

Université René Descartes - Paris V

Faculté de médecine Necker – Enfants Malades

Laboratoire d'éthique médicale, de droit à la santé et de santé publique du

Professeur Christian Hervé

Mémoire de Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Ethique, Déontologie et Responsabilité Médicale

Tests génétiques et relation médecin-patient

Présenté par

Jean-Emmanuel Bibault

Etudiant en PCEM 2

Directeurs de mémoire :

Docteur Grégoire Moutel & Professeur Pierre Laurent-Puig

2004

Remerciements :

- Le Docteur Grégoire Moutel pour m'avoir suggéré ce sujet et m'avoir aidé tout au long de l'année,
- Le Professeur Pierre Laurent-Puig pour le temps qu'il a m'a consacré et pour m'avoir permis d'assister à une de ses consultations,
- Le Professeur Josué Feingold pour l'entretien qu'il a bien voulu m'accorder,
- Ingrid Callies pour ses conseils éclairés sur la législation en vigueur et son travail de relecture et de correction,
- Ma mère et Ingrid Fumagalli pour leur relecture et leur correction,
- Mon frère et Frédéric,
- Mon père.

Sommaire

<u>I – Problématique</u>	p.3
<i>A – Historique de la génétique médicale</i>	p.3
<i>B – Les tests génétiques</i>	p.5
<i>C – La protection de la personne</i>	p.6
<u>II – Méthodologie</u>	p.7
<u>III – Résultats</u>	p.8
<i>A – Entretiens</i>	p.8
1 – Professeur Pierre Laurent-Puig	p.8
2 – Professeur Josué Feingold	p.10
<i>B – Consultation d’oncogénétique du Professeur Laurent-Puig</i>	p.13
<u>IV – Discussion</u>	p.15
<i>A – Les textes de lois</i>	p.15
1 – Le cadre des tests génétiques (droit européen et interne)	p.15
<i>α – Le droit européen</i>	p.15
<i>β – Le droit interne</i>	p.16
2 – Le consentement aux tests génétiques	p.17
3 – Les conditions de réalisation des examens génétiques	p.18
4 – Le retour de l’information	p.19
5 – La confidentialité et le dossier médical	p.20
<i>B – Les textes de références éthiques et médicaux</i>	p.22
1 – L’information et le consentement	p.23
2 – La communication des résultats	p.25
3 – La confidentialité	p.26
<u>V – Conclusion</u>	p.28
<u>VI – Bibliographie</u>	p.29

I – Problématique

La médecine subit actuellement des changements radicaux, notamment à travers l'émergence de la génétique dans la pratique quotidienne. Nous allons d'abord rapidement retracer l'histoire de la génétique médicale, puis nous tenterons de définir clairement le test génétique avant d'exposer la problématique du sujet.

A – Historique de la génétique médicale

L'acquisition des connaissances s'est faite de plus en plus rapidement depuis le début du XX^{ème} siècle : les lois de Mendel sur la ségrégation de caractères simples, ont ainsi été redécouvertes par De Vries, Correns et Tshermak en 1900, alors même qu'on ne connaissait ni la structure ni le mode de fonctionnement de l'ADN. Les gènes étaient alors uniquement définis par le fait qu'ils se transmettent de génération en génération.

Il faut attendre Morgan et ses collaborateurs pour trouver le support de l'hérédité : le chromosome. Ils dressent la carte génétique de la drosophile (*Drosophila melanogaster*). Hardy et Weinberg, en 1908, décrivent les lois de la génétique des populations. Fisher, lui, montre dès 1918 qu'un caractère quantitatif n'est pas déterminé par un seul gène, mais par une série.

Batteson, quant à lui, définit les différents modes d'hérédité. Garrod étudie l'alcaptonurie et émet l'hypothèse que certaines maladies héréditaires sont dues à des erreurs innées du métabolisme.

Landsteiner, puis plus tard Bernstein définissent le premier polymorphisme humain, le groupe ABO.

Dès 1940 les études se portent sur la structure et la fonction des gènes. Beadle et Tatum rapprochent la synthèse d'une enzyme à l'existence d'un gène. En 1944, Avery, McCleod et McCarthy montre que l'acide désoxyribonucléique constitue le matériel génétique.

En 1957, Ingram associe la drépanocytose à une mutation de la molécule d'ADN codant pour la chaîne β globine et donne ainsi naissance à la pathologie moléculaire. En 1953, Watson et Crick décrivent pour la première fois la structure de l'ADN, permettant d'expliquer les mécanismes de la duplication et de la transmission du matériel génétique selon un modèle semi-conservatif.

De 1955 à 1968, le code génétique est décrypté et le mécanisme d'expression des gènes est expliqué (Jacob, Monod, Benzer). Tjio et Levan montrent qu'il existe 46 chromosomes humains.

Dès les années 1970, les méthodes de génie génétique permettent une accélération dans l'acquisition des connaissances. Le séquençage du génome ne tarde pas à être réalisé. Les procédures s'automatisent et l'analyse des données est accélérée par l'émergence de la bio-informatique.

On définit aujourd'hui quatre catégories de maladies génétiques :

- les maladies par aberrations chromosomiques, dont on attribue la cause à une anomalie du nombre ou de la structure des chromosomes,
- les maladies monogéniques, dont le mode de transmission est mendélien. Un seul gène délétère (homozygote ou hétérozygote) est à l'origine de la maladie,
- les maladies mitochondriales, dues à une mutation dans l'ADN mitochondrial,

- les maladies multifactorielles, pour lesquelles les gènes mais aussi les facteurs environnementaux et les comportements à risque entrent en jeu, comme par exemple les cancers.

C'est à cette dernière catégorie que nous nous intéresserons plus particulièrement dans ce mémoire.

Le premier gène de prédisposition héréditaire au cancer fut découvert en 1986, donnant ainsi naissance à l'oncogénétique qui permet une meilleure prévention de cette maladie. Elle reste cependant encore marginale : ainsi, par exemple, seul 7 à 10% des cancers du sein sont concernés. Elle n'est de plus pas applicable au dépistage d'une population entière.

B – Les tests génétiques

Les tests génétiques sont au centre de la consultation d'oncogénétique. Le médecin peut désormais s'appuyer dessus pour dépister la maladie et n'a plus à se contenter de l'interrogatoire et des antécédents familiaux du patient.

Le mot test est un anglicisme, venant du latin *testis* (témoin) il signifie épreuve. Il n'existe aujourd'hui pas de définition exacte du test génétique. On peut cependant s'accorder sur un sens large désignant l'ensemble des méthodes et procédés qui visent à recueillir et à interpréter des informations génétiques. Ce flou explique peut-être le fait que le terme en lui-même n'apparaît pas dans la loi.

On peut classer les tests en deux catégories :

- D'une part les examens aboutissant à l'identification d'une personne,
- et d'autre part ceux qui déterminent la condition génétique de la personne qui s'y est soumise.

C'est à cette dernière catégorie que nous nous intéresserons. Ces tests peuvent être réalisés à des fins thérapeutiques ou de recherche. Dans le domaine de l'oncogénétique, ces deux démarches sont très liées, comme nous le verrons plus loin.

Enfin, les tests utilisés en oncogénétique sont des tests prédictifs : si le test se révèle positif, le risque d'être malade est augmenté sans être à un niveau élevé. Si le test s'avère négatif, le risque est diminué (mais pas annulé). Il s'agit de tests de susceptibilité et non de certitude (contrairement aux maladies héréditaires dont la mutation a été identifiée).

C – La protection de la personne

Les tests génétiques peuvent se révéler très stigmatisants pour la personne qui s'y prête, comme pour sa famille.

Ils induisent donc des changements importants dans la relation médecin-patient : l'information et le consentement du patient, le retour des résultats, la tenue du dossier médical sont autant de questions fondamentales. Le médecin devra respecter dans ce contexte son devoir de *primum non nocere*, comme le rappelle le CCNE dans son avis du 30 octobre 1995.

Comment informer le patient de la nature et des implications des tests génétiques ? Quelle est la valeur du consentement recueilli pour ces tests ? Comment se passe la communication des résultats au patient ?

Comment tenir le dossier médical, notamment dans le contexte posé de libre accès par la loi du 4 Mars 2002 sur les droits du patient ?

Comment faire pour que le patient en acceptant de se soumettre à ces tests ne s'expose pas lui-même à des difficultés ?

Jusqu'où assurer la confidentialité d'un résultat génétique lorsque la famille entre en compte et peut bénéficier de ce résultat ?

II – Méthodologie

Afin de répondre à ces questions nous exposerons d'abord quelles sont les pratiques quotidiennes de deux praticiens :

- d'une part le Professeur Laurent-Puig, responsable de la consultation d'oncogénétique à l'Hôpital Européen Georges Pompidou,
- d'autre part le Professeur Feingold, ancien directeur de recherche à l'unité 393 INSERM de l'Hôpital Necker Enfants Malades,

Les entretiens se sont déroulés de façon semi-directive à l'aide de questions ouvertes sur les pratiques et les difficultés rencontrées dans le cadre de la prescription, de l'analyse et de l'utilisation de tests génétiques.

Les questions adressées au Professeur Laurent-Puig portaient sur l'utilisation thérapeutique, à des fins préventives, des tests génétiques. Il m'a également permis d'assister à une de ses consultations.

Le Professeur Feingold m'a exposé les problèmes qui peuvent apparaître dans le cadre de la publication et de l'utilisation des résultats de recherches utilisant des tests génétiques.

Après cette phase d'observation, nous confronterons les pratiques avec les textes de références actuels, d'une part légaux et d'autre part éthiques et médicaux. Nous discuterons des tensions et contradictions

Enfin, dans une dernière partie, nous proposerons des solutions éventuelles aux problèmes posés.

III – Résultats

A – Entretiens

1 – Professeur Laurent-Puig

Les tests proposés aux patients concernent leur prédisposition génétique éventuelle à des cancers du côlon ou du sein. La consultation d'oncogénétique s'adresse à la famille de patients eux-mêmes atteints de cancers.

On cherche à identifier une mutation génétique responsable de la survenue du cancer chez ces patients, on pourra ensuite dépister cette mutation chez des membres de sa famille, asymptomatiques pour la plupart. Si le test est positif un suivi rigoureux sera proposé aux membres prédisposés. Dans ce cadre, la confidentialité intra-familiale est très difficile à respecter.

Les patients sont informés sur les implications de ces différents tests (assurance, employeur, ...) afin qu'ils ne se mettent pas eux-mêmes dans des situations difficiles.

Concernant les mineurs qui viennent accompagnés de leurs parents, il est préférable de s'assurer au préalable de leur propre consentement.

Pour pouvoir procéder aux tests génétiques, il est nécessaire de faire signer un consentement. Il est stipulé que les résultats des tests génétiques ne seront connus que du médecin qui a commandé les tests, c'est-à-dire ici le Professeur Laurent-Puig.

Le Professeur Laurent-Puig assure cette confidentialité en mettant les résultats de ces examens dans un dossier « parallèle » conservé dans une armoire fermée à clé dans le secrétariat. Il considérait en effet que l'examen n'avait pas à être dans le dossier médical général (dans le souci de confidentialité imposé par la loi).

Si le médecin traitant du patient réclame les résultats de ces examens, le Professeur Laurent-Puig ne le fera qu'après s'être assuré de l'accord du malade en lui demandant un accord écrit.

Cependant, depuis la loi du 4 Mars 2002 qui ouvre le dossier au patient et qui définit le dossier médical partagé entre toute une équipe médicale, la confidentialité de ces examens génétiques est remise en cause.

Le Professeur Laurent-Puig se pose la question de remettre ces examens dans le dossier médical normal du patient. Le problème est que ces résultats seraient alors accessibles à tous les services de l'hôpital qui pourraient recevoir le patient à plus ou moins long terme, ce qui ouvre la voie à d'éventuelles fuites. On pourrait imaginer une aide-soignante qui récupérerait ces résultats pour une amie de la famille, ...

2 – Professeur Josué Feingold

Le Professeur Feingold a d'abord exposé les prérequis aux tests génétiques dans le cadre de la pratique médicale et d'un sujet malade :

- Le médecin prescripteur doit expliquer au malade la nature du test, sa signification, ...
- Le consentement doit être obtenu,
- Le résultat doit être rendu oralement par le médecin prescripteur au patient.

Dans ce sens, la loi est beaucoup plus contraignante pour les examens génétiques que pour les autres tests.

Il est à noter qu'une condition supplémentaire doit être remplie dans le cas d'un sujet sain : la consultation d'oncogénétique doit en effet être intégrée dans une équipe pluridisciplinaire.

Dans le cadre de la recherche :

Les conditions du test dépendent de la maladie, au cas par cas. Si les résultats d'une recherche peuvent être utiles au sujet, que faut-il faire ? Au-delà des résultats globaux d'une étude qui doivent être maintenant de toute façon communiqués, cette question reste posée.

On distinguera alors les maladies mendéliennes des maladies multi-factorielles : dans le cas d'une maladie mono-factorielle, il est souvent préférable par exemple que les résultats soient communiqués au sujet.

A la suite de problèmes rencontrés dans le cadre d'études concernant la maladie de Huntington, des familles de malades s'étant reconnues dans les articles publiés, on a décidé de modifier les arbres généalogiques pour les rendre plus anonymes sans que cela puisse nuire à leur analyse.

Le Professeur Feingold a ensuite précisé les modalités d'accès au dossier médical : Le patient ne doit avoir accès qu'aux informations le concernant directement et pas à celles de sa famille. Ainsi, théoriquement, le dossier génétique ne lui est pas accessible puisqu'il comporte toutes les données liées à la famille qu'il n'a pas à connaître.

Le dossier du patient doit donc être expurgé de toute information familiale. Cela complique énormément la tenue du dossier avec d'un côté le dossier personnel et de l'autre le dossier familial. Il s'agit d'un problème non résolu auquel le législateur n'a pas apporté de réponse.

Toutes les informations familiales sont interdites au patient, il s'agira donc de rester le plus possible vague dans le dossier : on préférera donc par exemple la mention « est venu consulter car il existe d'autres cas dans la famille », sans préciser de qui il s'agit. De même l'arbre généalogique ne doit pas être montré.

D'autre part, depuis la loi, peu de personnes ont demandé leur propre dossier, puisque le dialogue et l'information tiennent une place très importante dans la relation médecin-patient dans le contexte des tests génétiques. Il s'agit donc, selon le Professeur Feingold, plus d'un problème théorique que pratique.

Un autre aspect de la question de la confidentialité dans la médecine génétique concerne la communication inter-services des résultats : le médecin prescripteur doit demander alors l'autorisation au patient pour transmettre un dossier. Il s'agit de la loi, mais dans la pratique, les choses se produisent le plus souvent différemment :

- *Exemple 1* : Un patient vient consulter à Paris pour savoir s'il est porteur d'une mutation impliquée dans un cancer du côlon. Il sait qu'il a des antécédents familiaux. Son cousin, atteint d'un cancer, a ainsi subi des tests à Marseille. Ces tests étant difficiles

à réaliser, il serait plus simple pour le service de Paris de connaître la mutation identifiée chez le cousin atteint du cancer lors des tests réalisés à Marseille.

Le problème qui se pose alors est : le service de Paris peut-il avoir accès aux informations liées au cousin ? Certains services font signer au sujet une autorisation de faire parvenir les résultats d'examens à d'autres services de façon anonyme. En effet, sans cette communication d'informations, les coûts et le temps des examens sont démultipliés. Il s'agit de pratiques à la limite de la légalité, non prévues par la loi.

- *Exemple 2* : Dans le cadre d'un dépistage à la naissance de la mucoviscidose, on découvre cette mutation chez un nouveau-né. La famille est alors alertée. Souvent, des femmes enceintes apparentées au malade viennent consulter pour savoir si l'enfant qu'elles portent sera atteint. Il s'agit alors d'une urgence génétique. Les services de génétiques moléculaires communiquent entre eux et donnent les résultats des mutations par téléphone. On contourne la loi, mais il s'agit du seul moyen de répondre à cette urgence.

Enfin le Professeur Feingold a insisté sur l'importance de la protection de la personne et les moyens à déployer pour l'assurer :

Il existe différents « niveaux » de confidentialité, selon la gravité de la maladie. On distinguera donc :

- Les maladies dominantes curables, telles l'hypercholestérolémie familiale, qui peuvent être traitées par un régime particulier et une surveillance,
- Les cancers du côlon : on ne préconise plus une colectomie totale préventive, mais plutôt des coloscopies régulières,
- Les cancers du sein héréditaires : on ne dispose pas pour l'instant d'une surveillance aussi bonne. Les résultats des mammographies chez la femme jeune ne sont pas très bons, on est encore en train de mettre au point une IRM pour la

surveillance des seins, ce qui fait que certaines femmes préfèrent une mammectomie bilatérale.

- La maladie de Huntington, où on ne peut encore rien faire.

On comprend donc que selon ces différents cas, la diffusion des informations par le sujet atteint n'aura pas la même qualité.

La confidentialité est d'autant plus importante lorsque la maladie est dominante. Les sujets sont très sensibles aux problèmes liés aux assurances et à l'emploi.

B – Consultation d'oncogénétique du Professeur Laurent-Puig

Avant de réaliser un test génétique, le Professeur Laurent-Puig procède à un interrogatoire complet sur les antécédents familiaux des patients. Il dresse ainsi un arbre généalogique où figurent les cancers éventuels des membres de la famille du patient. Les patients viennent souvent avec beaucoup de documents relatifs à leur santé et à leur famille. A l'opposé, il arrive également que certains patients ignorent presque tout de leur famille. La tâche du généticien est alors très complexe.

A partir des informations collectées, le Professeur Laurent-Puig estime s'il y a assez d'indices évoquant une prédisposition génétique au cancer. Les informations permettent également de déterminer si un test est effectivement possible, puisqu'il faut en effet au moins un membre de la famille atteint et vivant pour faire les prélèvements.

Les tests sont réalisés à partir des tumeurs ou des polypes extraits des patients atteints de la famille et par simple prise de sang sur les patients sains.

Les délais sont d'un mois pour les tests les plus simples à un an pour les plus complexes (un seul centre en France les réalisant). Il s'agit d'un facteur important pour certains patients vivant dans l'anxiété de l'annonce d'une prédisposition au cancer.

Les résultats sont communiqués uniquement au patient lui-même. Même si certains patients réclament fermement les résultats d'un membre de leur famille, ils ne leur seront pas donnés.

Les moyens de prévention sont proposés en fonction des résultats obtenus : ils sont principalement orientés vers la coloscopie car elle permet une guérison dans presque tous les cancers du côlon, puisque dès qu'un polype est repéré il peut être enlevé, avant même l'apparition de la pathologie proprement dite.

Nous avons pu observer des difficultés dans la compréhension des limites des tests par quelques patients, cependant, la compréhension globale est très bonne. Les patients espèrent beaucoup des tests et semblent désireux pour la plupart de prendre pleinement en main leur santé.

Dans ce sens, il existe chez les patients un important désir d'informations. Certains ont clairement exprimé leur satisfaction devant la bonne information donnée. De même, l'accès libre au dossier constitue selon eux une évolution majeure de la relation médecin-patient, même s'ils avouent eux-mêmes ne pas pouvoir pleinement le comprendre et qu'ils préfèrent donc faire appel à un médecin dans ce but.

Les patients ont souhaité obtenir des informations pour leur enfants (ou futurs enfants) concernant les implications des tests génétiques, demandant quels sont les éventuelles mesures à prendre pour eux.

Aucun patient n'a soulevé le problème de la confidentialité intrafamiliale. Il semble même y avoir une bonne coopération à l'intérieur des familles pour réunir le maximum d'informations permettant de poser un diagnostic.

IV – Discussion

Il s'agit maintenant de mettre en rapport ces pratiques avec les normes et recommandations et les textes de références médicaux et éthiques, afin de souligner d'éventuelles tensions.

A – Les normes et recommandations

1 – Le cadre des tests génétiques

α – Au niveau du Conseil de l'Europe

Le Conseil de l'Europe a pris deux recommandations en la matière qui ont l'avantage d'apporter des définitions.

Le Conseil de l'Europe a souhaité limiter l'utilisation des analyses d'ADN et a précisé leurs conditions d'utilisation au cadre pénal et médical. La *recommandation R (92) 1 du 10 Février 1992 du Comité des ministres aux Etats Membres sur l'utilisation des analyses de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans le cadre du système de justice pénale* explicite la notion d' « analyses d'ADN » comme tout procédé susceptible d'être utilisé pour analyser l'acide nucléique « qui constitue le matériel génétique de base de l'homme et des autres êtres vivants ». Le Comité rappelle ainsi clairement que derrière la molécule d'ADN se trouve la personne elle-même. En limitant l'analyse, c'est la personne qui est protégée.

La *recommandation R (92) 3 du Comité des ministres aux Etats membres sur les tests et dépistages génétiques à des fins médicales* du 10 février 1992 rappelle que les tests génétiques médicaux doivent viser « à diagnostiquer et classer les maladies génétiques, à identifier les porteurs sains d'un gène défectueux, afin de les avertir du risque d'avoir des enfants atteints », « à détecter une maladie génétique grave avant la constatation clinique de symptômes, afin d'améliorer la qualité de la vie grâce à des mesures de prévention secondaire et d'éviter de donner naissance à des descendants

atteints », mais aussi « à identifier les personnes qui risquent de contracter une maladie, lorsqu'un gène défectueux et un certain mode de vie sont des causes importantes d'une maladie ».

Le texte précise enfin que le terme « diagnostic génétique » renvoie « aux tests effectués pour diagnostiquer une affection présumée, sur une seule personne ou sur plusieurs d'une même famille dans le cadre d'études génétiques familiales ».

On se trouve ici précisément dans le cadre de la consultation du Professeur Laurent-Puig, qui utilise les tests génétiques de dépistage des gènes impliqués dans l'apparition d'un cancer. Ces études, puisqu'elles sont familiales, appellent des mesures de protection supplémentaire du patient à un niveau individuel, comme nous le verrons plus tard.

β – Au niveau du droit interne

L'encadrement des tests génétiques en droit français est régi par deux codes, le Code civil et le Code de la santé publique, tous deux modifiés en ce qui concerne les dispositions spécifiques qui nous intéressent, par les lois dites de bioéthique du 29 juillet 1994.

La loi française (*C. civil, art. 16-10*) prévoit ainsi que « l'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique ».

Par la suite, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé est venue modifier le Code civil et le Code de la santé publique en prohibant expressément l'utilisation des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne dans le cadre de l'établissement de contrat d'assurance de décès ou d'invalidité. Ainsi, « Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques » (*C. civil, art. 16-13*) et « Les entreprises et organismes qui

proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord. En outre, ils ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci » (C. santé publique article L. 1141-1).

Concrètement, ces dispositions sont allègrement contournées par les assurances qui laissent figurer sur leur formulaire des questions relatives aux antécédents familiaux ou qui demandent plus simplement si la personne a déjà subi des tests génétiques (ce qui laisserait supposer une prédisposition à une maladie et qui entraînerait donc un refus de la part de l'assurance de prendre en charge le contractant ou une augmentation des primes).

2 – Le consentement aux tests génétiques

La législation impose le consentement préalable de la personne qui est soumise à l'examen génétique (C. civil, art. 16-10). Le consentement aux tests génétiques dans un cadre médical doit être donné « par écrit » (C. santé publ., art. L. 1131-1). Pour des patients mineurs, la décision revient au « titulaire de l'autorité parentale » (C. santé publ., art. L. 1131-4).

Enfin, l'Assemblée Nationale en première et deuxième lecture et le Sénat en première lecture uniquement ont adopté un projet de loi relatif à la bioéthique (consultable en version consolidée sur le réseau Rodin : www.inserm.fr/ethique et sur les sites de l'Assemblée Nationale et du Sénat pour la version non consolidée du texte : www.assemblee-nationale.fr et www.senat.fr) qui prévoit de renforcer l'exigence du consentement éclairé de la personne en la matière.

Lors de sa consultation, Le Professeur Laurent-Puig fait signer un consentement aux patients qui se soumettent à des tests génétiques.

3 – Les conditions de réalisation des examens génétiques

Le code de la santé publique contient des dispositions relatives à la prescription et à la réalisation des examens génétiques : il s'agit « soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes », « soit de rechercher, chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même » (*C. santé publ., art. R. 1131-1*).

Les conditions de prescription rappellent une fois de plus la nécessité du consentement libre (*C. santé publ., art. R. 1131-4*).

Les tests se feront dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (*C. santé publ., art. R. 1131-5*).

De plus, pour les personnes asymptomatiques (comme les patients de la consultation d'oncogénétique du Professeur Laurent-Puig), la consultation est donnée par un médecin faisant partie d'une équipe pluridisciplinaire réunissant des compétences autant cliniques que génétiques (*C. santé publ., art. R. 1131-5*). En outre, cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et se déclarer au ministre chargé de la santé (*C. santé publ., art. R. 1131-5*).

La loi indique également que ces tests ne peuvent être pratiqués que par des « praticiens agréés à cet effet » (*C. santé publ., art. L. 1131-6*), « après avis de la commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales » (*C. santé publ., art. L. 1131-7*).

La consultation d'oncogénétique du Professeur Laurent-Puig entre dans ce cadre, puisqu'elle fait en effet partie du département de génétique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Les patients lui sont adressés par le service qui a traité un autre membre de la famille. On recherche la mutation à l'origine du cancer et on tente de déterminer si elle est présente chez le patient asymptomatique.

4 – Le retour de l'information

Les résultats des tests sont adressés commentés et signés par le praticien responsable au praticien prescripteur (*C. santé publ., art. R. 1131-14*) qui ne doit les annoncer qu'à la personne concernée ou à celle titulaire de l'autorité parentale (*C. santé publ., art. R. 1131-14, al.2*).

Cette disposition concernant la confidentialité du résultat est cependant souvent contournée, comme nous l'a expliqué le Professeur Feingold lorsque cela permet l'émission plus rapide d'un diagnostic. L'information circule entre les services pour des raisons pratiques comme expliqué dans les deux exemples donnés pour le bénéfice d'un autre patient. La génétique médicale nécessite donc quelques fois que l'on aille à l'encontre de la loi dans une optique de meilleure efficacité (rapidité, coûts).

La personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués, ce refus doit alors être consigné par écrit (*C. santé publ., art. R. 1131-14, al. 3*) sous réserve des dispositions de l'article L. 1111-2 qui sont les dispositions générales relatives à l'information des usagers et à l'expression de leur volonté.

Le décret du 23 juin 2000 qui a inséré ces articles dans le Code de la santé publique prévoyait que le médecin prescripteur puisse décider de ne pas communiquer les résultats de l'examen si cela est dans l'intérêt du patient (*C. santé publ., art. R. 145-15-14*). Cette disposition a disparu lors de la remise en forme de la partie réglementaire du Code de la santé publique en mai 2003 et ne figure plus à l'article R. 1131-14 qui a remplacé l'article R. 145-15-14.

5 – La confidentialité et le dossier médical

L'article 7 de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme du 9 décembre 1998 élaborée par l'UNESCO dispose que « la confidentialité des données génétiques associées à une personne identifiable, conservées ou traitées à des fins de recherche ou dans un autre but, doit être protégée dans les conditions prévues par la loi ». Cette déclaration souligne la sensibilité des caractéristiques génétiques d'un individu, qui appelle des mesures particulières de protection mais renvoie à la loi interne pour le contenu de ces mesures.

En droit français, le consentement écrit du patient et les doubles de la prescription du test et des comptes rendus d'analyse de biologie médicale commentés et signés sont conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical du patient (*C. santé publ., art. R. 1131-15*). En outre, les comptes rendus sont conservés par les laboratoires d'analyses de biologies médicales pendant trente ans (*C. santé publ., art. R. 1131-15*).

De nouvelles dispositions datant de la loi du 4 Mars 2002 viennent modifier certains aspects de l'accès au dossier médical. L'article L. 1111-7 du code de la santé publique stipule en effet que « toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenues par des professionnels et établissements de santé ».

Il y est également précisé que cet accès peut se faire « directement ou par l'intermédiaire d'un médecin qu'elle (la personne) désigne ».

La communication du dossier doit se faire « au plus tard dans les huit jours suivant sa demande et au plus tôt après qu'un délai de quarante-huit heures aura été observé ».

Enfin, il est rappelé que « la consultation sur place est gratuite » et que les frais impliqués par la délivrance de copies sont à la charge du patient.

Il existe donc une difficulté majeure dans le cadre d'une consultation génétique : comment assurer la confidentialité stipulée dans le consentement signé par le patient alors même qu'un autre membre de la famille pourrait avoir accès à des informations du

type arbre généalogique dans le cadre de son propre dossier médical ? Les informations individuelles et familiales sont en effet, par définition, extrêmement imbriquées les unes dans les autres dans ce type de consultation.

Le Professeur Feingold a suggéré l'utilisation d'un dossier où toutes les informations familiales seraient réunies à part, inaccessible au patient seul, conformément à la loi.

Le Professeur Laurent-Puig a adopté une méthode très proche, puisqu'il tenait pour chacun de ses patients un dossier médical parallèle où se trouvent les résultats des examens qu'il prescrit.

Cependant, depuis la loi du 4 mars 2002, le patient devrait pouvoir consulter librement les résultats de ces tests, c'est pourquoi le Professeur Laurent-Puig s'est interrogé sur l'éventualité de remettre les examens dans le dossier général du patient, en attendant de trouver une solution. Il est à noter qu'aucun patient ne s'était jusque là étonné de ne pas voir figurer les examens génétiques dans son dossier général.

Une autre difficulté évoquée par le Professeur Laurent-Puig est liée au fait que les résultats des tests génétiques soient placés dans le dossier médical général du patient est que ces résultats seraient alors accessibles à toute l'équipe, de l'aide soignante aux médecins, ce qui serait une fois de plus contraire à la loi (qui dispose que seul le médecin prescripteur doit connaître les résultats des tests).

B – Les textes de références éthiques et médicaux

Au-delà des textes de lois, il est intéressant de porter notre attention sur quelques recommandations qui permettent d'assurer un respect de la dignité de la personne qui se prête aux tests, tel que la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme l'exigent.

Le rapport du Conseil national de l'ordre des médecins du 26 Septembre 1997 relatif au diagnostic génétique rappelle les principes généraux de bienfaisance, de respect de la vie privée et du secret médical, d'autonomie de la personne et enfin de recherche de consentement éclairé. Il invite également à faire avant tout la balance risque/bénéfice des tests.

Dans cette optique, comme le souligne le rapport du Conseil d'Etat sur les lois bioéthiques, la réflexion éthique doit se porter sur deux points :

- Les effets de l'information sur le patient et sur ses relations familiales et affectives,
- Les répercussions possibles sur leur vie professionnelle.

Dans son avis n°46 du 30 Octobre 1995, le CCNE cite un ensemble de règles relatives aux dépistages génétiques proposées par le Hasting Center dès 1972 :

- Objectifs du programme clairement définis et réalisables et techniques de dépistage génétique d'une grande fiabilité,
 - Absence de contraintes et consentement libre et éclairé,
 - Accès à l'information et conseils génétiques délivrés par un personnel qualifié,
- dans des termes aisément compréhensibles et comportant une attitude thérapeutique,
- confidentialité.

De même, l'avis du CCNE évoque un rapport datant de 1983 rendu par la «President's Commission For the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research» qui énonce les principes éthiques suivants :

- confidentialité,
- autonomie,
- information,
- bien-être,
- équité.

Afin de déterminer si le patient est apte psychologiquement à se prêter au test mais aussi pour que le patient ne se mette pas lui-même dans une situation difficile en acceptant le test sans le comprendre, il est nécessaire de fournir une information précise et complète.

1 – L'information et le consentement comme affirmation de l'autonomie du patient

Dans ce sens, la Société Américaine d'Oncologie Clinique (www.asco.org) recommande une information préalable du patient comportant les points suivants :

- Information sur la nature précise du test,
- Implications en cas de résultat positif et négatif (l'examen est un test de susceptibilité, comme expliqué précédemment),
- Possibilité de non informativité du test,
- Alternatives au test génétique (tables de risque calculés en fonction des antécédents familiaux),
- Risque de transmission à un enfant,
- Pertinence technique du test,

- Frais engagés,
- Risques d'ordre psychologique,
- Risques de discrimination par un employeur ou une assurance (malgré la législation en vigueur),
- Mesures de confidentialité,
- Solutions médicales de prévention envisageable en cas de test positif et leurs limites.

Une fois que le médecin se sera assuré que son patient a compris ces considérations, le consentement pourra être signé, et sera alors une véritable expression de l'autonomie du patient à prendre des décisions pour sa propre santé, et non plus un simple contrat légal.

Ce consentement n'aurait en effet aucune valeur s'il n'était accompagné d'une information simple et fidèle du patient.

Il semble donc primordial d'accorder du temps à l'exposé des tenants et des aboutissants de tests pratiqués : préciser au patient la notion de diagnostic de susceptibilité afin de ne pas alarmer inutilement la personne, évoquer les moyens de prévention à envisager en cas de mutation avérée et la possibilité ou l'impossibilité éventuelle d'un traitement à terme.

La relation médecin patient est donc un aspect central de la consultation d'oncogénétique. Il ne s'agit pas de tester le maximum de personnes pour une mutation génétique, mais de les préparer psychologiquement à la découverte d'une prédisposition à un cancer. Le consentement du patient peut dans ce cadre avoir une valeur plus médical que judiciaire.

Le Professeur Feingold avait lui insisté sur l'importance du dialogue entre le médecin prescripteur et le patient. Le médecin doit écouter et répondre aux attentes et

aux interrogations de son patient. Il doit même quelque fois les anticiper en expliquant les conséquences psychologiques des tests auxquelles le patient n'aurait pas pensé.

La relation médecin patient est donc essentielle : le médecin et le patient doivent témoigner d'une confiance mutuelle. Ce climat doit être instauré à travers l'attitude générale du médecin, ses paroles et son écoute.

2 – La communication des résultats

La communication des résultats devra se faire dans les conditions énoncées par le Professeur Feingold : l'annonce sera faite uniquement au patient concerné, hors de tout cadre familial. Il faut également que les locaux utilisés permettent cette confidentialité.

Le patient aura le droit de refuser de connaître le résultat du test. On attache donc une grande importance à l'autonomie de la personne : si celle-ci choisit de ne pas vivre avec la menace permanente de la déclaration d'une pathologie, le médecin devra respecter cette décision, même si les tests ont été faits. La personne, même si elle a consenti dans un premier temps à se soumettre aux tests, peut ainsi exercer un droit de rétraction. Cela peut cependant poser des difficultés lorsque le patient possède une famille pour laquelle ces tests pourraient être intéressants.

Il conviendra une fois de plus de rappeler le cas échéant la relativité du test en précisant qu'un test positif à une mutation impliquée dans un cancer n'indique pas une pathologie dans la totalité des cas. Il s'agit d'un diagnostic de susceptibilité qui permet d'évaluer le risque de développement de la maladie, compte tenu de la présence d'une anomalie génétique et de l'éventuelle apparition de facteur déclenchant la maladie (facteur de risque environnementaux, comportements à risques, ...).

Le médecin devra exposer les solutions à envisager pour une meilleure prévention et un éventuel traitement de la maladie : changement de mode de vie, meilleur suivi.

Cette approche a l'avantage de ne pas impliquer la sortie du patient de la vie active, contrairement à une approche curative qui impliquerait le dépistage du cancer à un stade déjà avancé.

Les pratiques du Professeur Laurent-Puig et du Professeur Feingold entrent directement dans ce cadre de médecine préventive, puisqu'un suivi est proposé au patient chez qui une mutation a été découverte.

De plus, si la maladie se déclare malgré la prévention, on pourra immédiatement utiliser un traitement ciblé du cancer, ce qui augmente le pronostic du patient. Les tests génétiques permettent en effet de mieux cerner le type de tumeurs et leurs mécanismes de développement.

Enfin, si le patient y consent, on pourra proposer que des tests soient menés sur sa famille.

3 -La confidentialité

La Déclaration internationale sur les données génétiques humaines publiée le 16 octobre 2003 par l'UNESCO rappelle le principe de non-discrimination (article 7) : « Tout devrait être mis en oeuvre pour faire en sorte que les données génétiques humaines [...] ne soient pas utilisées d'une manière discriminatoire ayant pour but ou pour effet de porter atteinte aux droits de l'homme, aux libertés fondamentales ou à la dignité humaine d'un individu, ou à des fins conduisant à la stigmatisation d'un individu, d'une famille, d'un groupe, ou de communautés ».

De même, le droit à la vie privée est évoqué dans l'article 14 : « Les données génétiques humaines [...] associées à une personne identifiable ne devraient pas être communiquées ni rendues accessibles à des tiers, en particulier des employeurs, des compagnies d'assurance, des établissements d'enseignement ou la famille [...] ».

Nous avons cependant évoqué deux difficultés dans l'assurance de la confidentialité des résultats des tests :

- D'une part, la difficulté évoquée par le Professeur Laurent-Puig concernait la tenue du dossier médical. Une solution serait d'exclure totalement les tests génétiques du dossier médical général du patient et d'ouvrir un second dossier, dédié aux examens génétiques, qui ne pourrait être consulté que par le médecin ayant prescrit les tests et par le patient.

- D'autre part, celle dont parlait le Professeur Feingold concernait la contradiction entre consultation génétique et confidentialité intra-familiale. Le médecin devra avoir le dossier médical pur du sujet et d'autre part le dossier génétique familial. Si le sujet demande son dossier, on pourra ainsi le lui procurer sans aucune mention à sa famille. La partie familiale doit donc être facilement séparable du reste. Ce sont des éléments à prendre en compte lors de la rédaction des comptes-rendus d'examens ou des courriers adressés au patient par exemple.

Il faudrait à terme envisager l'informatisation et le cryptage du dossier avec des niveaux d'accès hiérarchisés : ainsi, une partie générale serait ouverte à tous les médecins grâce à un code donné, et une autre partie, protégée elle par un code connu uniquement du médecin prescripteur des tests, contiendrait les données génétiques. Cette solution pourrait être une alternative efficace aux problèmes posés, mais elle fait pour l'instant encore l'objet d'études.

Concernant maintenant le domaine de la recherche : l'HUGO (Human Genome Organisation) évoque le problème dans sa déclaration « Principled Conduct of Genetics Research » du 21 mars 1996 :

« L'information génétique doit être confidentielle et respecter l'intimité par le codage de l'information, par des procédures pour en contrôler l'accès et par les mesures de transfert et de conservation d'échantillons et d'informations ».

La publication des études devra être expurgée de toutes informations permettant d'identifier les sujets et leur famille : on modifiera donc les arbres généalogiques en conséquence, mais de telle sorte que leur analyse soit toujours possible.

V – Conclusion

Les avancées de la génétique médicale ont permis l'apparition d'un nouveau type de consultation : l'oncogénétique. A travers l'utilisation de tests génétiques, il est aujourd'hui possible de déterminer si un patient possède une prédisposition à un cancer.

Dans ce cadre, il appartient plus que jamais au médecin de respecter son devoir de ne pas nuire : pour assurer le respect de la dignité et de l'autonomie de la personne, il est nécessaire d'appliquer des règles précises.

Une information complète et fidèle, le consentement libre, la communication individuelle des résultats dans des conditions garantissant la confidentialité, la bonne tenue du dossier médical, voire son informatisation, sont autant d'éléments indispensables à la pratique d'une bonne médecine prédictive.

VI – Bibliographie

- *La génétique médicale* ; Josué Feingold ; Puf ; 2003 ; Première Partie : Chapitre I, III ; Deuxième partie : Chapitre IV,
- *Leçons d'histoire de la pensée médicale* ; Philippe Meyer & Patrick Triadou ; Editions Odile Jacob ; 1996 ; Troisième Partie : Chapitre III,
- Code de la santé Publique,
- Code civil,
- *Dictionnaire Permanent Bioéthique et Biotechnologies* ; Editions législatives ; 2003 ; Feuille 32,
- *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* ; UNESCO ; 9 décembre 1998,
- *Recommandation n° R (92) du Comité des ministres aux Etats membres sur l'utilisation des analyses de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans le cadre du système de justice pénale* ; 10 février 1992,
- Rapport du Conseil national de l'ordre des médecins ; 26 Septembre 1997,
- Rapport du conseil d'Etat sur les lois de bioéthiques ; 25 novembre 1999,
- Avis du CCNE « *L'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population* » ; 24 juin 1991,
- Avis du CCNE « *Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention* » ; 30 octobre 1995,
- Rapport de la « *President's Commission For the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research* » relative au dépistage et au conseil en matière de maladies génétiques ; 1983,
- *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines* ; UNESCO ; 16 octobre 2003,
- « *Statement on the principled conduct of genetic research* » ; HUGO ; <http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm> ; 1996.