

Environnement de la médecine prédictive

Recommandations internationales, réglementation nationale, réflexions éthiques sur son utilisation et les précautions qu'elle requiert, tentent de définir un cadre d'exercice de la médecine prédictive.

Valérie Seror
Chargée de recherches à l'Inserm,
U 537, Centre de recherche en économie et gestion appliquée à la santé (Cregas)

L'information comme outil d'aide à la décision

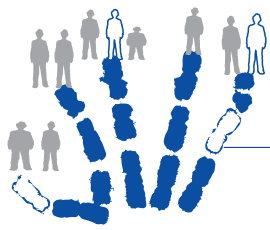
Le domaine de la médecine prédictive soulève, dans un certain nombre de cas, la question de la prise de décision du patient eu égard aux tests génétiques et à leur recours pour des raisons notamment liées aux limites de l'expertise médicale. En effet, en l'état actuel des connaissances scientifiques et médicales, ces limites peuvent provenir, d'une part, de l'incertitude qui pèse sur les implications du diagnostic de mutation ou d'absence de mutation génétique sur le développement éventuel de la pathologie, et, d'autre part, d'un diagnostic qui, le plus souvent, ne peut pas être suivi d'une proposition médicale de nature thérapeutique. On est ainsi amené à remettre en cause le cadre traditionnel de la relation médecin-patient pour la prise de décision médicale, qui est fondé sur les constats d'ignorance et d'incertitude du patient quant à la qualification de son état de santé et les moyens de sa restauration. La relation médecin-patient est en effet traditionnellement supposée être pilotée par le professionnel de santé, qui a le double rôle de formulation de la demande du patient et d'offre de biens et de services médicaux. Or, dans le domaine de la médecine prédictive, il apparaît que la décision médicale ne peut généralement s'appuyer sur le seul caractère approprié du choix, du point de vue du professionnel de santé, mais qu'elle doit intégrer le patient en tant que décideur impliqué dans sa prise en charge [44].

La remise en cause d'une délégation complète de

la décision médicale au professionnel de santé soulève alors la question des « poids » respectifs du professionnel de santé et du patient dans la prise de décision. Dans la perspective de qualifier la prise de décision au regard de l'implication de chacun des acteurs, l'approche « paternaliste » est opposée aux approches de « décision informée » et de « décision partagée » [7]. L'approche « paternaliste », centrée sur la compétence du professionnel de santé, se définit par une information qui est délivrée dans l'optique d'une adhésion du patient au choix que le médecin estime être le meilleur. L'approche de « décision informée » donne, quant à elle, un rôle fondamental au patient en ce qu'elle suppose que la décision repose à la fois sur une augmentation de ses connaissances et sur ses préférences en matière de choix et de conséquences des choix. Enfin, dans la lignée de l'approche précédente, l'approche de « décision partagée » propose une prise de décision consensuelle fondée sur un échange, plutôt qu'un transfert d'informations. À l'énoncé de ces modes de prise de décision, le rôle de l'information en tant qu'outil d'aide à la décision se trouve clairement posé.

Le patient individu-décideur

Considérer le patient en tant qu'individu-décideur conduit, en économie, à se situer dans le cadre d'analyse de la théorie de la décision et, plus précisément, de la théorie des choix individuels. Sous-tendu par des hypothèses définissant la rationalité du comportement individuel (axiomes régissant les préférences individuelles sur les actions possibles et les conséquences des actions), le comportement de choix de l'individu consiste, après examen des options de choix disponibles, à sélectionner l'option dont il anticipe une utilité (un bien-être) maximale au regard de la « valeur » qu'il accorde



aux conséquences possibles de l'option de choix et compte tenu des probabilités de survenue des conséquences ou de la perception qu'il a de ces probabilités.

Or, dans le domaine médical, l'information sur les choix possibles et sur les conséquences des choix n'est généralement pas directement accessible au patient. Considérer le patient en tant qu'individu-décideur dans la prise de décision médicale soulève ainsi la question de l'information qui est nécessaire à l'expression de ses choix.

L'exemple du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21

Afin d'illustrer la question de l'aide à la décision procurée par l'information, l'exemple du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21 apparaît particulièrement pertinent pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les conséquences de la décision des femmes concernant le dépistage ou le diagnostic prénatal s'inscrivent dans un horizon temporel clairement borné (la naissance

de l'enfant), ce qui facilite l'analyse. De plus, la décision de recours au dépistage est susceptible de ne pas constituer une décision unique mais peut être à l'origine de prises de décision ultérieures (dans le cas de la découverte d'un risque élevé et dans le cas du diagnostic d'une anomalie chromosomique). Ainsi, la question de l'information nécessaire à la prise de décision se positionne non seulement au regard de la décision actuelle à laquelle la femme enceinte (le couple) est confrontée, mais également au regard d'éventuelles décisions ultérieures.

Enfin, sur un plan législatif, la proposition de l'acte de dépistage ou de diagnostic prénatal est soumise à une obligation d'information de la femme enceinte, qui porte sur « *les caractéristiques de la maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse* », ainsi que sur « *les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences* » (décret du 6 mai 1995 ; loi 94-654). Le

Impact psychologique de la médecine prédictive

Tests prédictifs ou tests de prédisposition ont un impact psychologique déterminant dont il faut tenir compte au niveau de la prise en charge des individus.

Claire Julian-Reynier
Chargée de recherche à l'Inserm, U379, Marseille

De la pédiatrie à la neurologie en passant par la cancérologie, la cardiologie, l'endocrinologie, et bien d'autres spécialités médicales, nous soulignons d'emblée non seulement combien il serait réducteur mais surtout erroné de souhaiter « globaliser » les questions d'ordre psychologique qui se posent en génétique « prédictive » dans la mesure où celles-ci touchent maintenant l'ensemble de la médecine clinique. Nos illustrations font référence aux champs pour lesquels on dispose actuellement du maximum d'évidences à partir de la littérature scientifique.

L'étude de la spécificité des aspects psychologiques de la « médecine prédictive » a été introduite de manière contemporaine à la mise en place des tests génétiques dans le domaine de la maladie de Huntington [10]. Les résultats disponibles sont fortement empreints de cette première initiative. Une analyse génétique permettait pour cette affection de prédire avec une quasi-certitude la survenue d'une maladie gravissime chez une personne pour laquelle aucune intervention médicale ne pouvait changer une évolution clinique dramatique. Dans ce contexte et face à une innovation technologique majeure, l'inquiétude des

professionnels de santé était avant tout de ne pas nuire. Sachant que le seul type de prise en charge qui pouvait être proposé était d'ordre neurologique, psychiatrique et psychologique, celle-ci a été particulièrement bien standardisée, notamment sous l'impulsion des familles de patients et d'un consortium professionnel international. L'intérêt des tests génétiques pour la maladie de Huntington n'est « que » prédictif et il en va de même pour l'ensemble des pathologies pour lesquelles l'évolution clinique ne peut être modifiée par une prévention primaire ou un dépistage. Le seul apport réside ici dans l'information qui va être donnée concernant le « statut » génétique. Par l'intermédiaire des résultats, l'individu quitte l'état d'incertitude lié au statut de personne ayant un risque *a priori* de 25 % ou de 50 % de développer la maladie (selon l'atteinte d'un grand-parent ou d'un parent), pour passer à celui d'une personne ayant la certitude de développer la maladie (si le test est positif) ou de ne pas la développer (si le test est négatif). À la différence des tests « prédictifs » concernant les maladies de transmission autosomique dominante à pénétrance complète, de nouvelles familles de gènes ont été progressivement

professionnel de santé doit certifier avoir informé la femme enceinte (signature d'une attestation) et la prescription doit être accompagnée du consentement écrit de la femme pour la réalisation de l'acte (arrêté du 30 septembre 1997 complété par celui du 11 février 1999).

Dans ce contexte où l'on peut considérer que l'obligation publique d'information traduit la volonté de donner à la femme (au couple) les moyens d'une prise de décision qui soit la « meilleure possible » de son point de vue [7], il en découle que l'information délivrée devrait être adaptée et présentée de façon non directive afin qu'elle puisse jouer son rôle d'aide à la décision [7, 33]. Mais qu'en est-il dans la réalité des pratiques professionnelles et du point de vue des femmes enceintes ?

Quelle est la contribution de l'information délivrée à la prise de décision effective de recours ?

Afin d'étayer ce point, considérons les résultats de

l'enquête initiée en 1998 par le ministère de l'Emploi et de la Solidarité, dans le cadre de la préparation de la décision définitive d'extension des indications de recours au diagnostic prénatal aux résultats du dépistage sérique de la trisomie 21. Cette enquête, menée à l'échelle nationale, visait d'une part à évaluer si les femmes enceintes ayant recouru au dépistage avaient disposé d'une information délivrée par le prescripteur et, d'autre part, à rendre compte de leur opinion quant à l'information reçue [43].

Ce qui ressort tout d'abord de cette enquête (taux de réponse : 39 % ; 1 473 questionnaires analysés), c'est que la démarche d'information des femmes enceintes lors de la proposition du test de dépistage paraît effectivement intégrée aux pratiques professionnelles : 90 % des femmes considèrent que la prescription du test a été précédée d'un entretien à son propos, et, parmi les femmes qui estiment le contraire, 80 % d'entre elles déclarent que des explications leur ont été données. En ce qui concerne l'opinion des femmes

mises en évidence dans le courant des années quatre-vingt-dix, parmi lesquelles on distingue celles des gènes de « prédisposition » aux cancers du sein et du colon. Prédisposition et non plus « prédiction », dans la mesure où la pénétrance de ces gènes, même si elle peut être très élevée, n'est pas complète dans la majorité des cas et peut varier selon les mutations en cause à l'intérieur d'un même gène. Cette variabilité peut aussi concerner la nature du tableau clinique.

L'intérêt et les conséquences psychologiques des tests de prédisposition génétique dépendront alors de la disponibilité ou non de mesures de prévention qui peuvent être mises en place en aval des résultats. Nous avons ici deux niveaux de conséquences qu'il faut anticiper : le premier correspond à celles consécutives à l'analyse biologique proprement dite, dont l'objectif est d'identifier deux types de populations : celle ayant une forte prédisposition génétique, et celle n'ayant pas de prédisposition génétique mais conservant toutefois le risque de la population générale. Le deuxième niveau concerne les conséquences psychologiques liées à la prise en charge médicale préven-

tive des personnes à l'issue du résultat biologique.

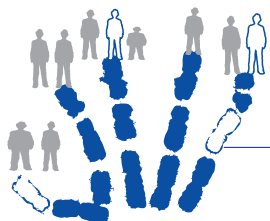
Conséquences psychologiques de l'analyse biologique

Dans la très grande majorité des cas, que les résultats des tests de prédisposition génétique soient favorables (absence de prédisposition) ou défavorables (présence d'une prédisposition), une conséquence bénéfique majeure peut être retrouvée : c'est la diminution de l'incertitude vis-à-vis du risque génétique. Dans la très grande majorité des cas, car il existe encore des « zones d'ombre », par exemple dans les formes héréditaires de cancers du sein et/ou de l'ovaire pour lesquelles tous les gènes ne sont pas encore connus et identifiables, une personne peut avoir eu une analyse des gènes de susceptibilité connus à l'heure actuelle, les gènes BRCA1 et BRCA2, sans qu'une mutation ait pu être retrouvée dans sa famille. Pour les personnes de cette famille, l'incertitude persiste à la suite de cette analyse car d'autres gènes de susceptibilité que ceux identifiés jusqu'à présent existent, mais ne sont pas identifiables, et toutes les mutations des deux gènes connus ne peuvent être mises en évidence en rou-

tine. Lorsqu'une mutation familiale n'a pas encore été identifiée, il existe donc certains cas où l'incertitude persiste malgré des premiers résultats négatifs (souvent appelés « non informatifs »).

Une corollaire positif de cette « certitude » va être la possibilité pour les personnes de mieux planifier leur avenir, non seulement au niveau individuel mais aussi au niveau familial et social au sens large (vie de couple, choix de reproduction, vie professionnelle, vie matérielle, choix de prévention). De nombreux exemples, notamment dans la maladie de Huntington, ont montré que tous les choix d'existence étaient influencés par la maladie : choix d'un conjoint suffisamment « gentil » pour assumer la maladie une fois celle-ci déclarée, choix de ne pas avoir de descendance ou au contraire d'avoir une descendance pour pouvoir assumer la maladie du parent... Pour les patientes n'étant pas à risque génétique de cancer du sein et/ou de l'ovaire, l'absence de questionnement vis-à-vis d'une éventuelle chirurgie prophylactique et un rythme moins intense de surveillance seront des éléments très positifs.

Dans certains cas de figure, l'analyse biologique donnera lieu à une nouvelle



sur l'information reçue, les résultats sont plus nuancés dans la mesure où 61 % d'entre elles considèrent que les explications étaient à la fois claires et suffisantes et 58 % estiment que les explications les ont aidées à prendre leur décision. Alors que les femmes rapportent plus fréquemment que l'information les a aidées dans leur décision quand elles estiment que les explications étaient claires et en quantité suffisante, on n'observe pas de relation entre leur opinion et leur âge ($p = 0,81$) ou la spécialité médicale du prescripteur ($p = 0,80$).

Lorsque l'on s'intéresse à l'opinion des femmes à propos des explications accompagnant la communication du résultat du test de dépistage, on observe une diminution de la proportion des femmes qui déclarent que les explications ont été claires et en quantité suffisante (54 % vs 61 % ; $p < 0,0001$). L'analyse des données montre que l'insatisfaction concernant les explications reçues est plus fréquemment rapportée parmi les 8,5 % de femmes à risque élevé de triso-

mie 21 (55 % vs 42 % ; $p = 0,035$) et parmi les 12 % de femmes à qui le résultat n'a pas été communiqué par le prescripteur du dépistage (44 % vs 60 % ; $p < 0,0002$).

Suite au dépistage, 79 % des femmes à risque élevé de trisomie 21 déclarent vouloir recourir à l'amniocentèse ; les autres pensent décliner la proposition de diagnostic prénatal (11 %) ou n'ont pas encore pris leur décision (10 %). Pour ce qui est des femmes à qui une amniocentèse n'a pas été proposée suite au dépistage, 5 % d'entre elles réclament un diagnostic prénatal et 8 % n'ont pas encore arrêté leur décision. On n'observe pas de relation significative entre la décision envisagée et l'âge des femmes ($p = 0,22$ parmi les femmes à risque élevé et $p = 0,40$ parmi les femmes à risque faible) ou le fait que l'information reçue lors de la proposition du test ait constitué une aide à leur décision de recours ($p = 0,18$). L'analyse des données montre également que les 14 % de femmes à risque élevé ou faible qui refusent ou hésitent quant à la proposition

Impact psychologique de la médecine prédictive

► connaissance ayant un statut de « bien familial » propre. C'est notamment le cas pour les mutations difficiles à identifier et à interpréter chez une personne en bonne santé ayant un risque héréditaire de cancer du sein. En effet, près de mille mutations ont déjà été identifiées sur les gènes BRCA1 et 2, et la recherche de la mutation familiale est longue, chère, laborieuse et incertaine. Elle doit se faire chez une personne ayant une probabilité élevée d'être porteuse, donc le plus souvent une personne déjà malade. Une fois cette mutation familiale identifiée, sa recherche chez les personnes saines de la famille sera simple, rapide et fiable. Pour cette raison, il est très important que l'information soit transmise à la descendance et aux apparentés, que cette information concerne l'absence ou la présence d'une mutation délétère. Dans certains cas, la transmission de cette information sera une mission impossible pour la personne testée, pouvant entraîner des difficultés psychologiques liées à la création et à la gestion de ce secret de famille.

Si l'on fait la synthèse des conséquences psychologiques négatives de l'analyse biologique, les résultats entraîne-

ront dans tous les cas des symptômes réactionnels classiques qui peuvent être anticipés tels qu'une anxiété, une phase dépressive ou de culpabilité. Dans la majorité des cas, ces symptômes ne constituent que l'expression d'une réaction « normale » à une information majeure [4]. Dans une minorité de cas cependant, et ces cas sont énoncés mais peu argumentés dans la littérature, ces conséquences peuvent devenir pathologiques. Ces résultats ont aussi un potentiel de stigmatisation plus ou moins important, que ce soit à l'intérieur de la cellule familiale, dans le domaine professionnel ou celui des assurances-vie, domaines dans lesquels la protection légale n'est en France que partielle. Certains effets négatifs ont aussi été démontrés pour la maladie de Huntington chez les personnes n'étant pas à risque et vivant leur absence de risque comme un élément de rupture des relations avec les personnes « à risque » à l'intérieur de la famille, rupture de l'homogénéité familiale, ruptures relationnelles que peuvent entraîner la culpabilité des personnes n'ayant pas la mutation du gène par rapport aux proches qui auront la malchance de l'avoir. L'impact de cette asymétrie familiale des résultats est ra-

rement anticipée par les candidats aux tests ; elle doit donc faire l'objet d'une réflexion et d'une discussion approfondie sur ses conséquences potentielles à l'intérieur d'une fratrie (sans oublier le cas particulier des jumeaux) ou de la descendance.

Conséquences psychologiques de la prise en charge préventive

L'introduction de mesures de prévention en aval des résultats des tests, si elle constitue un « idéal » vers lequel chaque spécialité médicale voudrait tendre, ne va pas sans poser des questionnements : questionnements liés, d'une part, au manque d'information sur l'efficacité des procédures recommandées et à une dynamique des connaissances beaucoup plus rapide dans le domaine de l'identification du risque que dans celui de l'évaluation des outils de prévention, questionnements liés, d'autre part, à l'introduction de nouvelles pratiques préventives, certaines agressives et non réversibles comme la chirurgie prophylactique, d'autres non dénuées d'effets secondaires comme la chimio-prévention. Des études concernant le suivi psychologique des femmes ayant opté pour la chirurgie prophylactique sont en cours

médicale de recours ou non à l'amniocentèse, de même que les femmes à risque élevé qui souhaitent un diagnostic prénatal, expriment moins fréquemment que les autres leur satisfaction quant à la clarté et la quantité des explications sur le résultat du test (40 % vs 60 % ; $p < 0,0001$).

Il ressort de cette enquête qu'une proportion élevée de femmes exprime son insatisfaction concernant l'information reçue : au total, seulement 33 % des répondantes estiment, d'une part, que les explications sur le test de dépistage et son résultat ont été claires et en quantité suffisante et, d'autre part, que les explications délivrées lors de la proposition du test les ont aidées à prendre leur décision de recours au dépistage. Pour ce qui est de la décision envisagée suite au dépistage, les femmes à faible risque qui ne souhaitent pas recourir au diagnostic prénatal se distinguent des autres par une satisfaction plus fréquemment déclarée à propos des explications reçues sur le test de dépistage (lors de sa proposition et de la

communication du résultat), bien qu'elles soient malgré tout 47 % au total à estimer que ces explications n'étaient pas claires et/ou en quantité suffisante (vs 67 % ; $p < 0,0001$).

En conclusion...

Cette analyse de données, qui s'inscrit dans le contexte particulier du dépistage prénatal de la trisomie 21, apporte des éléments de discussion qui sont généralisables à l'ensemble du champ de la médecine prédictive.

Alors que la prise de décision du patient concernant le recours à l'acte médical nécessite qu'il intègre, rapidement, une information complexe sur la nature de l'acte et les implications potentielles de son résultat, il serait par trop simpliste de considérer une relation simple et directe entre satisfaction concernant l'information et aide à la décision de recours. D'une part, la compréhension de l'information délivrée est une composante fondamentale. Ainsi, l'information peut être

[32]. L'acceptabilité de ces pratiques varie très étroitement avec le pays d'appartenance et le recul de ces travaux est très insuffisant pour évaluer cet impact à plus long terme.

Lorsqu'une personne devient « à risque » à la suite d'un test génétique, elle peut faire l'objet d'une surveillance intensive qui pourra sécuriser ces personnes par l'intermédiaire de leur prise en charge médicale. C'est le cas de la majorité des femmes à risque génétique de cancer du sein, surveillées par des mammographies précoces et fréquentes. C'est aussi celui des personnes à risque de cancer du colon, suivies par des coloscopies. Cette surveillance n'a cependant pas que des avantages, pouvant entraîner des périodes de stress intense au moment de la réalisation des examens.

Par ailleurs, lorsque l'absence de risque génétique a été mise en évidence à la suite d'un test génétique, les personnes « négatives » vont être ré-orientées vers les schémas de surveillance de la population générale, schémas qui pourront être difficiles à accepter lorsque l'idée d'appartenir à une famille à risque aura été longtemps signifiée par l'adhésion au suivi intensif recommandé

préalablement à la réalisation des tests génétiques.

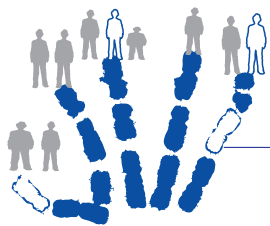
Quid du besoin de prise en charge psychologique ?

Dans la population générale, parmi les patients et les professionnels de santé, les attitudes envers les tests génétiques sont très favorables, un peu trop peut-être, notamment lorsque ces tests sont associés à des possibilités de prévention [28]. Le « un peu trop » provient du fait que l'existence d'une convergence d'opinions positives peut entraîner une prise de décision sans réelle anticipation des conséquences médicales, psychologiques et sociales des tests, tant d'un point de vue personnel que familial.

De bonnes conditions d'information sur les conséquences des tests génétiques et sur les possibilités de traitement et de prévention qui découlent de leurs résultats sont donc essentielles à mettre en place en amont de la décision de les passer. L'intérêt de protocoles « multi-étapes » prévoyant des temps de réflexion et de discussion itératifs entre des professionnels de différentes disciplines, non seulement généticiens mais aussi intervenants dans

le champ clinique de la spécialité, sont essentiels à souligner. Si l'intervention systématique de psychologues ou de psychiatres paraît indispensable pour les maladies neurologiques, elle paraît souhaitable « à la demande » dans le cadre d'autres pathologies. Il semble cependant que, pour des pathologies de pronostic inéluctable ou pour des pathologies pour lesquelles des choix prophylactiques non réversibles tels que celui de la chirurgie prophylactique puissent être envisagés par les patients, ce type d'aide doit être aussi systématisé, notamment en amont de la décision de test et de prévention. Enfin, il semblerait qu'un soutien psychologique au moment de l'annonce des résultats soit l'un des moments où l'aide d'un psychologue paraisse la plus légitime pour les patients, ceux-ci étant à ce moment-là particulièrement vulnérables.

Enfin, la multiplicité des applications cliniques de la médecine prédictive, qui n'en sont qu'à leurs balbutiements, implique la nécessité d'études spécifiques de leur impact psychologique, études de méthodologies complémentaires : qualitative et quantitative. ■



considérée comme ayant constitué une aide à la prise de décision alors même qu'elle n'a pas été comprise, notamment en ce qui concerne la nature probabiliste du résultat et la nature de la ou des pathologies susceptibles d'être dépistées [21, 47]. D'autre part, l'opinion selon laquelle l'information du professionnel de santé constitue une aide à la décision n'a pas la même signification selon la façon dont le test est présenté (décision allant de soi ou devant être prise à l'issue d'une réflexion) [41].

Lorsque, à l'instar du dépistage prénatal de la trisomie 21, la décision de recours est susceptible d'engendrer ultérieurement d'autres prises de décision, l'information constitue une aide à la décision du patient à condition qu'elle porte sur l'ensemble de la séquence des décisions possibles. Or les résultats précédemment exposés suggèrent que l'information délivrée peut être inadéquate pour permettre aux femmes de se préparer aux implications décisionnelles du test. Sur ce point, différents travaux pointent en effet la possibilité d'une information qui concernerait davantage les modalités pratiques de l'acte médical (âge gestationnel, prise de sang dans le cas du dépistage prénatal de la trisomie 21) que ses implications. De plus, la possibilité que les professionnels de santé puissent sous-estimer le besoin d'information des patients et leur capacité à la comprendre [33] doit être envisagée.

Finalement, on peut considérer que les conditions d'une prise de décision qui serait la « meilleure possible » du point de vue du patient sont réunies lorsqu'il y a convergence des préférences des professionnels de santé en matière d'information à délivrer avec les attentes des patients concernant l'information et leurs préférences en matière d'implication du professionnel de santé dans la prise de décision.

Dans une optique opérationnelle, pourrait être envisagé, en complément d'une brochure d'information qui trouverait son utilité auprès de certains patients mais pas auprès d'autres, l'utilisation d'outils d'aide à la délivrance d'information et à la prise de décision. En accord avec la formulation des problèmes décisionnels en théorie des choix individuels, une possibilité pourrait être de recourir au « tableau de décision » qui consiste en la présentation progressive et pédagogique des choix, de leurs conséquences et des probabilités associées afin de favoriser l'explicitation des préférences et des attentes en matière d'information et de prise de décision. Cet instrument, qui est actuellement utilisé quasi exclusivement dans le domaine de la cancérologie, a en effet fait l'objet d'évaluations qui montrent d'une part sa bonne acceptabilité de la part des professionnels de santé, dans la mesure où il constitue une aide effective à l'information des patients en matière de décisions thérapeutiques. D'autre part, il est considéré par les patients comme une aide à la compréhension de l'information délivrée, à la clarification des choix et à leur prise de décision. ■

Marie-Louise Briard

Ancien directeur de recherche à l'Inserm, directrice scientifique à AlloGènes, Centre national d'information sur les maladies génétiques

Encadrement juridique de la génétique en France

La génétique médicale, spécialité à part entière, est reconnue par la loi n° 95-116 du 4 février 1995. Les conditions dans lesquelles les médecins spécialistes en génétique médicale peuvent exercer leur spécialité doivent être précisées par décret en Conseil d'État (art. 2).

Les connaissances acquises grâce aux recherches menées en génétique ont modifié profondément la pratique médicale en ouvrant la voie à la réalisation de tests génétiques et d'un diagnostic prénatal. Ceux-ci sont encadrés par les lois dites de bioéthique du 29 juillet 1994.

Des lois et des décrets en Conseil d'État

La loi n° 94-653 relative au respect du corps humain et la loi n° 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal fixent un ensemble de dispositions destinées à encadrer la pratique de la génétique tant en prénatal qu'en postnatal.

Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est encadré par l'article L 162-16 du Code de la santé publique (CSP) qui précise son objectif : « détecter in utero, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité », et l'obligation qu'il soit « précédé d'une consultation médicale de conseil génétique ».

La loi prévoit aussi un décret en Conseil d'État pour préciser les conditions des « analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal », celles-ci ne pouvant être réalisées « que dans des établissements publics de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés » ; les autorisations « sont délivrées pour une période de cinq ans et sont accordées après avis de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal ».

Par ailleurs, « des centres de diagnostic prénatal sont créés dans des organismes et établissements de santé publics et privés à but non lucratif. Leurs missions, leur rôle auprès des autres intervenants en matière de diagnostic prénatal et les conditions de leur création et leur agrément sont définis par décret en Conseil d'État ».

Cet article de loi, complété par les décrets n° 95-559 du 6 mai 1995 et n° 97-596 du 28 mai 1997 ayant trait aux analyses moléculaires et cytogénétiques et par le décret n° 97-578 du 28 mai 1997 pour les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, encadre de façon rigoureuse le diagnostic prédictif *in utero* chez

l'embryon et chez le fœtus. Il faudra deux ans pour mettre en place cet encadrement.

Le diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire, diagnostic réalisé à partir des cellules prélevées *in vitro* (art. L. 162-17 du CSP et décret n° 98-216 du 24 mars 1998), est autorisé en France et les conditions de sa réalisation sont précisées.

Examen des caractéristiques génétiques et identification par empreinte génétique

Pour les tests génétiques ou, pour reprendre les termes de la loi, « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne » dans le Code de la santé publique (art. L. 145-15) ou « l'étude génétique des caractéristiques d'une personne » dans le Code civil (art. 16-10), la loi est moins explicite que pour le diagnostic prénatal.

La loi n° 94-654 insère un titre VI intitulé « Médecine prédictive et identification » qui deviendra par la suite « Médecine prédictive, identification génétique et recherche génétique », dans le livre 1^{er} du Code de la santé publique ainsi que les articles L. 145-15 à L. 145-21.

L'article L. 145-15 précise que « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'elle n'est pas réalisée dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement ». « Lorsque cet examen ou cette identification est effectué à des fins médicales, le consentement est recueilli par écrit. » Les examens ou identifications à des fins de recherche scientifique sont régis par d'autres dispositions législatives.

Deux obligations apparaissent d'emblée : ne réaliser l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne

Aspects éthiques de la médecine prédictive

La médecine prédictive révèle de nouvelles inégalités face auxquelles les principes d'égalité de droits, de dignité, de solidarité et de justice doivent être assurés.

Gwen
Terrenoire
Ingénieur d'études
CNRS

Le débat éthique autour de la médecine prédictive est centré sur la légitimité des usages de l'information produite par des tests capables d'identifier chez un individu des caractéristiques génétiques le prédisposant à une maladie future alors qu'il existe peu ou pas de mesures préventives ou curatives. Quels sont les risques encourus par l'individu et la société ?

Si la distinction entre risques individuels et risques sociaux est quelque peu artificielle, elle souligne le fait que deux perspectives différentes motivent les interrogations. La première met l'accent sur l'effet d'informations prédictives sur l'individu lui-même et ses rapports avec son entourage, et elle met en jeu l'un des principes majeurs de la bioéthique, l'autonomie du sujet, c'est-à-dire sa capacité à se déterminer librement et à rechercher le bien. L'information prédictive constituera-t-elle un nouvel espace de liberté pour l'individu ou au contraire l'enfermera-t-elle dans un avenir qu'il ne pourra que subir ? Et dans ce contexte, quelle est la responsabilité déontologique du médecin ? L'autre perspective s'attache au risque que l'information génétique soit utilisée par des tiers à des fins de discrimination dans la vie sociale. Elle met en évidence le danger d'un affaiblissement de la cohésion sociale, fondée sur les principes de justice et

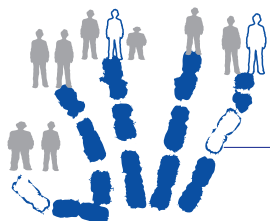
solidarité, par une tendance consistant à réduire la destinée d'un individu aux particularités de son génome.

Bien que le projet d'une médecine prédictive fasse l'objet d'immenses espoirs pour la prévention de nombreuses maladies graves, les pratiques de prédiction aujourd'hui sont relativement nouvelles et concernent peu d'individus. C'est pourquoi les textes normatifs de référence sont à chercher dans les nombreuses directives élaborées depuis quelques années pour l'ensemble des tests génétiques.

Normes consensuelles pour les tests génétiques

L'analyse des textes normatifs pertinents révèle l'existence d'un consensus international autour de cinq principes fondamentaux : autonomie ; respect de la vie privée ; justice ; équité ; qualité*. Chacun de ces principes se décline dans une série d'exigences plus concrètes. Le principe d'autonomie implique la participation volontaire et le consentement éclairé

* Pour l'exposé complet de ces considérations et la liste des textes normatifs de référence, voir B. M. Knoppers et R. Chadwick, « Le projet du génome humain : aspects éthiques sous un angle international », *Recueil international de législation sanitaire* 1995, 46(2), 299-303. Nous empruntons aux auteurs les observations présentées dans cette section.



ou son identification par empreintes génétiques qu'après avoir recueilli son consentement par écrit et uniquement à des fins médicales ou de recherche scientifique.

L'article L. 145-16 précise que « sont seules habilitées à procéder à des identifications par empreintes génétiques à des fins médicales ou de recherche scientifique les personnes ayant fait l'objet d'un agrément dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État ».

La loi n° 94-653 insère un chapitre III : « De l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques », dans le Code civil au livre I « Des personnes » dans le titre I intitulé « Des droits civils », ainsi que les articles 16-10 à 16-12 et dans le Code pénal les articles 226-25 à 226-29.

L'article 16-10 du Code civil reprend les mêmes dispositions que le Code de la santé à propos du test génétique qui ne peut être entrepris « qu'à des fins médi-

cales ou de recherche scientifique » après recueil du consentement mais sans obligation de le recueillir par écrit.

L'article 16-11 du Code civil traite également de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques « dans le cadre de mesures d'enquête ou d'instruction diligentées lors d'une procédure judiciaire » qui en matière civile ne peut être réalisée qu'« en exécution d'une mesure d'instruction ordonnée par le juge saisi d'une action tendant soit à l'établissement ou à la contestation d'un lien de filiation soit à l'obtention ou à la suppression de subsides ». Cet article précise également que « le consentement de l'intéressé doit être préalablement et expressément recueilli ».

L'article 16-12 du Code civil rend nécessaire l'agrément des personnes réalisant des empreintes génétiques dans les conditions fixées par décret en Conseil d'État et de leur inscription sur une liste d'experts judiciaires en cas de procédure judiciaire.

Aspects éthiques de la médecine prédictive

du sujet, son droit à une information préalable complète et celui de ne pas savoir. Le sujet doit bénéficier d'une protection accrue contre les pressions sociales du fait de l'imprécision de l'information génétique. Le respect de la vie privée entraîne l'obligation de garantir la confidentialité des données génétiques à l'égard de tiers. On estime que les employeurs et assureurs ne doivent ni avoir accès aux données génétiques ni pouvoir imposer des examens. Le principe de justice implique une protection accrue pour des groupes vulnérables tels que les enfants et les adultes incapables, mais sans qu'ils soient systématiquement exclus de tout examen. Le principe d'équité implique l'égalité d'accès aux tests et à l'information génétique et l'absence de contraintes qui obligerait les individus et les groupes à se soumettre à des tests. Elle implique aussi des actions éducatives pour que la compréhension et la tolérance s'accroissent à l'égard des malades et des personnes à risque. Enfin le principe de qualité impose que les tests soient réalisés par des personnels compétents, avec des procédures éprouvées, et que les règles de l'éthique scientifique soient respectées.

L'ensemble de ces principes a récemment reçu une consécration solennelle, notamment par la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme de l'Unesco (lire p. 45), et la

Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine (lire p. 46). Ce dernier texte est entré en vigueur le 1^{er} décembre 1999 après avoir été ratifié par cinq États.

Normes spécifiques pour la médecine de prédiction

Quelques normes plus spécifiques ont été élaborées, mais elles restent d'une assez grande généralité du fait des multiples interrogations qui entourent la démarche prédictive. Le Comité consultatif national d'éthique français (CCNE) résume la situation ainsi : « De grandes incertitudes existent sur la valeur des prévisions, sur la possibilité réelle d'empêcher ces maladies et sur le bénéfice pour l'individu et la société de cette forme de prévention » (cf. texte 8, p. 60). On dispose en effet de peu de données empiriques permettant de faire la part entre les dangers réels et des craintes non fondées. La Convention européenne évoque les tests génétiques prédictifs dans son article 12 qui limite leur utilisation « à des fins médicales ou de recherche médicale, et sous réserve d'un conseil génétique approprié ». Un projet de directives éthiques relatives à la génétique médicale, préparé en collaboration avec l'OMS, propose des recommandations pour les tests prédictifs (cf. texte 6, p. 61). Les tests de susceptibilité génétique sont recommandés pour les

maladies pouvant être soit traitées soit prévenues par des mesures de surveillance ou de prévention. Concernant les tests présymptomatiques, le rapport insiste particulièrement sur le devoir d'informer complètement le sujet des limites du test qui lui est proposé, d'écarter les candidats malades ou psychologiquement vulnérables et de s'assurer que l'information produite par le test sera utilisée au bénéfice d'autres membres de la famille. Enfin, un programme de conseil adapté à la maladie doit être assuré.

La légitimité éthique de la médecine prédictive doit beaucoup à l'expérience du test présymptomatique pour la maladie de Huntington [48] et aux directives éthiques qui l'encadrent. Issues de la longue réflexion venue de praticiens et associations de malades qui a accompagné la réalisation du test depuis 1986, elles soulignent l'importance cruciale de certaines exigences particulières : plusieurs séances de conseil doivent être organisées avant de réaliser le test pour permettre au sujet d'anticiper les effets du résultat qui, favorable ou défavorable, aura de profondes conséquences sur sa vie ; les séances doivent être espacées dans le temps pour favoriser la maturation du candidat afin que sa décision soit prise en toute liberté ; le résultat du test doit être communiqué directement en entretien ; le candidat est encouragé à se faire accom-

Que ce soit dans le Code de la santé publique ou dans le Code civil, il est donc fait différence entre, d'une part les empreintes génétiques destinées à identifier une personne par rapport à d'autres en raison de la répartition de marqueurs génétiques polymorphes, et d'autre part les tests génétiques permettant de préciser si une personne déjà née ou à naître possède une caractéristique génétique venant expliquer une maladie ou pouvant être à l'origine de son développement ultérieur.

Aucun décret d'application pour les tests génétiques n'est prévu en 1994. Cet oubli sera réparé par la loi n° 95-116 du 4 février 1995 introduisant l'article L. 145-15-1 dans le Code de la santé publique : « *Un décret en Conseil d'État fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales* ». Il faudra attendre plus de cinq ans pour voir paraître, au moment

où les discussions sont déjà engagées pour la révision des lois de bioéthique, le décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 « *fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales* » (art. R. 145-15-1 à R. 145-15-20 du CSP), qui met en place l'encadrement des tests génétiques. En revanche, aucun texte ne paraît pour préciser les règles des bonnes pratiques prévues : « *Le ministère chargé de la Santé peut, par arrêté, soumettre à des bonnes pratiques ainsi qu'à des règles techniques et sanitaires la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales et, le cas échéant, les modalités de son suivi médical* » (art. L. 145-15-1 du CSP). Or les risques encourus et l'intérêt du test sont variables d'une maladie à l'autre et dépendent du lien de parenté avec le malade.

pagner tout au long du test par une personne de confiance ; un suivi doit être assuré après la communication du résultat.

L'important rapport du CCNE, *Généti-que et médecine, de la prédiction à la prévention* (cf. texte 8, p. 60), enrichit la réflexion, notamment dans deux sections qui proposent des « *orientations et règles éthiques à propos de la personne dans sa vie privée* » et des « *éléments de réflexion concernant la dignité dans la société* ». Les recommandations du CCNE recourent celles déjà admises pour les usages médicaux et sociaux des tests génétiques. Mais le CCNE envisage aussi la généralisation d'examens génétiques auprès d'un grand nombre de sujets et adopte une position de forte prudence à l'égard de cette éventualité. Il recommande en particulier de procéder à une série d'évaluations préalables de la valeur de l'examen envisagé. Celles-ci doivent comprendre, outre les aspects scientifiques, des considérations sociales telles que l'étude de l'impact des examens sur la qualité de la vie des sujets et l'acceptabilité de leurs contraintes.

Questions non résolues

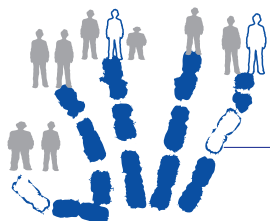
Cet article avait commencé en soulevant la question des risques pour l'individu et pour la société de la médecine prédictive. Malgré l'élaboration progressive d'un cadre éthique consensuel sur les usages mé-

dicaux des tests prédictifs, les opinions professionnelles restent réticentes devant l'idée de prédire des maladies futures incurables. Pour s'en tenir à la France, trois rapports récents parviennent à des conclusions différentes. L'Académie nationale de médecine [1] recommande de limiter l'information sur les maladies graves à celles qui peuvent être traitées ou prévenues. Le CCNE, dans le rapport cité plus haut, met en avant le respect de l'autonomie de la personne et rapporte les règles s'appliquant au test présymptomatique de la maladie de Huntington, sans exprimer son opposition à cette démarche. Un rapport du Conseil national de l'Ordre des médecins présente une position professionnelle plus complexe. D'un côté, en reconnaissant que l'annonce de la certitude d'une maladie génétique grave, sans traitement et transmissible, est un acte médical très important, il fait rentrer la médecine prédictive dans le champ de l'action médicale légitime et définit une série de responsabilités particulières incombant aux praticiens. Mais de l'autre côté, le rapport insiste aussi sur le fait que le médecin ne doit pas tout dire « *quand la révélation peut s'avérer dangereuse et destructrice pour le sujet, son environnement, sans bénéfice réel attendu* ».

Sur la question de la place sociale des tests génétiques, une forte tension existe entre, d'un côté, un consensus éthique

fort pour interdire tout usage à des fins de discrimination et de stigmatisation et, de l'autre, les données de la réalité sociale. De nombreux observateurs estiment que la pression économique va pousser à des abus dans les domaines de l'emploi et de l'assurance privée. La décision d'un comité du gouvernement britannique d'autoriser les assureurs à demander les résultats du test de la maladie de Huntington va dans ce sens. Les assureurs français ont, quant à eux, renouvelé en mars 1999 et pour une période de cinq ans leur moratoire de 1994, consistant à s'engager à ne pas demander à des clients de se soumettre à un test génétique, ni à demander le résultat d'un test préalablement effectué, ni enfin à tenir compte du résultat d'un test fourni spontanément par un candidat à l'assurance. Mais leur position ne procède pas d'un rejet de principe et ils pourront toujours changer d'avis le jour où ils seront certains que les tests prédictifs seront devenus pertinents et fiables.

C'est sans doute ces évolutions qui justifient l'inquiétude éthique la plus aiguë. Elle constitue un appel pour faire en sorte que, face aux nouvelles inégalités révélées par la médecine prédictive, soient maintenus les principes d'égalité de droits, de dignité, de solidarité et de justice qui sont les bases de nos sociétés démocratiques. ■



L'encadrement de l'examen des caractéristiques génétiques

La loi encadre avec précision la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, terme qui d'ailleurs figurera aussi probablement dans le Code civil, après révision des lois de bioéthique.

À des fins médicales

Cet examen « ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique » (art. L. 145-15 du CSP) et « le fait de détourner de leurs finalités médicales ou de recherche scientifique les informations recueillies sur une personne au moyen de l'étude de ses caractéristiques génétiques » est condamnable (art. L. 145-17 du CSP et art. 226-26 du Code pénal).

Une compagnie d'assurance ne peut donc prétendre disposer du résultat d'un test génétique, même s'il a été réalisé à des fins médicales. S'agissant du monde de l'emploi, un médecin du travail ne peut prescrire un test génétique chez une personne asymptomatique, ce qui pourrait être considéré comme discriminatoire. Cependant, si le Code du travail pose le principe de non-discrimination, il est assorti d'une limite « sauf inaptitude constatée par le médecin du travail en raison de son état de santé et de son handicap » (art. L. 122-45). On peut s'interroger sur la possibilité d'utiliser un test génétique dans le cadre de la prévention des maladies professionnelles, qui reste une des préoccupations du droit du travail, l'employeur étant tenu d'évaluer les risques pour la sécurité et la santé des travailleurs.

Dans l'intérêt du patient

Un test génétique ne peut être réalisé (art. L. 145-15-1 du CSP) que dans l'intérêt du patient. Son objectif peut être triple : confirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez une personne symptomatique, améliorer le conseil génétique (en précisant le statut des personnes à risque pour mieux définir la probabilité pour un enfant à naître, ou déjà né, d'être atteint et en permettant la réalisation d'un diagnostic prénatal), dire si un sujet asymptomatique, mais exposé à développer une

maladie, est porteur d'un gène muté avant que n'apparaissent les premiers signes, ou n'en est pas porteur.

L'article L. 145-15-1 précise les deux objets du test, à savoir : « 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 ou sa descendance ».

Chez le mineur, même symptomatique, le test « ne peut être prescrit que si celui-ci peut personnellement en bénéficier dans sa prise en charge ou si des mesures préventives ou curatives peuvent être prises pour sa famille » (art. L. 145-15-5 du CSP).

Les analyses concernées

Une analyse de cytogénétique (caryotype) et une analyse de génétique moléculaire (test ADN) sont considérées au même titre comme un test génétique, que leur prescription ait lieu chez une personne symptomatique ou asymptomatique (art. R. 145-15-2 du CSP). L'arrêté du 11 décembre 2000 (JO du 16 décembre 2000) ne retient que cinq examens biochimiques comme test génétique chez une personne asymptomatique : dosages d'alphagalactosidase, d'hypoxanthine phosphoribosyl transférase (HPRT), d'iduronate sulfatase, de phosphoribosyl pyrophosphate synthétase (PRPS), mais aussi phénotypage de l'apoprotéine E4. En revanche, un examen comme l'électrophorèse de l'hémoglobine, qui permet de reconnaître les hétérozygotes AS pour la drépanocytose, n'est pas retenu dans cette liste très limitée d'examens.

La consultation médicale individuelle

Qu'une personne présente un ou plusieurs symptômes ou soit asymptomatique, mais avec des antécédents familiaux, la prescription du test « ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle ». Si elle est asymptomatique, « cette consultation doit avoir été effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une

Des résultats conservés en toute sécurité et confidentialité

L'article R. 145-15-15 du CSP fait obligation de conserver pendant une durée de trente ans, d'une part par le clinicien « le consentement écrit et les doubles de la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques et des comptes rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés par le médecin prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée,

dans le respect du secret professionnel » et d'autre part par le laboratoire « les comptes rendus d'analyse de biologie médicale et leurs commentaires explicatifs ». « Dans tous les cas, l'archivage de ces résultats doit être effectué dans des conditions de sécurité et de confidentialité ».

Ces dispositions sont un pas de plus dans l'encadrement de la génétique.

Le médecin prescripteur d'un test ne devrait pas conserver tous les documents ayant trait à un test génétique dans le dossier médical ordinaire où sont réunis l'ensemble des autres examens, mais il doit prendre toutes les précautions pour que ces documents ne soient pas divulgués par inadvertance à des tiers.

Des sanctions pénales et administratives

Des sanctions « d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende » sont introduites par les lois n° 94 654 (art. 145-17 à 145-20 du CSP) et n° 94 653 (art. 226-25 à 226-28 du Code pénal) pour des infractions telles que :

- « le fait de procéder à l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales sans avoir préalablement recueilli son consentement »,
- « le fait de détourner de leurs finalités médicales et de recherche scientifique les informations recueillies sur une personne au moyen de l'étude des caractéristiques génétiques »,

- « le fait de rechercher l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques à des fins qui ne seraient ni médicales ni scientifiques ou en dehors d'une mesure d'enquête ou d'instruction diligentée lors d'une procédure judiciaire »,

- « le fait de divulguer des informations relatives à l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques ou de procéder à l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques sans être titulaire de l'agrément ».

Soulignons que si l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne comme son identification par

ses empreintes génétiques à des fins médicales « ne peuvent être réalisés que par des praticiens agréés à cet effet » et « exerçant dans des établissements ou organismes autorisés » (art. R. 145-15-6 du CSP), aucune sanction pénale ou administrative n'est prévue pour les praticiens effectuant des tests génétiques sans autorisation, contrairement à ceux effectuant les diagnostics prénatals. Cependant, « l'autorisation acquise peut être retirée à tout moment par le préfet de région » (art. R. 145-15-13 du CSP).

équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au ministère chargé de la santé » (art. R. 145-15-5 du CSP). L'arrêté du 2 mai 2001 (paru au JO du 12 mai 2001) fixe les modalités de déclaration de ces équipes. Il est donc exclu de prescrire un test génétique lors d'une consultation demandée par plusieurs personnes d'une famille. Même si des informations sont fournies en même temps à l'ensemble des personnes présentes, chacune doit avoir ensuite un entretien avec un médecin, surtout si le test a pour objet de dévoiler un statut génétique l'exposant à développer la maladie.

Les informations données

Au cours de la consultation, la personne asymptomatique doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement (art. R. 145-15-5).

Le recueil du consentement écrit

Le consentement recueilli « doit être libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée de l'examen, dans le respect des dispositions de l'article 35 du décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de la déontologie médicale. Ce consentement est donné par écrit » (art. R. 145-15-4 du CSP).

Par ailleurs, s'il apparaît souhaitable « d'étudier les caractéristiques génétiques d'un ou plusieurs membres de la famille, il appartient à la personne concernée, sur les conseils du médecin prescripteur, d'obtenir le consentement de chacun d'entre eux » (art. R. 145-15-4 du CSP). Le médecin ne peut donc s'adresser lui-même à des personnes de la famille qu'il ne connaît pas afin

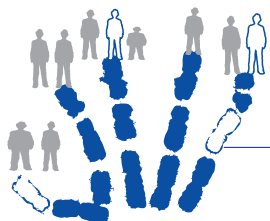
de leur demander de participer à une étude familiale de l'ADN, même si elle s'avère utile pour répondre à l'interrogation d'un de ses membres. Cette disposition ne signifie pas toutefois que la prescription du test lors d'une consultation médicale individuelle n'est pas nécessaire chez l'apparenté. S'il est dit que le consentement d'une personne peut, à titre exceptionnel, « ne pas être recueilli dans son intérêt et dans le respect de sa confiance » (art. L. 145-15 du CSP), ce point n'est pas explicité dans le décret 2000-570 ; cet article devrait être ainsi modifié lors de la révision des lois : « peut ne pas être recueilli en cas d'urgence ou d'impossibilité matérielle », ce qui est beaucoup plus restrictif...

Une attestation du médecin prescripteur

« Le médecin consulté délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies ci-dessus et qu'il en a recueilli le consentement dans les conditions prévues à l'article L. 145-15-4. Cette attestation est remise au praticien agréé réalisant l'examen ; le double de celle-ci est versée au dossier médical de la personne concernée » (art. L. 145-15-5 du CSP). Le médecin prescripteur est donc tenu de délivrer une attestation qu'il enverra au praticien assurant l'examen.

Des praticiens agréés travaillant dans des structures autorisées

Il n'est pas de notre propos de reprendre ici les articles R. 145-15-6 à R. 145-15-13 du CSP constituant l'ensemble de la section II consacrée aux conditions d'agrément des praticiens qui peuvent prétendre à faire des tests génétiques et d'autorisation des laboratoires et établissements publics de santé, des centres de lutte contre le cancer, et des laboratoires d'analyses de biologie médicale.



La communication du résultat du test

Le résultat « doit être adressé exclusivement au praticien prescripteur des examens génétiques ». Ce dernier « ne doit communiquer les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques qu'à la personne concernée, ou à celle titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur, et à son représentant légal s'il s'agit d'un majeur sous tutelle » (art. R. 145-15-14 du CSP). Le praticien ne peut donc communiquer ce résultat à un tiers, même s'il est médecin. Cette disposition exclut donc la possibilité pour un généticien clinicien ou pour tout autre médecin ayant en charge l'apparenté d'une personne ayant bénéficié d'un test génétique d'en connaître le résultat, même si celui-ci a un intérêt primordial pour son patient. De même, le praticien ayant effectué l'examen ne saurait répondre à la sollicitation d'un confrère.

Le même article précise que le compte-rendu d'analyse doit être « commenté et signé par un médecin agréé » et que « la communication des résultats doit se faire dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, sous une forme claire et appropriée. » Contrairement aux autres analyses médicales, le praticien ayant effectué le test ne peut en communiquer directement le résultat à la personne concernée. Le résultat d'un caryotype ne saurait être envoyé par courrier au patient et donné concomitamment à plusieurs personnes de la famille.

Deux points doivent encore être soulignés : « La personne concernée peut refuser que les résultats lui soient communiqués : dans ce cas, le refus doit être consigné par écrit dans le dossier du malade ». L'objectif de la consultation préalable au test est que la personne dispose du temps nécessaire pour choisir de recourir au test ou non. Il est souvent préférable de retarder la date du prélèvement plutôt que de disposer d'un résultat non souhaité par la personne concernée. À titre exceptionnel, « pour des raisons légitimes et dans l'intérêt du patient, lorsque celui-ci présente des symptômes, le médecin prescripteur apprécie l'opportunité de ne pas communiquer les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques ».

Des similitudes et des différences

Au fil de la parution des décrets d'application, on peut constater de grandes similitudes entre les mesures encadrant les tests génétiques et celles intéressant le diagnostic prénatal.

Le recueil du consentement par écrit s'impose dès 1994 puisqu'il figure dans la loi n° 94-654 (article L. 145-15) pour les tests génétiques, mais n'apparaît pour le diagnostic prénatal qu'en mai 1997 dans le décret n° 97-579. Un formulaire du recueil du consentement pour le diagnostic prénatal est prévu dans le décret cité et est publié quelques mois plus tard dans un arrêté. Aucun modèle n'est imposé pour les tests génétiques.

Les informations préalables au diagnostic prénatal qui doivent être données lors de la consultation médi-

cale de conseil génétique sont prévues dès 1994 (art. L. 162-16 du CSP) et explicitées en 1995 par le décret n° 95-559. Il faudra attendre l'année 2000 et le décret n° 2000-570 pour connaître les informations à donner avant le test génétique, lors de la consultation médicale individuelle.

Les analyses visées par la loi seront connues dès 1994 pour le diagnostic prénatal (analyse de cytogénétique et de biologie) et listées par le décret n° 95-559. Elles ne seront connues qu'en 2000 pour les tests génétiques.

Les professionnels apprendront en 2000 qu'une autorisation ministérielle est nécessaire pour réaliser des tests génétiques, alors que dès 1994 ils savent qu'ils doivent la demander pour faire les empreintes génétiques (art. L. 145-16 du CSP) et le diagnostic prénatal (art. L. 162-16 du CSP). Rapidement, le diagnostic prénatal ne sera réalisé que par les praticiens autorisés, alors que les tests génétiques continueront à l'être par tous.

Il sera créé une Commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales (art. R. 145-15-16 du CSP), différente de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (art. L. 184-3 du CSP et décret n° 95-558) avec une différence toutefois : la première est créée par décret, la seconde par la loi. Nous n'aborderons pas ici la composition, les attributions et le fonctionnement de ces commissions. Le lecteur pourra se référer aux décrets eux-mêmes.

Commentaires et conclusions

Nous avons repris différents articles des textes de loi et des décrets d'application qui en découlent, en les intégrant dans le déroulement de la pratique au quotidien de la génétique médicale, en faisant les commentaires qui sont apparus nécessaires.

Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ne sont qu'évoqués, mais on ne peut traiter le sujet de la médecine prédictive sans faire référence au diagnostic prénatal et en soulignant d'ailleurs qu'il est habituellement nécessaire de faire des tests génétiques avant de pouvoir proposer un diagnostic prénatal, génétique, moléculaire, voire cytogénétique.

Enfin il faut s'interroger à propos de la réalisation des tests génétiques chez une personne asymptomatique et sans antécédents. Ce cas de figure ne semble pas être traité par le décret n° 2000-570. L'encadrement mis en place par ce décret n'est pas non plus adapté au dépistage néonatal qui n'utilise un test d'ADN que comme complément du dosage de la trypsine pour le dépistage de la mucoviscidose. Cela signifie-t-il que les tests génétiques ne peuvent être prescrits chez les personnes sans antécédents ? Qu'elles ne peuvent être prises en charge financièrement par les organismes sociaux ? Qu'elles ont été oubliées lors de la rédaction du décret ? ■

Des efforts de normalisation internationale

Béatrice Godard
Chercheur, Centre de
recherche en droit
public, Université de
Montréal

En raison de l'impact des problèmes de la médecine prédictive, des textes et des recommandations ont été adoptés internationalement. Les textes les plus pertinents sont ceux produits par l'Unesco, Hugo (Human Genom Organisation), la World Medical Association (WMA), et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Tous ces textes stipulent que l'application médicale des informations issue d'une analyse génétique doit être effectuée avec le respect dû aux principes généraux de l'éthique médicale. Ces tests doivent être effectués pour le bénéfice des individus et leur famille, sans malversation, avec une garantie sur l'autonomie de choix après que l'information a été fournie, et dans un but de justice individuelle et collective.

Au niveau européen, le Conseil de l'Europe est à l'origine de la première convention internationale dans le domaine de la bioéthique. Cette convention est le premier texte légal, au niveau international, destiné à protéger les personnes contre d'éventuels abus des avancées biologiques et médicales. Ce texte prend effet dans les États membres du Conseil de l'Europe qui l'ont ratifié. Le Conseil des ministres du Conseil de l'Europe a également absorbé les questions de la médecine prédictive dans une série de recommandations.

Règlements internationaux

Unesco : Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (1997)

Adoptée le 11 novembre 1997 et ratifiée le 9 décembre 1998 par l'assemblée générale des Nations unies, la déclaration de l'Unesco est le premier instrument normatif international dans le domaine de la bioéthique. L'article 1 déclare que le génome humain est « l'héritage de l'humanité ». L'idée est de souligner le fait que la recherche sur le génome humain et les applications qui peuvent en découler sont de la responsabilité de l'humanité tout entière dans l'intérêt des générations présentes et futures. Cela mène à la prohibition des profits financiers. L'article 4 de la déclaration confirme cette affirmation lorsqu'il énonce : « le génome humain dans son état naturel n'entraînera pas des gains financiers ».

La déclaration contient des dispositions sur les droits des personnes concernées. L'article 5 indique que : « la recherche, le traitement ou le diagnostic seront entrepris après une évaluation rigoureuse et préalable des risques et des avantages potentiels, et en accord avec les exigences des lois nationales [...] dans le cas de la recherche, les protocoles seront soumis à révision préalable en accord avec les normes et lignes directrices concernant la recherche nationale et internationale ».

« Dans tous les cas, le consentement libre et informé de la personne concernée sera obtenu. Si cette dernière n'est pas en mesure de donner son consentement, le consentement sera obtenu de façon prescrite par la loi, guidée par les meilleurs intérêts de la personne ». Ceci signifie que « si une personne n'a pas la capacité de consentir, la recherche peut seulement être effectuée dans l'intérêt de sa santé, selon l'autorisation et les conditions protectrices prescrites par loi. La recherche qui n'a pas un effet bénéfique direct sur sa santé sera entreprise de façon exceptionnelle ».

L'article 5 prévoit également qu'un individu a le droit « de décider d'être informé ou non des résultats de l'examen génétique ».

Dans l'article 6, « personne ne sera soumise à une discrimination basée sur ses caractéristiques génétiques qui serait considérée comme une violation des droits de l'homme, des libertés fondamentales et de la dignité humaine ».

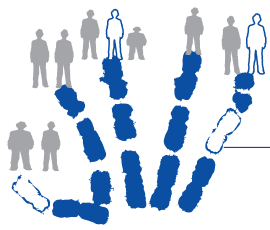
En conclusion, selon l'article 7, « des données génétiques liées à une personne identifiable et enregistrées ou traitées dans le but de la recherche ou dans n'importe quel autre but doivent être tenues confidentielles dans les conditions prévues par la loi ».

Le Comité sur les problèmes éthiques, légaux et sociaux Hugo : Déclaration sur la conduite de la recherche génétique (1996)

Le Comité Hugo-Elsi recommande que « les informations sur la nature de la recherche, les risques et les avantages, et sur tous les choix doivent être compréhensibles pour les populations, familles, et individus concernés [...] Le consentement des individus doit être libre de toute coercition scientifique, médicale, ou provenant d'autres autorités [...] Le choix d'être informé ou non des résultats, qu'ils soient fortuits ou non, doit être respecté. En outre, tous les choix faits par des participants en ce qui concerne la conservation ou d'autres utilisations ultérieures des données ou de l'information qui découlent de ces résultats doivent être respectés ».

Le Comité Hugo-Elsi précise également que « le respect de l'intimité et la protection contre l'accès non autorisé doivent être assurés par la confidentialité de l'information génétique. Le codage d'une telle information, les procédures pour l'accès contrôlé et les politiques pour le transfert et la conservation des échantillons et l'information doivent être développés et mis en place avant l'échantillonnage. Une attention particulière doit être accordée aux intérêts réels ou potentiels des membres de la famille ».

En conclusion, « l'incitation anormale par la compensation financière pour les participants, familles et populations doit être interdite ».



Le Comité Hugo : Déclaration sur l'échantillonnage de l'ADN ; contrôle et accès (1998)

Dans cette déclaration, le Comité Hugo réaffirme son engagement à sa précédente déclaration de 1996. En particulier elle soutient que le respect du libre consentement, ainsi que de l'intimité et de la confidentialité dans le cadre de la collecte, la conservation et l'usage de l'ADN humain, est la pierre angulaire de la conduite morale dans la recherche. À la lumière de ces considérations, le Comité Hugo fait les recommandations suivantes.

Premièrement, « les choix offerts dans le processus de consentement devraient refléter les utilisations potentielles de l'échantillon d'ADN et des informations qui lui sont attachées [...], les échantillons obtenus dans le cadre de soins médicaux et conservés peuvent être utilisés pour la recherche s'il y a un accord général pour une telle politique et si le patient ne s'y est pas encore opposé ». Les mêmes conditions doivent être satisfaites pour des échantillons obtenus à des fins de recherche avec le consentement des personnes et conservés pour d'autres recherches.

Deuxièmement, des « mécanismes de sécurité doivent être mis en place pour assurer le respect des choix faits et le niveau de confidentialité souhaité. Des conditions particulières devraient être mises en place pour l'accès par les parents immédiats. Lorsqu'il y a un risque élevé d'avoir ou de transmettre un trouble sérieux et que la prévention ou le traitement sont disponibles, les parents les plus proches devraient avoir accès à l'ADN conservé afin de pouvoir être informés sur leur propre état. [...] En dehors du besoin d'accès par les parents les plus proches, les échantillons conservés peuvent être détruits à la demande spécifique de la personne ».

En conclusion, « à moins qu'autorisée par loi, il ne devrait y avoir aucune révélation aux tiers institutionnels de la participation à la recherche, ni des résultats de la recherche identifiant des individus ou des familles. Comme toute autre information médicale, il ne devrait y avoir aucune révélation d'information génétique sans consentement approprié ».

Association médicale mondiale : Annonce du projet sur le génome humain (1992)

L'Association médicale mondiale recommande que « les services génétiques doivent être facilement accessibles à tous afin d'empêcher que seules les personnes les plus favorisées économiquement n'en soient les utilisateurs, ce qui accroîtrait les inégalités sociales [...]. On doit respecter la volonté des personnes testées et leur droit de décider de leur participation et de l'utilisation de l'information obtenue. Des informations complètes doivent être fournies au patient ou tuteur. Le secret médical doit être gardé, et l'information ne devrait pas être transmise à un tiers sans consentement. Même si les membres de la famille du patient peuvent être en danger, le secret médical doit être gardé à moins qu'il n'y ait un danger sérieux et que ce danger puisse être évité en révélant

l'information ; la confidentialité peut être violée seulement en dernier recours quand tous les efforts pour convaincre le patient de transmettre l'information tout seul ont échoué. Même dans ce cas-ci, l'information génétique significative devrait seulement être révélée. On devrait permettre la révélation d'information à un tiers ou l'accessibilité aux données génétiques personnelles seulement avec le consentement du patient informé ».

Organisation mondiale de la santé : Proposition de directive internationale sur les problèmes éthiques dans la génétique médicale et les services génétiques (1997)

L'Organisation mondiale de la santé recommande :

- l'utilisation appropriée des données génétiques : « les données génétiques devraient seulement être uti-

Règlements européens

Le Conseil de l'Europe : Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain concernant la biologie et la médecine (Oveido, 4 avril 1997)

L'article 12 de la convention est consacré aux tests génétiques prédictifs : « les tests qui sont prédictifs de maladies génétiques, ou qui servent à identifier le sujet comme porteur d'un gène responsable d'une maladie ou à détecter une prédisposition ou une susceptibilité génétique à une maladie, peuvent être effectués seulement pour soigner une personne ou pour la recherche scientifique si celle-ci a pour but de mieux soigner ».

La restriction des tests génétiques pour servir la santé et la recherche scientifique a des implications pour ceux qui chercheraient à utiliser les tests génétiques à des fins de sélection professionnelle ou pour calculer des primes d'assurance. Le rapport explicatif accompagnant la convention déclare que, conformément à l'article 12, « il est interdit de faire un test génétique prédictif s'il constitue un examen médical de recrutement, toutes les fois où il ne vise pas à soigner l'individu ». De même, le test génétique ne devrait pas être effectué en tant qu'élément de l'évaluation de l'assurance parce que « il nécessite une intrusion disproportionnée dans les droits de l'individu à l'intimité ».

Cependant, la convention n'interdit pas

lisées à l'avantage des membres d'une famille ou d'un groupe ethnique, et jamais contre eux » ;

- l'utilisation volontaire du test génétique : « chaque test sera offert de sorte que les individus et les familles soient libres de refuser ou d'accepter selon leurs souhaits et croyances morales. Tout test devrait être précédé d'une information adéquate sur le but et les résultats possibles et sur les choix potentiels qui peuvent surgir » ;

- l'accès à des consultations de génétique : « la consultation de génétique devrait être accessible à tous, et devrait être aussi non directive que possible » ;

- la confidentialité : « les données concernant les soins médicaux devraient être rassemblées et gardées par les généticiens médicaux dans des dossiers confidentiels sécurisés. Des données génétiques ne devraient pas être

communiquées à des compagnies d'assurance, employeurs, écoles ou gouvernements, sans le plein accord et en connaissance de cause de la personne testée ».

Concernant les tests pré-symptomatiques et de susceptibilité, l'OMS propose que « le test pré-symptomatique soit disponible pour les adultes présentant des risques, s'ils le souhaitent, même en l'absence de traitement, après une consultation adéquate et recueil d'un consentement informé. [...] Le test génétique de susceptibilité chez les personnes ayant des antécédents familiaux [...] d'origine génétique possible devrait être fortement encouragé, à condition que les informations découlant du test puissent être utilisées pertinemment pour la prévention ou le traitement. » Cependant, « tout test de susceptibilité devrait être volontaire, précédé par une information

explicitement aux assureurs ou aux employeurs d'exiger des individus qui ont subi un test génétique « pour des raisons de santé » de révéler les résultats de cet essai en liaison avec leur application. L'article 11 déclare que « n'importe quelle forme de discrimination contre une personne basée sur les caractéristiques génétiques d'une personne est interdite ». Mais une lecture plus attentive de la convention montre que ce n'est pas nécessairement le cas. Selon l'article 1, « cette convention protège la dignité et l'identité de tous les êtres humains et garantira à chacun, sans discrimination, le respect de son intégrité et autres droits et libertés fondamentales ». Lu dans le contexte de l'article 1, il serait fallacieux d'interpréter l'article 11 comme une interdiction de l'utilisation des résultats des tests génétiques par les employeurs et les assureurs. Cependant, il faudrait comprendre que, dans le contexte de la convention, la « discrimination » fait référence à la discrimination injustifiée. La répétition de l'article 1 dans l'article 11 semblerait suggérer que l'esprit de la convention est fortement opposé à la discrimination injuste basée sur les caractéristiques génétiques [9].

La convention contient également des chapitres sur le consentement, la vie privée et le droit à l'information et à la recherche scientifique. En ce qui concerne le consentement, l'article 5 prévoit que

« toute intervention dans le domaine de la santé peut seulement être effectuée après que la personne concernée ait donné son consentement libre et éclairé. La personne se verra fournir à l'avance l'information appropriée quant au but et à la nature de l'intervention, aussi bien que sur ses conséquences et risques. La personne concernée peut librement retirer son consentement à tout moment ».

La personne concernée est également « autorisée à connaître toute information collectée au sujet de sa santé », comme stipulé par l'article 10 sur la vie privée et les droits à l'information. « Cependant, on respectera le souhait des individus à ne pas être informés. Dans des cas exceptionnels, des restrictions peuvent être placées par la loi sur l'exercice des droits [...] dans l'intérêt du patient ».

En ce qui concerne la recherche scientifique, l'article 16 prévoit que la recherche sur une personne peut être entreprise seulement si toutes les conditions suivantes sont réunies :

- il n'existe aucune autre alternative efficace comparable ;

- les risques qui peuvent être encourus par cette personne ne sont pas disproportionnés par rapport aux avantages potentiels de la recherche ;

- le but de la recherche a été approuvé par un corps compétent après examen indépendant de l'intérêt scientifique et de l'acceptabilité morale du projet ;

- les personnes sujets de la recherche ont été informées de leurs droits et des gardes-fous prescrits par la loi pour leur protection ;

- le consentement nécessaire prévu en vertu de l'article 5 a été donné explicitement, spécifiquement, et est documenté. Un tel consentement peut être librement retiré à tout moment.

La convention contient également une disposition concernant la prohibition des gains financiers dans l'article 21 : « le corps humain et ses éléments ne peuvent, en tant que tels, engendrer des gains financiers ».

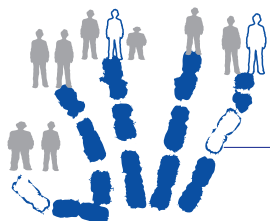
Le Comité des ministres du Conseil de l'Europe : Recommandations

Avant les États membres du Conseil de l'Europe, les autres États et la Communauté européenne ont signé la Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain dans le domaine de la biologie et de la médecine, le Conseil des ministres du Conseil de l'Europe a traité des problèmes de la médecine prédictive à l'étude dans une série de recommandations :

- recommandation n° R [92] 3 sur les tests et le dépistage génétiques en vue d'améliorer les soins de santé,

- recommandation n° R [94] 11 sur le dépistage comme outil de médecine préventive,

- recommandation n° R [97] 5 sur la protection des données médicales. ■



Médecine prédictive : mythe et réalité

adéquate et fondé sur un consentement ». En conclusion, les « *employeurs, les assureurs, les écoles, les organismes gouvernementaux ou d'autres tiers institutionnels ne devraient pas avoir accès aux résultats du test* ».

Conclusion

Il existe un consensus général quant aux conditions morales requises pour la réalisation de tests génétiques prédictifs à des fins médicales et de recherche. Tous les recommandations et cadres de normalisation internationaux stipulent que le consentement des individus devrait être libre, informé, et donné par écrit. Les individus doivent également être informés des risques potentiels des tests génétiques. Quelques directives nationales stipulent que les individus devraient être informés des conséquences possibles pour des membres de leur famille (Belgique, Norvège, Pays-Bas). En règle générale, le consentement écrit des sujets est exigé avant que l'information puisse être révélée aux tiers (Norvège). En France, l'information peut être révélée seulement au patient, mais le médecin peut également ne pas communiquer le résultat au patient si c'est dans son intérêt.

Les directives sur les tests génétiques prédictifs dans un contexte de recherche soulignent la nécessité d'informer les individus des aspects particuliers tels que le codage, le caractère anonyme et l'usage ultérieur à d'autres fins, les mesures prises pour préserver la confidentialité, l'utilisation éventuelle des échantillons à des fins lucratives.

L'éventuelle accessibilité des tests génétiques prédictifs au public en dehors du système de soins est également controversée.

La protection des individus face à toutes les formes possibles de discrimination basée sur les caractéristiques génétiques dépend de plusieurs types d'initiatives : législation, codes de conduite, information et éducation. La législation dans le domaine de la génétique pose problème, en raison de la rapidité des développements et de la difficulté d'évaluer leurs conséquences sociales. La loi devrait plutôt encadrer qu'interdire. L'autorégulation professionnelle par des directives ou des codes de conduite devrait être l'approche privilégiée. Les principes communs à toutes les directives internationales devraient servir de cadre aux politiques nationales [6]. Quelques problèmes peuvent être réglés au niveau national, mais des règlements internationaux semblent être préférables pour plusieurs raisons : le développement de la génétique est international, concernant des individus dans tous les pays, ce qui crée une responsabilité commune au sujet des conséquences nocives possibles des tests. Une divergence fondamentale d'une législation nationale pourrait avoir des effets nuisibles sur la coopération scientifique internationale et sur la mobilité des professionnels et des patients [22]. Par ailleurs, une approche réglementaire internationale fournirait une meilleure protection et serait source d'équité [34]. ■



adresses utiles

Alliance maladies rares

Hôpital Broussais
Bât. Gaudart d'Allaires, porte 5
102, rue Didot
75014 Paris
Tél. : 01 56 53 53 40

Allo-gènes

Centre national d'information sur les maladies
génétiques
N° Azur 0801 63 19 20

Comité consultatif national d'éthique

www.ccne-ethique.org

Contrôle de qualité en biologie moléculaire

www.emqn.org

Genatlas

www.citi2.fr/Genatlas/

Omim

Site des maladies mendéliennes héréditaires
www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim

Orphanet

Base de données sur les maladies rares
www.orpha.net

Société européenne de génétique humaine

www.eshg.org

Textes juridiques compilés

www.humgen.umontreal.ca