

FFGH
Fédération française de
génétique humaine

Réflexions et propositions de la Fédération Française de Génétique Humaine en vue de la révision de Loi relative à la bioéthique

Fédération Française de
 Génétique Humaine

Janvier 2009

Résumé

Ce document a été rédigé par le groupe "Génétique et Bioéthique" de la Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH). Cette dernière regroupe l'ensemble des associations de professionnels travaillant dans le domaine de la génétique humaine et médicale.

Le but de ce travail est de dégager des pistes de réflexion concernant la pratique de la génétique médicale à partir de situations concrètes, dans la perspective de la révision de la loi de bioéthique.

Les thèmes abordés sont les suivants :

- 1) La prescription des tests génétiques
- 2) L'information de la parentèle pour les maladies génétiques
- 3) Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire pour les maladies à révélation tardive (incluant les cancers) et l'utilisation des tests pangénomiques en prénatal
- 4) Les tests génétiques en accès libre (autotests)
- 5) Les dépistages génétiques en population
- 6) La découverte fortuite d'une anomalie génétique
- 7) Les discriminations en raison des caractéristiques génétiques
- 8) La conservation de l'ADN et le problème des bio-collections.

En ce qui concerne la prescription des tests génétiques, les problèmes posés sont i) le fait que des tests puissent encore être prescrits sans expertise ni informations préalables, ii) le fait que des tests présymptomatiques puissent parfois être prescrits sans encadrement, en particulier chez les mineurs, iii) le fait que des règles de bonnes pratiques fassent défaut.

Les propositions du groupe à ce sujet vont dans le sens de l'édition, sous l'égide de l'Agence de Biomédecine, de règles de bonnes pratiques portant notamment sur l'information appropriée des patients, l'utilité clinique des tests génétiques, le suivi médical individualisé des personnes testées ainsi que sur le meilleur encadrement des tests chez les mineurs et chez les sujets asymptomatiques.

L'information de la parentèle pour les maladies génétiques soulève des questions portant, en particulier, sur la rupture éventuelle du secret médical, la définition de la gravité de la maladie génétique qui justifierait cette démarche et la notion de prévention pour les familles.

Sur ce sujet, il est suggéré de renforcer l'information lors des consultations de génétique notamment par la remise d'un document écrit à l'intention du patient et de sa famille.

Les questions concernant le diagnostic prénatal (DPN) et du diagnostic préimplantatoire (DPI) pour les maladies à révélation tardive ainsi que l'utilisation des tests pangénomiques en prénatal sont les suivantes : ces examens sont ils acceptables pour les maladies à révélation tardive ? Les médecins des centres pluridisciplinaires de DPN sont-ils toujours compétents pour en juger ? L'extension au DPN de la recherche de prédispositions pour les maladies communes multifactorielles sera-t-elle justifiée ?

Concernant le DPN / DPI, le groupe propose de ne pas modifier les dispositions législatives actuelles mais envisage que les CDPN puissent être assistés par des experts extérieurs et par la mise en place d'une commission consultative sous l'égide de l'Agence de Biomédecine et de l'INCa.

En ce qui concerne les conséquences pour le DPN des nouvelles technologies d'étude du génome (puces à ADN et séquençage à haut débit), il convient de distinguer deux situations : i) des situations à haut risque, comme la recherche d'un micro remaniement chromosomique par puce à ADN devant une anomalie échographique et ii) des situations à bas risque où, par exemple, il s'agirait de chercher des prédispositions pour des maladies communes multifactorielles. Le groupe estime que dans cette dernière situation, l'interdiction des tests doit être envisagée, tout au moins, il est suggéré la mise en place d'une commission de veille technologique évaluant la validité, la fiabilité et l'utilité clinique de ces tests.

Les tests génétiques en accès libre sur internet constituent une pratique totalement déconnectée d'une démarche de soins. Les autotests court-circuitent, en effet, les personnes qui y ont recours de l'encadrement médical qui doit entourer les tests génétiques. Ils représentent une menace sur le plan de la prise en charge des patients et sur le plan social (assurances, accès au marché du travail, etc.). Sur ce sujet, le groupe propose de confier à une commission de l'Agence de Biomédecine le soin d'exercer une veille permanente sur les produits disponibles sur le marché en recensant les examens en libre accès, en les évaluant et en diffusant l'information auprès du grand public.

Les dépistages génétiques en population qui vont être rendus possibles grâce aux puces à ADN et au séquençage à haut débit poseront des problèmes nouveaux parmi lesquels on peut citer celui de leur validité scientifique, de leur utilité en santé publique, de l'interprétation et du rendu des résultats, de la prise en charge médicale des personnes dépistées et du risque de discrimination.

Le groupe préconise de mener une réflexion permanente sur l'utilisation des tests génétiques pour le dépistage en population. Cette réflexion devrait se faire au sein de la commission de l'Agence de Biomédecine déjà citée.

La découverte fortuite d'une anomalie génétique lors de la réalisation d'un test est une situation qui va devenir de plus en plus fréquente avec l'utilisation des techniques pangénomiques. Cela pose, entre autres, les problèmes suivants i) l'annonce non sollicitée d'une pathologie génétique, ii) la signification pathologique de l'anomalie découverte, et iii) l'information du patient à son sujet. Face à ces nouveaux problèmes posés aux généticiens, le groupe de réflexion suggère que l'attitude vis-à-vis de la découverte fortuite d'une anomalie génétique relève des règles de bonnes pratiques à édicter de façon évolutive.

De nouvelles formes de discriminations en raison des caractéristiques génétiques peuvent apparaître avec l'utilisation des tests pangénomiques. Par exemple, l'utilisation de marqueurs génétiques peut actuellement permettre de stratifier les différentes populations humaines en fonction de leurs origines. Il serait utile de préciser dans la loi que toutes les formes de discrimination en raison du patrimoine génétique sont étendues aux groupes de personnes.

A l'inverse, on peut concevoir qu'une sélection positive pourrait être effectuée à partir de marqueurs génétiques. Il faudrait, de ce fait, indiquer dans la loi que personne ne peut se prévaloir de ses caractéristiques génétiques pour en tirer un avantage.

La conservation de l'ADN et le problème des bio-collections.

Les problèmes qui se posent au sujet de la conservation des prélèvements dans les laboratoires de diagnostic génétique sont les suivants : i) que faire du matériel biologique après la réalisation des tests? ii) quelles doivent être les conditions de sa conservation ? iii) peut-on et dans quelles conditions les utiliser dans un but de recherche ? iv) quelles sont les conséquences en matière de consentement et d'information des patients ?

Plusieurs pistes de propositions ont été suggérées par le groupe : i) On pourrait concevoir de ne pas conserver le matériel génétique restant. Cela pourrait se justifier pour certaines situations mais il y aurait des inconvénients notamment pour les contrôles et les études diagnostiques ultérieures. ii) le matériel génétique restant pourrait être conservé jusqu'à épuisement. Une telle décision devrait probablement être assortie de réflexions sur les informations initiales à donner aux patients et sur les utilisations potentielles des prélèvements.

**Réflexions et propositions de la Fédération Française de Génétique
Humaine (FFGH) en vue de la révision de Loi n°2004-800 du 6 août 2004
relative à la bioéthique**

Sommaire

Résumé	2
A. <u>Introduction</u>	6
B. Réflexions et propositions	7
1. <u>La Prescription des tests génétiques</u>	8
2. <u>L'information de la parentèle pour les maladies génétiques</u>	10
3. <u>Le diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire pour les maladies à révélation tardive et l'utilisation des tests pangénomiques en prénatal</u>	12
4. <u>Les tests génétiques en accès libre (autotests)</u>	17
5. <u>Les dépistages génétiques en population</u>	20
6. <u>La découverte fortuite d'une anomalie génétique</u>	22
7. <u>Les discriminations en raison des caractères génétiques</u>	25
8. <u>La conservation de l'ADN et le problème des bio-collections</u>	26
C. <u>Conclusions</u>	33

A. Introduction

La Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH) regroupe l'ensemble des associations de généticiens exerçant dans le domaine de la génétique humaine et médicale.

Elle fédère les associations suivantes :

La Société Française de Génétique Humaine (SFGH)

L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF)

L'Association Nationale de Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM)

L'Association Française de Génétique Clinique et de Conseil Génétique (AFGCCG)

Le Groupe Génétique et Cancer (GGC)

La Société Française de Fœto-pathologie (SOFFOET)

La Société des Internes en Génétique de France (SIGF)

L'Association Française des Conseillers en Génétique (AFCG)

La FFGH intègre également le Collège des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale (CEPGM) en tant que structure transversale.

Elle organise tous les deux ans les Assises de Génétique Humaine et Médicale réunissant environ un millier de généticiens cliniciens, biologistes et chercheurs.

En vue de la prochaine révision de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, la FFGH a mis en place un groupe de réflexion intitulé "Génétique et Bioéthique" composé des personnes suivantes :

Dominique Bonneau, président de la FFGH (généticien clinicien, Angers, dobonneau@chu-angers.fr), Jean-Michel Dupont (cytogénéticien, Paris), Marie Gonzales (fœto-pathologue, Paris), Delphine Héron (généticien clinicien, Paris), Martine Le Merrer (généticien clinicien, Paris), Perrine Malzac (généticien biologiste, Marseille), Sylvie Manouvrier, présidente du CEPGM (généticien clinicien, Lille), Sandrine Marlin (généticien clinicien, Paris), Sylvie Odent (généticien clinicien, Rennes), Férechthé Razavi (fœto-pathologue, Paris), Damien Sanlaville (Cytogénéticien, Lyon), Hagay Sobol, vice président de la FFGH (oncogénéticien, Marseille), Dominique Stoppa-Lyonnet (oncogénéticien, Paris)

Les buts du groupe Génétique et Bioéthique étaient :

- 1) De recenser les situations concrètes auxquelles les généticiens médicaux sont confrontés.
- 2) De dégager des pistes de réflexion utiles à nourrir le débat en vue de la révision de la loi de bioéthique.

B. Réflexions et propositions de la FFGH

Les thèmes abordés dans ce document sont les suivants :

- La prescription des tests génétiques
- L'information de la parentèle pour les malades génétiques
- Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire pour les maladies à révélation tardive et l'utilisation des tests pangénomiques en prénatal
- Les tests génétiques en accès libre (autotests)
- Les dépistages génétiques en population
- La découverte fortuite d'une anomalie génétique
- Les discriminations en raison des caractéristiques génétiques
- La conservation de l'ADN et le problème des bio-collections

1) La prescription des tests génétiques

a. Problèmes posés

- Un grand nombre de tests génétiques peuvent être facilement prescrits par les médecins pour le diagnostic des maladies génétiques mendéliennes et chromosomiques. C'est un avantage pour les patients et leur famille en termes de diagnostic et de conseil génétique. Cependant, la facilité d'accès aux tests génétiques est source de différents problèmes :
 - Des tests peuvent être prescrits inutilement en l'absence d'expertise et d'informations préalables.
 - Des tests présymptomatiques peuvent être prescrits en dehors des protocoles de bonnes pratiques en vigueur.
 - Les mineurs peuvent être testés sans contrôle. En effet, les règles de prescription des tests génétiques chez les mineurs¹ sont loin d'être toujours respectées, ce qui peut avoir de très graves conséquences.
 - Certaines personnes testées n'ont aucun suivi médical individuel après le rendu du résultat.
- Les avancées rapides de la technologie en matière de tests génétiques rendent rapidement obsolètes les règlements en vigueur ainsi que les recommandations des sociétés savantes concernées. C'est en particulier le cas avec les développements des analyses pangénomiques (puces à ADN), les possibilités de détermination de prédispositions génétiques pour les maladies communes multifactorielles et le séquençage à haut débit.
 - Il est parfois très difficile d'obtenir des tests diagnostiques pour des maladies génétiques pour lesquelles les prélèvements doivent être envoyés à l'étranger. Cette difficulté est inhérente au fait que les établissements de soins ne veulent souvent pas assurer la prise en charge financière de ces diagnostics. Ces situations créent des inégalités d'accès aux soins et des pertes de chance pour les personnes concernées.
 - En théorie, l'article R1131-3 du Code de la Santé Publique prévoit que "la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, ainsi que les modalités particulières des consultations adaptées en matière de

¹ Article R1131-5 du code de santé publique

génétique, font l'objet de règles de bonnes pratiques définies par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine...".

Ces règles de bonnes pratiques n'ont, à ce jour, jamais été édictées.

b. Propositions

- L'Agence de la Biomédecine devrait jouer le rôle qui lui est imparti pour l'édition des règles de bonne pratique concernant les tests génétiques et les consultations spécialisées. En pratique, l'Agence pourrait solliciter les professionnels concernés dans le cadre d'une commission de la pratique de la génétique humaine.
- Parmi les recommandations qui pourraient être faites dans ce cadre, nous avons retenu que :
 - Toute personne concernée par un test génétique devrait pouvoir bénéficier, comme préalable à son examen, d'une information appropriée donnée soit dans le cadre d'un conseil génétique soit dans le cadre d'une consultation auprès d'une équipe multidisciplinaire comprenant un généticien et un conseiller en génétique.
 - L'utilité clinique d'un test génétique, pour le patient et/ou sa famille, devrait être un critère essentiel de sa prescription.
 - Un suivi médical individualisé devrait être proposé systématiquement aux personnes ayant bénéficié d'un test génétique.
 - Actuellement, les équipes réalisant des tests génétiques pré-symptomatiques doivent simplement se déclarer à l'Agence de la Biomédecine. Faut-il se contenter de cette identification peu formelle ou bien réfléchir à la mise en place d'un agrément spécifique pour ces équipes?
 - Les règles de bonnes pratiques incluent l'accès équitable aux tests génétiques pour tous. Cela concerne, en particulier, les patients atteints de maladies très rares pour lesquelles les examens ne sont effectués qu'à l'étranger. Cette notion d'équité de l'accès au soin s'applique également aux moyens à donner aux équipes de génétique (clinique et moléculaire), ainsi qu'à celles pratiquant le diagnostic préimplantatoire (DPI), pour réaliser un maillage suffisant du territoire national.
 - En ce qui concerne les tests chez les mineurs, il devrait être spécifiquement notifié dans le code de santé publique que sont proscrits ou du moins très encadrés :
 - i) la recherche d'hétérozygotie pour une maladie autosomique récessive ou de conductrice pour une maladie récessive liée à l'X (sauf en cas de projet parental).

- ii) les tests prédictifs pour les maladies à révélation tardive.
- iii) la recherche de prédispositions génétiques pour les maladies communes multifactorielles.

2. L'information de la parentèle pour les maladies génétiques

a. Problèmes posés

Les procédures prévues par la loi pour l'information de la parentèle d'un patient chez qui vient d'être découverte une maladie génétique grave soulèvent de grandes interrogations chez les généticiens cliniciens. En effet, selon l'article L1131 du code de la santé publique², le médecin doit informer le patient "des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci". Un document écrit résumant cette information est donné au patient.

Celui-ci en atteste de la remise et peut :

- soit accepter d'informer lui-même sa parentèle
- soit demander à ce que cette information passe par l'agence de Biomédecine par une procédure dite d'information médicale à caractère familial.

Cependant, les décrets d'application de cette partie de la loi n'ont jamais été promulgués.

Les problèmes soulevés par la formulation de la loi sur l'information de la parentèle sont les suivants :

- La communication d'informations génétiques concernant un patient à sa famille pose un problème de respect du secret médical comme cela a été signalé dès 2003 dans l'avis n° 76 du Comité Consultatif National d'Ethique³ (CCNE). En pratique, la procédure d'information médicale à la parentèle via l'Agence de Biomédecine ne constitue pas, *a priori*, une rupture directe du secret médical de la part du praticien mais elle est très compliquée expliquant l'absence de promulgation du décret d'application.

²Article L1131-1 du Code de la santé publique

³Avis N°76 du CCNE: A propos de l'obligation de l'information familiale en cas de nécessité médicale.

- Que recouvre la notion de maladie génétique grave ? S'agit-il d'une maladie potentiellement fatale si aucune mesure de prévention n'est prise comme le déficit en OTC? S'agit-il d'une maladie très invalidante mais se révélant tardivement comme la maladie de Huntington ? S'agit-il d'une maladie grave mais pouvant faire l'objet d'une surveillance efficace comme un cancer du sein chez les porteurs de mutation BRCA1 ou BRCA2 ?
- La notion de mesures de prévention est également très floue.
Certaines maladies "graves" n'ont actuellement pas de prévention possible ni de traitement curatif (ex : la maladie de Huntington). Doit-on inclure l'accès au conseil génétique et au diagnostic prénatal (DPN) ou au diagnostic pré-implantatoire (DPI) comme des moyens de prévention de ces maladies? Dans ce cas faut-il considérer que l'absence d'information constitue une perte de chance pour la parentèle du sujet atteint ?
- Le défaut d'information à la famille est aussi une des conséquences de la prescription d'analyses génétiques par des médecins non généticiens. Les consultations de génétique sont, à l'inverse, des lieux où l'ensemble des problèmes posés par une maladie génétique et ses conséquences familiales sont abordés en détail avec le patient.

b. Propositions

- La proposition faite dans la loi que l'information puisse passer par l'Agence de Biomédecine ne nous semble pas applicable. A notre avis, cette partie du texte de loi ne devrait pas être conservée.
- L'information de la famille reste cependant une composante majeure de la pratique de la génétique clinique. L'information doit être faite au patient de façon approfondie lors d'une consultation auprès d'un généticien ou d'un conseiller en génétique. Là encore, les conduites pourraient être unifiées par l'édition, sous l'égide de l'Agence de Biomédecine, de règles de bonnes pratiques.
- Une alternative à la procédure d'information familiale pourrait être d'envoyer une lettre au médecin traitant avec un double au patient expliquant les risques pour ses apparentés. A la lettre destinée au patient, pourrait être associé un document explicatif que le patient pourrait utiliser pour diffuser l'information à sa parentèle. Des modèles

de documents de ce type pourraient être élaborés sous l'égide de l'Agence de Biomédecine dans le cadre des règles de bonnes pratiques déjà évoquées. Cette procédure d'une lettre informative pour la famille rejoint la proposition faite par le CCNE dans son avis n° 76.

3. Le diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire pour les maladies à révélation tardive et l'utilisation des tests pangénomiques en prénatal

a. Problèmes posés

En France, le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI) sont possibles pour les affections génétiques d'une particulière gravité, incurables au moment du diagnostic. Ces critères de jugement sont attestés par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Les décisions éventuelles d'interruption médicale de grossesse (IMG) doivent être prises par deux médecins appartenant à un CDPN.

Il est nécessaire de rappeler, à ce sujet, qu'aucune liste de maladies pour lesquelles les demandes de DPN, de DPI et d'IMG seraient ou non recevables n'a été établie par le législateur.

Les problèmes abordés dans ce chapitre concernent les DPN / DPI effectués pour les maladies à révélation tardive ainsi que ceux qui pourraient être effectués en utilisant des techniques pangénomiques.

1) DPI / DPN pour les affections à révélation tardive

Il existe un certain nombre d'affections génétiques à manifestation tardive pour lesquelles un DPN ou un DPI sont envisageables. Parmi celles-ci, on peut citer la maladie de Huntington, les ataxies spino-cérébelleuses, la maladie de Becker, les formes familiales de maladie d'Alzheimer, la polykystose rénale autosomique dominante et certaines formes familiales de cancers (cancer du sein, polypose adénomateuse colique familiale ...).

Le nombre de DPN / DPI réalisés pour des maladies à révélation tardive en dehors du cancer est difficile à connaître avec précision.

En effet, ces maladies ne sont pas facilement individualisables dans les chiffres fournis dans le rapport 2007 de l'Agence de Biomédecine⁴. Par exemple, pour les chiffres disponibles pour 2006, les examens prénatals réalisés spécifiquement pour la myopathie de Becker sont inclus dans ceux concernant les dystrophinopathies en général. On peut cependant estimer que le nombre d'examens de ce type reste faible.

Les chiffres sont connus avec précision pour trois maladies à révélation tardive pour lesquelles un DPN a été réalisé:

- la neurofibromatose de type I (NF1) : 18
- la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) : 12
- la maladie de Huntington : 26.

Cela représente 2,1% (n = 56) des 2618 DPN effectués par des méthodes de biologie moléculaire en 2006. A partir de ces chiffres, on peut extrapoler que le nombre total de DPN réalisés par an en France pour des indications de maladies à révélation tardive se situe aux alentours de 70 à 80 par an, soit 2,5 à 3% des DPN moléculaires et 0,07 à 0,08 % des 93145 DPN pratiqués en 2006 pour des indications génétiques.

En ce qui concerne le DPI, neuf maladies à révélation tardive (en dehors des affections prédisposant aux cancers) étaient accessibles en France en 2006: l'ataxie spino-cérébelleuses (type non spécifié), le CMT1A et CMTX, la maladie de Huntington, la NF1, la pancréatite chronique calcifiante, la maladie de Marfan, la myopathie de Becker et l'atrophie optique dominante. Le nombre de demandes de DPI acceptées en 2006 pour ce type de maladies a été de 21 soit 7,3 % des 288 demandes de DPI en 2006.

La pratique des DPN / DPI pour les formes familiales de cancers a fait l'objet d'un rapport rédigé à la demande de l'Agence de Biomédecine sous la direction de Dominique Stoppa-Lyonnet⁵.

Le nombre de DPN ou de DPI réalisés en France pour cette indication reste également limité : 44 DPN pour des maladies à risque élevé de cancer pour les deux années 2005 et 2006, soit en moyenne 22 DPN par an et 24 demandes de DPI acceptées au cours de la même période, soit une moyenne de 12 demandes de DPI acceptées par an.

⁴ Rapport annuel de l'Agence de la biomédecine 2007

⁵ Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers. Rapport rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'INCa, 2007

Cependant, l'augmentation de l'activité de DPN / DPI pour les maladies à révélation tardive est prévisible en raison de i) l'augmentation du nombre de pathologies pour lesquelles le diagnostic devient disponible et ii) la meilleure diffusion de l'information aux couples concernés.

Les questions posées par cette activité sont les suivantes:

- Le DPN et le DPI sont ils acceptables pour les maladies à révélation tardive ?

La loi autorise ces examens pour des maladies d'une particulière gravité incurables au moment du diagnostic ce qui est le cas pour les maladies dont il est question.

- En revanche, la question de leur incurabilité au moment du diagnostic est parfois plus délicate.

Au Royaume-Uni, la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) ne mentionne pas l'incurabilité de la maladie comme un critère de décision mais insiste sur la gravité de celle-ci. De plus, la perception subjective de la gravité de la maladie de la part des couples demandeurs est prise en compte dans la décision.

- Les CDPN sont-ils compétents pour juger de la gravité et de l'incurabilité de ces maladies ?

La question peut, en effet, se poser car les membres des CDPN (dont la composition est régée par l'article R. 2131-12 du code de la santé publique⁶) ne sont en général pas des spécialistes des maladies à révélation tardive ni des formes familiales de cancer.

- Une réflexion approfondie devrait être menée pour que soit pondérée la notion de curabilité des affections justifiant un DPN ou un DPI par la perception qu'en ont les couples ou les familles qui ont à les subir.
- L'extension des DPN / DPI aux prédispositions génétiques pour les maladies communes multifactorielles ou les formes sporadiques de cancers va faire apparaître de nouveaux problèmes éthiques dans un avenir proche (voir chapitre suivant).

2) Diagnostic prénatal utilisant des techniques pangénomiques

Les nouvelles technologies d'étude du génome (puces à ADN) qui permettent d'étudier simultanément des milliers de paramètres génétiques ou celles qui permettent de séquencer

⁶Article R2131-12 du Code de la santé publique

rapidement l'ensemble du génome (séquençage à haut débit) vont avoir des conséquences majeures dans la pratique du diagnostic prénatal⁷.

Ces techniques sont d'ailleurs déjà appliquées dans cette indication. Par exemple, le laboratoire de génétique médicale du Baylor College de médecine⁸ propose des analyses prénatales avec une puce de CGH array permettant de rechercher des délétions de 421 loci contenant des gènes impliqués dans des pathologies monogéniques. Parmi ceux-ci, sont testés 28 loci de retards mentaux lié au chromosome X et 23 loci contenant des gènes impliqués dans l'autisme.

Il n'est pas déraisonnable de penser que ces techniques seront appliquées à un dépistage prénatal à haut débit pour toutes les grossesses lorsqu'elles seront adaptées en routine à l'étude de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.

Il faut, en réalité, distinguer deux sortes de situations dans lesquelles ces technologies pourront être utilisées en prénatal :

1) Des situations à haut risque de découverte d'une anomalie

C'est le cas de la recherche d'un micro remaniement chromosomique par CGH-array devant une anomalie échographique.

2) Des situations à bas risque s'apparentant à un dépistage.

C'est le cas des tests qui cherchent à mettre en évidence des associations entre des marqueurs génétiques et des prédispositions pour des maladies communes multifactorielles. Un exemple simple permet de comprendre les dangers que feraient peser l'utilisation de ces tests en prénatal. Supposons l'existence d'un test permettant le diagnostic d'une prédisposition à une maladie commune (comme l'autisme, la schizophrénie, l'obésité...) ayant une fiabilité de 99,9%. Ce test engendrerait un faux positif tous les 1000 tests. Si ce test était utilisé en France pour le dépistage et proposé à toutes les femmes enceintes (800 000 par an), il conduirait annuellement à 800 faux positifs pour lesquels les grossesses risqueraient d'être interrompues. Ce chiffre de 800 interruptions non justifiées de grossesse est à multiplier par autant de maladies pour lesquelles on testerait la prédisposition.

Il est malheureusement à peu près certain que ces type de tests prénatals seront mis sur le marché dans un avenir proche. Les firmes qui les commercialiseront feront valoir le droit des parents à accéder à n'importe quel niveau d'information génétique sur leur fœtus. Le grand

⁷ Shuster E. Microarray genetic screening: a prenatal roadblock for life? Lancet. 2007;369(9560):526-529.

⁸ <http://www.bcm.edu/geneticlabs/cma/>

public, s'il n'est pas correctement informé, ne comprendra pas que des limitations réglementaires puissent entraver leur utilisation.

b. Propositions

1) pour le DPN / DPI des affections à révélation tardive

- Il n'apparaît pas qu'il soit nécessaire de modifier les dispositions législatives actuelles en matière de DPN et de DPI. Cependant, il serait souhaitable que les CPDPN puissent être guidés dans leurs décisions vis-à-vis de ces maladies. En particulier, le recours à un médecin spécialisé (neurologue d'adultes, oncogénéticien, cancérologue...) devrait être demandé par les CPDPN de manière systématique quand ils sont confrontés à ce genre de problèmes. Les centres nationaux de référence et les centres de compétences pourraient être sollicités à cet effet.
- Une commission consultative créée sous l'égide de l'Agence de Biomédecine et de l'INCa pourrait également venir en aide au CPDPN. Cette commission pourrait être celle qui a été évoquée dans les chapitres précédents à laquelle s'adjoindraient des spécialistes spécifiquement concernés par ces maladies. Cette commission pourrait, en outre, être chargée d'assurer une veille sur les progrès technologiques et sur les avancées en matière de prise en charge des maladies à révélation tardive et des formes héréditaires de cancers.
- Une réflexion approfondie devrait être menée pour pondérer la notion de curabilité des affections justifiant un DPN ou un DPI par la perception qu'en ont les couples ou les familles qui ont à les subir.

2) Pour l'utilisation des technologies pangénomiques en prénatal

- L'utilisation des tests pangénomiques dans des situations à haut risque est justifiée. Il s'agit de la mise à disposition d'un test diagnostique plus performant justifié par une situation clinique adaptée.
- En revanche, l'utilisation des tests pangénomiques dans des situations à bas risque doit faire l'objet d'une réflexion très approfondie. C'est en particulier le cas des tests qui seraient effectués afin de mettre en évidence chez les fœtus des prédispositions pour

les maladies communes multifactorielles. La question de l'interdiction de l'utilisation de tels tests doit, à notre avis, être posée. Tout au moins, la mise en place d'une commission de veille technologique évaluant la validité, la fiabilité et l'utilité clinique de ces tests, nous semble indispensable.

- Un des rôles majeurs de cette commission serait de diffuser une information objective et complète pour le grand public et les professionnels de santé.

4. Les tests génétiques en accès libre (autotests)

a. Problèmes posés

Depuis quelques années, des services commerciaux proposent des tests génétiques pouvant être auto-prescrits par les personnes disposées à les payer. Ces tests sont proposés par des laboratoires le plus souvent situés hors de France et peuvent être achetés sur Internet.

Plusieurs de tests de ce type sont disponibles ;

- 1) des tests concernant des maladies génétiques
 - Soit des tests de certitude par l'identification d'une mutation dans un gène.
 - Soit des recherches de susceptibilité ou de protection vis-à-vis de pathologies communes multifactorielles (autisme, diabète, obésité...) ou de prédisposition morbide (comme par exemple la sensibilité à la nicotine⁹).

Des diagnostics prénatals (DPN) et même des diagnostics préimplantatoires (DPI) sont également disponibles en libre accès, comme par exemple sur le site du laboratoire labgenetics basé en Espagne¹⁰. Ces derniers tests nécessitent encore une intervention médicale pour l'obtention des prélèvements embryonnaires ou fœtaux mais qu'en sera t'il lorsque le DPN sera possible en routine à partir du sang maternel ?

- 2) Des analyses génétiques ne concernant pas des maladies génétiques :
 - Tests de paternité, de filiation ou d'appartenance à un groupe ethnique.
 - Identification de personnes par empreintes génétiques dans le cadre d'enquêtes privées.

⁹ <http://www.nicotest.com/index.html>

¹⁰ <http://www.labgenetics.com.es/fr/Default.htm>

- Détermination du sexe foetal
- Détermination des bases génétiques de caractéristiques physiques comme la couleur des yeux ou la force musculaire¹¹.
- Détermination de facteurs génétiques prétendument associés aux capacités intellectuelles (sur le site 23andme¹¹)

Les problèmes posés par les autotests en génétique sont les suivants :

- L'absence d'encadrement médical de la personne
 - Pour l'indication du test
 - Pour établir que ces tests ont une utilité clinique
 - Pour l'interprétation et le rendu des résultats
 - Pour la prise en charge médicale du patient une fois le résultat connu
 - Pour l'information de la famille
- L'absence d'encadrement éthique et juridique sur :
 - L'identité du patient
 - La nature du consentement
 - Le fait qu'il soit possible de tester des mineurs sans contrôle
 - Le fait que les résultats des tests puissent conduire à des interruptions de grossesse pour convenance comme cela peut être le cas avec la détermination du sexe foetal pour des raisons sociales ou culturelles.
 - Les risques de l'utilisation des tests à des fins discriminatoires ou abusives (pressions de l'entourage familial, d'un employeur, d'une compagnie d'assurance etc.).
- L'absence d'encadrement technique pour :
 - Eviter les risques d'erreur au niveau du prélèvement
 - Vérifier la validité des résultats
 - Contrôler la qualité du laboratoire

En résumé, la pratique des autotests en génétique est totalement déconnectée d'une démarche de santé. Ces tests court-circuitent le patient, devenu consommateur, de l'encadrement médical entourant nécessairement la prescription des tests et l'accompagnement individuel après le rendu des résultats. Ils représentent une menace tant sur le plan de la prise en charge médicale des patients que sur le plan social (assurances,

¹¹ <https://www.23andme.com>

accès au marché du travail, etc.). Il ne faut pas perdre de vue que les véritables motivations du développement de ces tests sont commerciales et bafouent les règles cliniques, déontologiques et éthiques qui doivent entourer l'utilisation des tests en génétique humaine.

b. Propositions

Les tests en libre accès relèvent difficilement de la législation ou de la réglementation. Leur interdiction est illusoire compte-tenu de la localisation hors de France des laboratoires qui les pratiquent et de l'accès non contrôlable à Internet. Un consensus international serait indispensable à ce sujet mais il semble difficile à obtenir. De plus, comme le rappelle l'avis n° 86 du Comité Consultatif National d'Ethique¹², l'interdiction de ces tests serait en contradiction avec l'article 10 sur la vie privée et le droit à l'information de la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine¹³ et avec la Loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades.

Il pourrait, en revanche, être proposé d'établir une veille permanente sur les produits disponibles sur le marché. Ce rôle pourrait être dévolu à la même commission au sein de l'Agence de Biomédecine que celle qui édicterait les règles de bonnes pratiques. Le rôle de cette commission dans le domaine des autotests serait de recenser les examens en libre accès, de les évaluer et de diffuser l'information auprès du grand public en rappelant les deux fondements des bonnes pratiques en matière de tests génétiques :

- Pas de test génétique sans utilité clinique
- Pas de test génétique sans suivi médical individualisé.

¹² Avis N° 86 du CCNE: Problèmes posés par la commercialisation d'autotests permettant le diagnostic de l'infection à VIH et le diagnostic des maladies génétiques

¹³ Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine. Conseil de l'Europe, Oviedo, 4.IV.1997

5) Le dépistage génétique en population

a. Problèmes posés

Le dépistage génétique^{14 15 16} a pour but d'identifier des individus atteints d'une maladie ou à risque de développer une maladie et, éventuellement à risque de la transmettre à leurs enfants. Les analyses pan-génomiques par puce à ADN et le séquençage à haut débit, dont les coûts vont rapidement baisser, vont permettre dans un proche avenir d'effectuer la recherche de mutations dans des gènes responsables de pathologies monogéniques et des facteurs de prédispositions génétiques sur de grandes populations. Dans les années à venir, un grand nombre de pathologies génétiques pourront être testées et diagnostiquées soit en prénatal (voir chapitre précédent) soit après la naissance. De même, il sera possible de déterminer chez les individus la présence de marqueurs génétiques associés à la prédisposition pour des pathologies communes multifactorielles dont la prévalence est de très loin supérieure à celle des pathologies génétiques (HTA, obésité, diabète, etc.).

Ces tests pourront être effectués sur des populations ciblées (comme c'est déjà le cas, par exemple, pour la détection des hétérozygotes pour la β thalassémie et la maladie de Tay-Sachs dans certaines régions du monde) ou sur des populations beaucoup plus larges (comme c'est déjà le cas pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose).

La généralisation de ces tests ne manquera pas de poser des problèmes nouveaux que l'on peut lister de façon non exhaustive :

- L'utilité des tests en santé publique
- Leur validité scientifique
- L'interprétation et le rendu des résultats
- Le problème des consentements
- L'utilisation et la confidentialité des résultats
- La prise en charge médicale des personnes dépistées
- Les dépistages chez les mineurs
- La nécessité d'un accès équitable aux tests
- Le risque de discrimination

¹⁴ McCabe LL, McCabe ER. Expanded newborn screening: implications for genomic medicine. *Annu Rev Med.* 2008;59:163-175.

¹⁵ McCabe LL, McCabe ER. Genetic screening: carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:57-569

¹⁶ Khoury et al. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med.* 2003;348:505-508.

b. Propositions

- Il est nécessaire de mener une réflexion permanente sur l'utilisation des tests génétique qui pourraient être utilisés pour un dépistage en population. Cette réflexion doit se faire en parallèle avec les réflexions menées à l'étranger¹⁷ et au niveau de l'OMS¹⁸. Le dépistage génétique des affections tardives devrait être pensé à partir des règles qui ont été édictées pour le diagnostic néonatal par Wilson et Jungner en 1968¹⁹. Cependant, ces règles doivent être adaptées aux contraintes techniques et sociétales inhérentes aux tests génétiques.
- Cette réflexion devrait se faire au sein de la commission de l'Agence de Biomédecine déjà citée à de nombreuses reprises dans ce document.
- Certains critères retenus à partir de ceux le plus souvent cités dans la littérature sur ce genre de dépistage peuvent d'ores et déjà servir de guide à la réflexion:
 - Les programmes de dépistage doivent répondre à un besoin reconnu de santé publique.
 - Les objectifs du dépistage doivent être définis avant sa mise en place.
 - Les tests doivent être réalisés sur une population définie.
 - L'efficacité des tests doit se baser sur une évidence scientifique.
 - Les programmes de dépistage doivent intégrer des mesures détaillées d'information des populations ciblées et de prise en charge clinique des personnes dépistées.
 - Une assurance qualité doit être mise en place pour minimiser les risques d'erreur du dépistage.
 - Les programmes de dépistage doivent assurer le choix libre et éclairé, la confidentialité et le respect de l'autonomie des personnes.
 - Les dépistages doivent être équitables et accessibles à toute la population ciblée.
 - L'évaluation des programmes doit être prévue avant leurs mises en place.
 - Les bénéfices du dépistage doivent être supérieurs à ces inconvénients.

¹⁷ McCabe LL, McCabe ER. Expanded newborn screening: implications for genomic medicine. Annu Rev Med. 2008;59:163-175.

¹⁸ Andermann et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008 ;86:317-319.

¹⁹ Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.

6. La découverte fortuite d'une anomalie génétique

a. Problèmes posés

L'augmentation du nombre de tests génétiques réalisés ainsi que le transfert récent en diagnostic de techniques permettant une analyse pangénomique comme les puces à ADN (CGH array, puce d'expression, etc.) et bientôt le séquençage à haut débit, peuvent être à l'origine de différents problèmes comme par exemple²⁰:

- La découverte d'une anomalie sur l'ADN provenant non pas du patient mais de celui utilisé comme témoin.
- La mise en évidence chez le patient d'une anomalie d'un locus utilisé comme contrôle. Le patient n'est en général pas informé de cette recherche précise. Faut-il lui donner l'information de cette altération découverte fortuitement, ce d'autant que cela peut avoir un retentissement phénotypique ou des conséquences en terme de conseil génétique ?
- La mise en évidence (par exemple par CGH array) d'une anomalie *de novo* qui n'a jamais été décrite ni comme variant pathogène ni comme un polymorphisme. Peut-on être sûr de la corrélation entre le génotype observé et le phénotype ? Ne s'agit-il pas d'un nouveau variant méconnu ? Peut-on proposer un conseil génétique avec un diagnostic prénatal avec un degré de certitude suffisant ?
- La mise en évidence de variations du nombre de copies (copy number variation, CNV) au sein du génome du patient, connues pour être des polymorphismes (copy number polymorphism, CNP). En moyenne, sur une puce comprenant 105 000 oligonucléotides, entre 5 et 10 CNP sont mis en évidence pour chaque patient. La mise en évidence de ces CNP doit-elle être annoncée au patient ?
- Le diagnostic fortuit d'hétérozygotie.
Il est, en effet, possible par les méthodes actuelles de mettre en évidence la délétion d'un gène pouvant être impliqué dans une maladie récessive. Dans ce cas, un diagnostic d'hétérozygotie est réalisé pour le patient.

1. ²⁰ Kohane et al. The incidentalome: a threat to genomic medicine. JAMA. 2006;296(2):212-215.

Faut-il l'en informer en sachant que s'il n'y a pas de conséquence directe pour lui, il pourrait y en avoir en termes de conseil génétique pour sa famille ou sa descendance ? De plus, cette information ne répond pas à la question diagnostique posée initialement.

- La mise en évidence de facteur de prédisposition.

Il est possible de détecter au cours des analyses pan-génomiques des anomalies telles que la délétion d'un gène de prédisposition aux tumeurs (délétion de *p53*, de *BRCA1*, d'*APC*, etc.). Cette constatation ne répond pas à la question diagnostique initiale mais conduit à poser clairement le diagnostic d'une prédisposition au développement d'un cancer. Le problème est alors complexe en termes d'annonce de l'anomalie au patient (surtout s'il est mineur) et de conseil génétique.

Ces deux derniers points posent le problème de l'annonce non sollicitée d'une pathologie génétique. En effet, les parents ou le patient ont signé un consentement afin de trouver une étiologie à un problème spécifique et non pas pour le diagnostic d'une hétérozygotie ou d'une prédisposition à une autre maladie.

Par ailleurs, les études d'associations génétiques et la recherche de prédispositions aux maladies complexes ou multifactorielles posent également des problèmes vis-à-vis des patients. En effet, de plus en plus d'études montrant que la variation du nombre de copies (CNP) à un locus peut prédisposer à une maladie donnée sont publiées dans la littérature. Cela a été récemment le cas pour des maladies telles que l'autisme²¹ et la schizophrénie²². Il pourra arriver que de tels CNP soient mis en évidence fortuitement au cours de tests diagnostiques. Que faut-il faire de ces nouvelles informations vis-à-vis du patient? Cela pose plusieurs problèmes :

- La validité des ces études qui pour l'instant restent souvent isolées.
- Le problème de la conservation de l'information concernant les CNP de tous les patients. Il s'agit d'un problème qui peut se révéler très important en pratique compte tenu du nombre de données collectées par patient.
- Les généticiens ont-ils la possibilité de réaliser des études bibliographiques permanentes pour rester à l'affût des changements de statut de CNP qui peuvent devenir des CNV pathogènes ou des CNP prédisposant à une maladie ? Le praticien a-

²¹ Marshall et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. Am J Hum Genet.

2008;82(2):477-488.

²² Stefansson H Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature. 2008;455(7210):232-236.

t-il réellement la capacité et le devoir à chaque nouvelle publication de rechercher dans ses bases de données si les patients testés sont porteurs de certains de ces CNP ? Si oui, doit-il en informer le prescripteur ? Ce problème est d'autant plus crucial, qu'un premier résultat normal aura été rendu mais qu'avec le temps les interprétations pourront se modifier. Y a t il un intérêt pour le patient et/ou sa famille à connaître ces prédispositions ? Le patient était-il informé de la possible évolution de la normalité initiale du résultat ? Souhaite-t-il connaître ces prédispositions ? Doit-on lui en parler au moment de la signature du consentement ?

b. Propositions

- Une fois encore, l'attitude vis-à-vis de la découverte fortuite d'anomalies dans la réalisation d'un test génétique relève des règles de bonnes pratiques à édicter de façon évolutive en prenant l'avis des meilleurs experts du domaine
- En particulier, une clause pourrait permettre de ne pas transmettre au patient une information génétique quand elle est sans conséquence pour sa propre santé ou que l'on est dans l'incapacité de conclure.

7. Discriminations en raison des caractéristiques génétiques

La notion de discrimination en raison des caractéristiques génétiques est abordée dans l'Article 16-13 du code civil qui stipule que "Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques". Ce court texte ne tient pas compte, à notre avis, des technologies génétiques actuellement disponibles ni de l'accessibilité aux tests via internet. Par exemple, l'utilisation de marqueurs pangénomiques peut actuellement permettre de stratifier les différentes populations humaines en fonction de leurs origines ethniques ou géographiques²³. Des tests de ce genre sont disponibles en accès libre.

Il serait utile, de fait, de préciser dans la loi que le refus de toutes formes de discrimination en raison du patrimoine génétique s'applique non seulement à une personne en tant qu'individu mais également en tant que membre d'un groupe.

Il devient également nécessaire d'ajouter la notion de stigmatisation à celle de discrimination comme le stipule le protocole additionnel à la convention d'Oviedo relatif aux tests génétiques à des fins médicales²⁴.

A l'inverse, on peut concevoir que l'appartenance à un groupe ethnique ayant des marqueurs génétiques en commun puisse être valorisée.

De même, une sélection positive pourrait être faite à partir de marqueurs génétiques prétendument associés à des capacités supérieures sur le plan intellectuel²⁵ ou physique²⁶.

En conséquence, il faudrait pouvoir introduire dans la loi la notion qu'aucune personne ou qu'aucun groupe de personnes ne peut se prévaloir de ses caractéristiques génétiques pour en tirer un avantage.

²³ Tian C, Gregersen PK, Seldin MF. Accounting for ancestry: population substructure and genome-wide association studies. *Hum Mol Genet*. 2008 Oct 15;17(R2):R143-50.

²⁴ Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales (Conseil de l'Europe, 27/11/08)

²⁵ Posthuma et al. A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *Am J Hum Genet*. 2005;77:318-326.

²⁶ Yang N et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*. 2003;73:627-31.

8. Conservation de l'ADN, problème des biocollections

a. Problèmes posés

Les laboratoires de biologie moléculaire reçoivent tous les jours de nombreux prélèvements de cellules ou de tissus à visée diagnostique. Il s'agit de prélèvements sanguins, prélèvements tissulaires (biopsie de peau, biopsie musculaire...), prélèvements fœtaux (liquides amniotiques, ponctions de trophoblaste, tissus fœtaux obtenus après IMG). Ces prélèvements sont traités pour en extraire l'ADN et/ou l'ARN utilisés pour effectuer les analyses demandées. Une fois la partie analytique terminée, les questions suivantes se posent :

- **Que faire du matériel biologique restant ?**

Faut-il éliminer ce matériel une fois que les résultats ont été validés par le biologiste agréé ?

Faut-il le conserver ? Pourquoi faire ? Dans quelles conditions ? Combien de temps ?

La question est de savoir si l'on peut et/ou doit conserver les échantillons biologiques d'une personne dans les laboratoires de diagnostic (tout échantillon susceptible de permettre l'examen de ses caractéristiques génétiques).

- **Pourquoi serait-il nécessaire de conserver de tels échantillons ?**

- L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales nécessite parfois d'explorer plusieurs régions du génome, avec plusieurs techniques différentes, selon un arbre décisionnel évolutif. La stratégie diagnostique n'est donc pas toujours prédefinie le jour du prélèvement. Elle est évolutive en fonction des connaissances acquises en permanence et peut se dérouler sur de longues périodes de temps d'où l'intérêt de pouvoir revenir sur des échantillons conservés à plusieurs mois ou années de distance.
- La conservation de matériel génétique même après le décès du patient (notamment dans le cadre de pathologies létales en période périnatale ou dans la petite enfance) s'avère souvent nécessaire pour pouvoir donner un conseil génétique fiable aux membres de la famille.
- Les laboratoires de diagnostic ont besoin de témoins positifs et négatifs pour valider leurs techniques (mise au point et contrôle de qualité). Les échantillons conservés peuvent servir de témoins.
- La génétique médicale est une discipline très évolutive. Aussi, pour la plupart des maladies génétiques, il est difficile de distinguer ce qui est de l'ordre du diagnostic (au

bénéfice du patient et de sa famille) de ce qui appartient à la démarche de recherche (au bénéfice du patient lui-même et / ou de la société). Des échantillons biologiques obtenus dans un objectif initial d'aide au diagnostic peuvent s'avérer secondairement intéressants dans le cadre de protocole de recherche clinique ou plus fondamentale.

- **Quelles doivent être les conditions de conservation des échantillons ?**

La conservation d'échantillons biologiques (susceptibles de permettre l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne) est contraignante en terme:

- d'identification précise des échantillons (données personnelles informatisées),
- d'espace de stockage
- de coût (équipement, consommable, temps technicien...)
- de respect des conditions de stockage (qualité de la conservation, qualité de l'identification des échantillons, qualité du stockage pour un usage différé...)

De plus, cette conservation présente des risques :

- risques d'erreur (d'autant plus grands que le nombre d'échantillons conservés est grand et que le laboratoire n'a pas vocation première à être une biobanque).
- risques de mésusage (usage sans consentement de la personne et/ou usage au détriment de la personne par les assureurs, les employeurs, la justice, l'état...).

D'autre part, l'article L.1131-4 du code de la santé publique stipule que la conservation et la transformation d'éléments et produits du corps humain, incluant la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains à des fins de recherche génétique, sont régies par les dispositions des articles L. 1243-3 et L. 1243-4 de la loi relative à la bioéthique. Dans cet article, le terme "à des fins de recherche génétique" est ambigu : s'agit-il de "recherche en génétique" ou de "recherche des caractéristiques génétiques"? Faut-il entendre que tous les laboratoires de génétique qui conservent des échantillons biologiques à visée diagnostique doivent se soumettre à cette législation (déclaration de collections, obtention d'une autorisation...) au même titre que les Centres de Ressource Biologique (CRB) ? En d'autres termes : quels liens établir entre les ressources biologiques des laboratoires de diagnostic et les ressources biologiques des CRB ?

- Peut-on et dans quelles conditions utiliser dans un but de recherche, des échantillons biologiques initialement prélevés dans un but de diagnostic ?

Comme précédemment signalé, le passage de la visée strictement médicale, à la visée de recherche clinique, voire à la visée de recherche fondamentale est courant en génétique au regard de la dynamique de cette spécialité.

Dans sa version d'Août 2004 à l'article L1211.2, la loi prévoit que "*l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire....*".

Ainsi s'il est théoriquement possible, cet usage secondaire s'avère difficile en pratique au regard des exigences en matière d'information et de consentement (en particulier de la part des Comités de Protection des Personnes qui évaluent les protocoles de recherche).

Sur ce point précis, une véritable réflexion serait nécessaire, analysant la balance entre les bénéfices attendus à titre individuel et collectif et les risques potentiels pour la personne.

- Quelles sont les conséquences en matière d'information et de consentement ?

Concernant l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques, l'Article 16-10 du code civil stipule que "*l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment*"

Il est donc clairement prescrit par la loi (et ce dans un but de protection des personnes) qu'aucune analyse génétique (à des fins médicales ou de recherche) ne devrait être faite sans information préalable de la personne sur la nature et la finalité de l'examen.

En réalité "l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne" recouvre des réalités très diverses :

- recherche d'une mutation donnée dans un gène donné dans le cadre d'une démarche de diagnostic et de conseil génétique
- recherches multiples ciblées sur plusieurs gènes parallèlement ou consécutivement et parfois associées à des études pangénomiques dans le cadre d'une aide au diagnostic.
- analyses prospectives dans un cadre de recherche avec ou sans bénéfice attendu pour le patient.

L'information à apporter à la personne (ou à ses représentants légaux) doit-elle porter sur "la nature et la finalité" de chaque analyse prescrite ou sur "la nature et la finalité" des analyses génétiques en général ?

Par exemple, pour un enfant qui présenterait un retard mental, doit-on informer les parents sur la nature et la finalité:

- du caryotype standard,
- de chaque analyse moléculaire (pour le syndrome de l'X fragile, pour le syndrome d'Angelman et pour le syndrome de Rett etc.)
- et éventuellement, de la technique de CGH array à la recherche de microremanierments avec l'obligation de reconvoquer la famille et de l'informer chaque fois qu'un nouveau test est prescrit ?

Ou bien doit-on donner une information globale sur le fait que l'ensemble des analyses prescrites aura pour but d'identifier une éventuelle anomalie génétique à l'origine du retard mental dont souffre l'enfant ?

Faut-il anticiper, pour chaque prélèvement fait dans un but médical, un usage secondaire possible ?

- des données moléculaires et cliniques obtenues (anonymisées) pour des communications au sein de la communauté médicale ou scientifique
- des échantillons biologiques (anonymisés) pour servir de témoin dans le cadre de la démarche qualité
- des échantillons biologiques (anonymisés ou non) à visée de recherche

Et si oui, faut-il prévoir une information et le recueil d'un consentement systématique pour chacun de ces usages secondaires ?

Une information trop précise risquerait de ralentir les investigations surtout dans les situations où de nouvelles hypothèses moléculaires naîtraient des données de la science. Une information trop globale pourrait aboutir à la découverte fortuite de caractéristiques génétiques non recherchées et dont la signification pourrait être difficilement interprétable pour le patient. Une information trop diversifiée (à propos des analyses prescrites et aussi des usages secondaires possibles) pourrait perdre de sa pertinence du fait de sa trop grande complexité et être anxiogène.

Les "médecins prescripteurs" sont-ils toujours à même d'apporter réellement de telles informations (tant en termes de connaissance, que de temps et de disponibilité) ?

Comment améliorer la qualité des informations transmises pour se rapprocher d'un consentement réellement éclairé ?

b. Propositions

b.1 On pourrait concevoir de ne pas conserver le matériel génétique restant

- Une fois les résultats de la ou des analyses moléculaires prescrites validés par un biologiste agréé
- Ou après un délai à définir

Cette position pourrait se justifier par exemple :

- Pour tous les échantillons obtenus dans le but de faire une recherche ciblée de mutation(s) dans un gène donné (lorsque le génotype du cas index est connu).
- Dans le cas des enquêtes familiales dans le cadre d'un conseil génétique (maladie autosomique récessive ou maladie récessive liée à l'X).
- Pour le diagnostic présymptomatique.
- Pour le diagnostic prénatal.
- Pour les échantillons obtenus pour un conjoint sain et sans antécédent dans le cadre d'une démarche d'évaluation du risque génétique d'un couple (maladie autosomique récessive).

Les inconvénients d'une telle attitude seraient:

- L'impossibilité de revenir sur un échantillon pour contrôler un résultat en cas de litige ou pour compléter les analyses (au cas où des données supplémentaires utiles pour les apparentés auraient été obtenues chez le cas index).
- L'obligation de prélever pour toute demande ultérieure (par exemple : demande de diagnostic prénatal en cas de risque pour la descendance). Ce dernier point peut aussi être envisagé comme un avantage voire une nécessité au regard des risques d'erreur et des coûts liés à la conservation.
- De priver les laboratoires d'échantillons qui sont couramment utilisés comme contrôles (positifs ou négatifs).

Les avantages d'une telle attitude seraient d'éviter les contraintes et les risques de la conservation qui n'a, dans ces situations précises, pas d'intérêt réel pour la personne.

Une telle décision devrait probablement être assortie de la recommandation de contrôler chaque résultat moléculaire obtenu. Cela est déjà préconisé dans la plupart des cas suivants :

- Pour le diagnostic présymptomatique (contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant)
- Pour le diagnostic prénatal (contrôle avec une deuxième technique réalisée indépendamment)

Il faudrait peut être étendre cette recommandation aux analyses réalisées dans le cadre des démarches de conseil génétique.

b.2 On pourrait décider de conserver le matériel génétique restant jusqu'à épuisement du stock

Conserver des échantillons de matériel biologique d'une personne s'avère parfois nécessaire pour :

- Faire préciser, conforter ou compléter un diagnostic moléculaire (dans l'intérêt du patient ou de sa famille).
- Constituer des collections dans un but de recherche clinique ou fondamentale
- Servir de témoins contrôles

Une telle décision devrait probablement être assortie de réflexions sur :

- Les informations initiales à donner à la personne concernant la stratégie diagnostique et la possibilité d'utiliser les "restes" dans un but de recherche.
- Les conditions dans lesquelles on jugera nécessaire de reconvoquer la personne pour un complément d'information (faire connaître l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche, les bénéfices....)
- Les conditions de conservation (au laboratoire de diagnostic ou dans un CRB) : dans quelle mesure serait-il alors possible de requalifier de tels échantillons ?
- Les informations à transmettre à l'issue des recherches complémentaires.

Si les résultats obtenus montrent une anomalie, devront-ils être systématiquement communiqués au patient ? Ne risque-t-on pas de négliger le droit du patient de rester dans l'ignorance de ses résultats, d'autant plus si l'on ne sait pas bien en interpréter les conséquences ? Et que faire si le patient est perdu de vue ? Et lorsque les résultats des investigations complémentaires sont normaux, doit-on les taire ou ne faudrait-il pas les communiquer aussi au patient ?

C. Conclusions

Ce document représente l'état actuel des réflexions du groupe Génétique et Bioéthique de la FFGH sur les questions qu'il considère comme devant être pris en compte dans le débat précédent la révision de la loi de bioéthique.

Les principaux questionnements de ce groupe concernent les utilisations actuelles et futures des tests génétiques. Ce sujet semble, en effet, avoir des implications sociétales largement aussi importantes que celle de l'utilisation des cellules souches embryonnaires et de la recherche sur l'embryon qui monopolisent actuellement le débat.

Les différents points abordés dans ce document conduisent à suggérer la création d'un organisme de veille sur l'utilisation des tests génétiques chez l'homme. Cet organisme pourrait être hébergé par l'Agence de Biomédecine comme le prévoit le code de la santé publique dans sa version actuellement en vigueur (article R. R1131-3).

Il aurait pour rôle d'établir et de diffuser des règles de bonnes pratiques en matière de génétique humaine ainsi que de donner des avis circonstanciés sur la validité scientifique, l'utilité clinique et en santé publique des tests génétiques qui vont être disponibles.

Il serait essentiellement composé de professionnels impliqués dans la génétique humaine et médicale et de juristes.

Il participerait de façon active à la diffusion de l'information sur les pathologies génétiques et les tests disponibles auprès du grand public et des professionnels de santé

Enfin, cet organisme travaillerait en relation avec les instances européennes (conseil de l'Europe) et internationales (OMS) afin d'harmoniser la réflexion sur ce qui représente, aux yeux du groupe de Génétique et Bioéthique de la FFGH, un enjeu majeur de société.