la plupart des services

C. Discussion

‡ L'étude réalisée permet de conforter la définition d'une banque d'ADN, donnée en introduction et utilisée par J. McEwen et P. Reilly (voir I. B.3) : une banque d'ADN est définie comme "le stockage d'échantillons individuels d'ADN sous quelque forme qu'il soit avec les identifications pour des recherches futures". En effet, mis à part la réponse d'un service d'anatomopathologie refusant de considérer des tissus comme des ressources possibles d'ADN, la nature des échantillons stockés par les autres services montre bien que tout élément du corps humain peut servir pour une analyse génétique. Une banque d'ADN peut donc être constituée de divers éléments (ADN extrait, sang, tissus, salive.....) et des fichiers permettant d'identifier ces échantillons.

‡ Nous avons pu constater une diversité de forme de stockage, mais aussi de lieux de stockage, d'utilisation, de quantité d'échantillons stockés....Ceci pose le problème de l'information à donner aux patients, et du respect de ce dernier. Notre étude n'a porté que sur deux CHU, or des résultats similaires avaient déjà été constatés lors de l'étude réalisée aux Etats-Unis par J. McEwen cité ci-dessus.

Il serait peut-être intéressant d'harmoniser les pratiques, de permettre des rapprochements entre les équipes, tout au moins pour que les procédures utilisées soient similaires (au niveau sanitaires, scientifiques et éthiques). Un groupe de réflexion de l'AP-HP/INSERM a proposé en 1996 (voir I.B.3) de regrouper au sein d'un même lieu géographique différentes collections. Il estimait qu'il existait une

confusion entre « l'expertise médicale du responsable de la collection ou du déposant et la capacité à stocker, transformer, gérer des échantillons humains. Ces deux compétences peuvent être dissociées et ne doivent pas être confondues. » La proposition donc de rassembler les collections au sein de structure d'envergure plus importante comme il peut exister au sein de l'IFREM en France, s'appuie sur des considérations éthiques, mais aussi techniques et financières. Or il ne faut pas perdre de vue que quelque soit la recherche, elle doit se réaliser dans le respect de l'intérêt du malade, de sa famille, de sa vie privée et de la collectivité. Il serait bon d'évaluer plus en profondeur les implications éthiques de telles propositions. Certains chercheurs pensent en effet que les collections isolées présentent comme avantage, par rapport à un regroupement dans une grande structure, d'être protégées par leur fondateur, qui ne l'utilisera que pour son domaine de recherche, en s'y consacrant pleinement et en y engageant sa propre responsabilité. Une réflexion pratique des professionnels sur ce débat apparaît nécessaire.

‡ Le texte réglementaire de déclaration des banques du 28/05/96 ne semblent pas bien connu, ni même compris (Loi n°96-452). Il faut constater que ce texte ne précise pas avec clarté à quelle instance administrative, il faut déclarer le projet d'une collection. Il fait référence à la CNIL, mais est-elle "l'autorité administration compétente" énoncée dans la loi, la plus à même d'assurer sur le terrain la transparence des pratiques, la sécurité de la garde, la confidentialité et les modalités de gestion et d'utilisation des prélèvements et des résultats qui en sont issus ? De plus le décret en Conseil d'état, qui devait fixer les conditions d'application n'est toujours pas connu. En pratique nos résultats montrent qu'il y a confusion entre "déclarer l'existence d'une banque" auprès d'une structure de transparence et de vigilance et "demander un avis" auprès d'une instance. Les professionnels n'ont pas les idées claires sur les rôles respectifs des différentes structures (CCPPRB, CNMBR, CNIL, AP-H P, INSERM, CNRS, IFREM et comité d'éthique...). Nous pouvons donc émettre un doute quant à l'efficacité des procédures actuelles, imprécises ou encore incomplètes dans leur mise en place, alors que la création des banques d'ADN est un phénomène largement répandu. Nous soulevons ici peut-être un problème lié à la multiplication des structures et des procédures sans articulation claire entre elles et sans information auprès des professionnels.

‡ La déclaration à la CNIL non réalisée de façon systématique pose le problème de la confidentialité des données et de leur gestion informatique. Nombreux sont les laboratoires qui ne possèdent pas de règles de fonctionnement pour la gestion des données, ainsi seul 35% des laboratoires possèdent un règlement intérieur. Il faudrait évaluer le nombre de personnes ayant accès à la banque et à ces fichiers, mais aussi évaluer les procédures informatiques permettant de conserver des données confidentielles. Dans le cas de multiplicité de lieux de stockage ou d'échange entre laboratoires, on pourra se demander comment sont gérés les principes de confidentialité des données. Une étude canadienne (Laberge C., Khandjian E., Corbin F., et coll., cf ci-dessus), avait obtenu un résultat équivalent de pourcentages de services échangeant des échantillons (61% pour 65% dans notre étude), mais 47% estimaient nécessaire de refaire signer un consentement et 63% échangeaient leurs échantillons de façon anonymes. Il serait intéressant pour la poursuite de l'étude de comprendre pourquoi il existe un tel décalage de raisonnement entre nos deux pays pour le rôle du consentement, et surtout d'évaluer les différences de procédures mises en place.

‡ Nos résultats montrent que l'information sur les objectifs du stockage de l'ADN, les lieux de stockage, et les modalités d'utilisation de l'ADN n'est pas toujours explicite. Par ailleurs la durée de conservation semble ne pas être un problème abordé par les directeurs de service, seuls 20% des laboratoires ont définis ce point pourtant fondamental. Pour ceux qui ont abordé cette question, la volonté de conserver les échantillons de façon illimitée reste la réponse la plus fréquente. La même question posée aux patients montre que 75% des patients n'ont pas d'avis sur cette question. On peut se demander si la conservation illimitée implique bien une réelle prise de conscience des enjeux de confidentialité et de responsabilité de ces pratiques à long terme. En cas de conservation quels sont les moyens mis en œuvre pour assurer la confidentialité des données vis à vis de la société et des autres membres de la famille ; comment est organisée la possibilité de diffuser ou non les informations génétiques utiles pour la prise en charge médicale des autres membres de la famille ; peut-on étendre le domaine d'étude consenti par le patient de son vivant ?

Le devenir des échantillons se pose aussi lors d'une restructuration du service, d'un changement de responsable....Doit-on détruire la collection ? Informer le patient des changements intervenus ? . Peu de service ont abordé cette question dans leur réflexion, or il n'est pas rare que le problème se pose, pouvant être à l'origine de conflit entre différents promoteurs de collections.

Il nous semble important que pour toutes collections soient définies un responsable, voire un comité responsable, qui prendrait les décisions importantes concernant le orientations de la recherche, le type de patients étudiés, les relations avec ces derniers, les chercheurs ayant accès à la banque.

IV. L'opinion des patients face à ces pratiques.

A. Méthodologie et objectifs

Notre étude doit permettre d'évaluer l'impact de l'information donnée ou non aux patients, mais aussi d'évaluer la nature de cette information (consentement, explication....), ainsi que leur connaissance de fond sur ce qu'est la génétique. La question se pose en effet de savoir si les patients reçoivent bien une information lors de leur don d'échantillon, mais surtout sont apte à la comprendre. Pour compléter le questionnaire, une analyse de l'opinion des patients concernant le devenir de leur don a été réalisé. Ceci afin d'évaluer leur avis face aux pratiques existantes.

L'étude a été réalisée sur le site provincial précédemment étudié à partir d'une population de 170 patients suivis dans le cadre d'un hôpital de jour. Ces patients ont été choisis parmi ceux faisant partie d'un protocole de recherche clinique et venus dans le service au cours du premier trimestre 1998. Ils ont donc déjà de l'ADN stocké depuis l'année précédente et devraient avoir reçu l'information nécessaire à la compréhension de l'étude.

La méthode choisie pour le questionnaire englobe des réponses à items OUI/NON ou ? (pour Je ne sais pas) et des réponses ouvertes permettant d'apprécier la compréhension des patients.

Le questionnaire a été élaboré après l'étude sur le terrain ayant soulevée certains points cruciaux d'incompréhension des patients. Il a été complété avec les membres du laboratoire d'éthique et du service clinique.

Les questions sont présentées aux patients dans un ordre tiré au hasard pour éviter qu'elles ne s'influencent entre elles. Et l'exploitation des résultats se fera selon les trois grandes thématiques du questionnaire :

- A. L'évaluation des connaissances scientifiques du patient par les termes "étude" ou "analyse génétique" et "ADN".
- B. L'évaluation de la perception de l'information donnée au patient lors de l'étude le concernant et en particulier sur les aspects du stockage.
- C. L'avis du patient face à certaines questions plus spécifiques concernant le consentement et l'information qui lui est offerte.

B. Les résultats

Les résultats de cette enquête sont très nets : les 51 patients (30%) ne savent pas qu'ils font partie d'une recherche à visée épidémiologique. Aucun ne se souvient avoir signé un consentement. Mais leur ignorance est encore plus grande puisque seul 20% savent ce qu'est une analyse génétique et 16% le rôle de l'ADN dans nos cellules. Comment dès lors s'appuyer sur le principe de compétence des patients et sur la légitimité de leur consentement pour affirmer qu'est respecter leur autonomie, leur dignité et leur liberté. Le patient peut-il dans ces conditions connaître les risques et les intérêts d'une analyse génétique et donc de pouvoir prendre des décisions s'y rapportant ?

IL est par contre troublant de constater que malgré ces réponses, 61% des patients voudraient être informés des résultats les concernant. La majorité (61%) regretterait que leur ADN ait été stocké ou des études génétiques réalisées sans leur consentement

C. Discussion

Cette méconnaissance montre à la fois des lacunes dans l'information transmise lors d'un prélèvement d'ADN, mais aussi des lacunes de connaissance de la population en générale. Les professionnels de santé doivent donc au delà des règlements et des lois qui leur sont appliqués s'interroger sur les moyens pédagogiques (modalité et support d'information qu'ils mettent en œuvre auprès de leurs patients). La difficulté à offrir une information accessible au malade est souvent soulignée dans la littérature (Lehn P. Abords éthiques de la génétique clinique. Press. Med., 1994, 23 :274-276). Les professionnels doivent donc entreprendre un réinvestissement dans ce champ d'éducation à la santé pour permettre une réelle acceptation des pratiques de recherche. Parfois trop souvent abordée par les média sous un angle trop spécifique ou spectaculaire (étude en criminologie,

recherche de paternité...), la question d'utilisation de l'outil génétique paraît lointaine pour les citoyens. Pourtant dans les faits et dès aujourd'hui, elle peut faire partie de leur prise en charge médicale et avoir des implications directes dans leur vie.

Il faudrait également approfondir les méthodes mises en jeu pour éduquer la population à la fois dans le monde de l'éducation des jeunes que dans celui des adultes.

« Une information pédagogique dispensée dès l'enseignement secondaire dans le cadre de l'enseignement de la biologie et de la philosophie devrait permettre de réduire les risques de discrimination et de stigmatisation liés à la connaissance des caractéristiques génétiques. » Avis n°45 du CCNE

Il faudrait aussi réfléchir aux moyens à mettre en œuvre, au sein du milieu médical, pour faire comprendre simplement à un patient les implications d'une étude génétique sur son ADN. Nous avons pu constater que certains cliniciens (en particulier les généticiens) débordaient d'imagination pédagogique, mais le manque de temps et de moyens limitent la mise en application de tels projets.

V. Discussion générale.

A. Des pratiques pouvant mettre en jeu l'autonomie, l'intégrité et la dignité de l'être humain.

A travers cette étude nous avons pu constater qu'un certain nombre de valeurs éthiques pouvaient être remises en cause dans la pratique quotidienne au sein des banques d'ADN. Nous pouvons soulever trois points en interrelation, qui nous semblent sensibles dans le cadre des pratiques en cours dans les laboratoires :

- la confidentialité : Chacun des intermédiaires de la chaîne de responsabilité portent, de manière inconsciente parfois, une part de responsabilité face à la protection de l'intimité du patient. La diversité des lieux de stockage, la quantité d'information échangée, l'absence de procédures de confidentialité évaluées sont autant de brèches et de risques pour une intrusion de tiers dans une information médicale personnelle, dont les conséquences sur les individus sont encore non évaluées.
- l'information : Il nous est apparu que l'information donnée au patient préalablement au prélèvement ou que les connaissances scientifiques de la population générale étaient insuffisantes.
- le consentement éclairé : Le concept de consentement éclairé fait partie des critères de validité du contrat de soins et de recherche. Ce point est rappelé par la déontologie et l'ensemble des textes de lois régulant la pratique médicale. Pourtant nos résultats illustrent ses limites particulièrement dès lors que l'information qui doit le précéder n'est pas accessible aux patients. Or le consentement n'affranchit pas le médecin de ses responsabilités. Il faut tenter d'échapper à la dérive d'un consentement qui ne serait que juridique et qui risquerait de déborder sur une véritable médecine de contentieux envahit par le droit. Les médecins et les scientifiques ont alors à repenser leur responsabilité au sens moral du terme, en intégrant à la relation médecin/malade le principe de dignité. La dignité s'entend comme le respect absolu et premier de la personne humaine et de l'humanité fondamentale que possède tout homme intrinsèquement. La dignité s'entend comme le respect absolu et premier de la personne humaine et de l'humanité fondamentale que possède tout homme intrinsèquement. L'application de ce principe de dignité permet d'ancrer dans ces pratiques, le fait que tout homme doit être protégé malgré ce qu'il pourrait consentir. Le consentement peut alors se concevoir comme un moyen de protection de l'individu, mais non l'unique, le principe de défense de la dignité lui étant supérieur.

B. Les questions soulevées par cette évaluation et des propositions de changement.

1. Faut-il légiférer

Nous avons observé une grande diversité d'attitude concernant les avis ou les déclarations de banques d'ADN. Ceci est entretenue par l'imprécision des textes réglementaires en la matière et par l'absence de réflexion et de prise de position commune des professionnels. Il n'est pas remis en question l'importance de réglementation par des articles de lois. Mais il semble important de la rendre claire et pertinente, par une meilleure évaluation sur le terrain des besoins et surtout une simplification des procédures. La législation permet de donner un cadre d'action, de contrôler les pratiques, mais elle ne pourrait réguler finement les différentes pratiques émergentes. Celles-ci trop récentes ne permettent pas d'avoir le recul nécessaire pour créer des lois appropriées et efficaces sur le terrain.

2. Besoin d'intégrer les principes éthiques aux bonnes pratiques médicales

L'ensemble de ces résultats pourraient faire l'objet, de la part des professionnels, de l'établissement de règles de fonctionnement interne à chaque structure qui pourraient par la suite faire l'objet d'évaluation. Ces évaluations auraient pour but d'analyser la pertinence de ces règles appliquées au quotidien et de les faire évoluer dans un souci de pertinence et de vigilance.

La régulation de l'utilisation de l'outil génétique et de la constitution des banques d'ADN repose, donc, sur une prise de conscience et sur la responsabilité individuelle de chaque promoteur et investigateur (médecins et scientifiques).

Les médecins sont donc de fait, garants du respect de l'intégrité de chaque patient. Leur responsabilité est alors d'aménager les pratiques dans le respect de la dignité et de la volonté des patients.

La multiplicité des lieux de garde rend par ailleurs difficile l'évaluation et la gestion de la garde d'ADN. Les structures de soins et de recherches sont ici interpellées dans les moyens qu'elles mettent en oeuvre pour parfaire la qualité de l'information et du dialogue avec les patients face à de nombreuses carences en regard de principes éthiques pourtant souvent mis en avant. Ces constats doivent être source de réflexion pour les praticiens s'ils veulent que leurs pratiques se fondent sur une réelle acceptation sociale à l'abri de toute dérive.

Leur prise de responsabilité rejoint l'obligation morale proposée par Levinas de nous situer par rapport à une exigence permanente vis à vis d'autrui, exigence non pas uniquement d'un instant mais tournée vers un futur même lointain, c'est à dire qui prend en compte les conséquences de nos actes à long terme.

Dans cette optique, l'évaluation critique n'est pas une entorse à la recherche, elle est une valeur de la connaissance.