

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

SANDRINE de MONTGOLFIER

Synthèse

I. Introduction

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.

La deuxième est la modification de la génétique clinique. Au conseil génétique traditionnellement rétrospectif et basé sur un diagnostic, la médecine génétique ajoute un conseil qui pronostique les prédispositions génétiques à développer telle ou telle maladie.

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. Toutes ces nouvelles techniques d'analyse nécessitent la plupart du temps la création de lieu de conservation des échantillons biologiques analysés. 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. La médecine doit donc être garante : du respect des individus et de leur intimité individuelle ou familiale et 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 socioculturels (1)

A. 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,
- 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" (2)

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. "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." (3)

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 (4). 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. Le flou persiste quant à savoir à partir de quand, de combien d'échantillons et pour quelles structures, on parle de l'une ou de l'autre. 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 (5) 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 dans le 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 dont 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 médicale pour des raisons sociales, politiques, professionnelles, ou économiques. 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.(6). Il semble d

onc 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. 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. 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 (7-8), 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 assurée.

‡ Le consentement :

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 (9). 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 (10). 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 : différentes réflexions sont à mener pour préciser le contenu idéal du consentement, mais aussi le respect de son contenu dans l'utilisation du prélèvement (11-13)

- 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), pouvant avoir des conséquences sur le long terme. 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 (14), 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).(9). Le représentant juridique de l'organisme public ou privé qui met en œuvre le traitement doit saisir pour avis le comité consultatif qui 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. 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". 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 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" (15). 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 quel

ques 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. 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.

B. Méthodologie

En pratique il convient de se demander si les principes écrits dans les textes sont évidents et effectifs dans les comportements des professionnels 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 ? 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 et 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 ". On peut noter que cette évaluation de la dimension compréhensive des patients n'a jamais encore été réalisée dans le domaine de la génétique et du stockage des échantillons.

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.
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.
3. Le patient doit alors signer un consentement avant le prélèvement.
4. Le prélèvement est effectué.
5. L'échantillon et les informations concernant le donneur sont transmis au laboratoire en même temps ou de façon différée.
6. Le prélèvement est traité afin de pouvoir être stocké.
7. L'information et les résultats obtenus sont conservés dans le laboratoire
8. Retour d'information au patient par l'intermédiaire du médecin-clinicien et/ou stockage des informations dans le laboratoire de recherche.
9. Réutilisation des échantillons et/ou diffusion vers d'autres sites.

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.

2. Quel est le rôle du consentement. Pourquoi existe-t-il une telle hétérogénéité dans son contenu ? Quel devrait être son contenu idéal ?.
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 la dilution des responsabilités constatée.
4. Le patient doit-il recevoir des résultats de l'étude, et dans quelles conditions ? Comment mettre en place ce type de pratique ?
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

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 (16), d'une autre au Canada en 1996 (17). Ce questionnaire est chefs de service 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 que plus d'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.
- 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 ne soit pas envisagé par les 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 (5) : 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 un chef de 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. 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 (19) de regrouper au sein d'un même lieu géographique différentes collections. 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. 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.

‡ Le texte réglementaire de déclaration des banques du 28/05/96 ne semblent pas bien connu, ni même compris (15). Il faut constater que ce texte ne précise pas avec clarté à quelle instance administrative, il faut déclarer le projet d'une collection. Il serait sous-entendu que ce serait 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 ? 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. 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.

‡ 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 en témoignant majoritairement une volonté de conserver les échantillons de façon illimitée reste la réponse la plus fréquente. Quels sont les moyens alors 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 ?

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. 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 ayant répondu au questionnaire (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 respecté leur autonomie, leur dignité et leur liberté. 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 (18). 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 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 :

- 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

- l'information donnée au patient préalablement au prélèvement ou les connaissances scientifiques de la population générale étaient insuffisantes.

- 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. 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. 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 déclaration 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.

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

Bibliographie

1. 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
2. Clayton E.W., Steinberg K.K., et coll. Informed consent for generic research on stored tissue samples. JAMA, 1995, 274, n°22 : 1786-1792
3. 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
4. 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 Fe. 1996
5. Mc. Ewen, Reilly. A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking. Am. J. Hum. Genet., 1995; 56: 1477-1486
6. Masood E. Gene tests : who benefits from risk? Nature, 1 février 1996, 379
7. France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n° 94-548 du 1 juill. 1994 relative aux traitements des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n°78-17 du 6 jan. 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés. JO Lois et décrets 1994, 2 juill. 1994, 9559-9560.
8. France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-653 du 29 juill. 1994 relative au respect du corps humain, titre II de l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques. JO lois et décrets 1994, 30 juill. 1994, 11056-11059.
9. Wolf M., Gaillard L., Hervé C. Consentement : quelle est la question ? Presse Med., 1997, 36 :1725-1729
10. Annas G.L., Elias S. Generic consent for genetic screening. N. Engl. J. Med ; 1994, 330, n°22 : 1611-1613
11. Lyttle J. Is informed consent possible in the rapid evolving world of DNA sampling ? Can. Med. Assoc. J., 1997, 156 (2) :257-258
12. Weir R.F., Horton J.R. DNA banking and informed consent. Part 1 & 2. IRB, 1995, 17, N°4-6)
13. France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi Huriet n°88-1138 du 20 déc. 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et
14. France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-630 du 25 juill. 1994, relatif à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. JO lois et décrets 1994, 26 juill. 1994, 10747-10749.
15. Reilly P.R., Boshart M.F, Holtzman S.H. Ethical issues in genetic research : disclosure and informed consent. Nature genetics, 1997, 15 : 16-20
16. 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 Montréal, Québec, Canada 1997
17. Lehn P. Abords éthiques de la génétique clinique. Press. Med., 1994, 23 :274-276