

11

Organisation des consultations d'oncogénétique

F. EISINGER, D. THOUVENIN et
GROUPE GÉNÉTIQUE et CANCER DE LA FNCLCC

Résumé

Les éléments pris en considération pour l'élaboration des recommandations relatives aux consultations d'oncogénétique ont été : les règles juridiques générales et/ou déontologiques applicables à ces dernières, des positions « d'experts » issues du collectif de l'expertise collective, des travaux du groupe génétique et cancer de la Fédération et des prises de positions de sociétés savantes françaises et étrangères sur ces problèmes ou des problèmes proches.

Les consultations d'oncogénétique s'organisent progressivement en tenant compte des règles juridiques et sociales préexistantes. Les principales conclusions de ce travail sont les suivantes :

- la nécessité du respect de l'autonomie des individus qui doivent venir à ces consultations de manière volontaire et informés sur leur contenu ;
- les informations données à une personne concernant l'existence d'une mutation doivent suivre une procédure particulièrement prudente avec une information préalable sur le sens des résultats et sur leurs conséquences ;
- les informations concernant aussi bien les consultants que leurs apparentés ne peuvent être communiquées à d'autres qu'avec l'accord des personnes concernées.

Concernant la consultation d'oncogénétique, trois exigences doivent permettre d'obtenir une activité de qualité :

- la formation, la pluridisciplinarité et le travail d'équipe dans un champ mixte : génétique et cancérologie,
- la mobilisation de ressources techniques et humaines importantes,
- la pratique de l'évaluation.

Introduction

Ce texte a été construit à partir d'un document publié par la FNCLCC (Eisinger, Thouvenin et coll., 1995) avec l'accord de l'éditeur Elsevier.

Les consultations d'oncogénétique se sont progressivement développées à partir de 1991, dans le cadre du réseau national du groupe génétique et cancer de la FNCLCC, au sein de la plupart des grandes structures hospitalières (centres de lutte contre le cancer, centres hospitaliers universitaires ou cliniques privées et centres hospitaliers généraux). Si elles ont permis (et permettent encore) de recenser et caractériser des familles susceptibles d'aider à la compréhension du risque héréditaire de cancer, elles s'orientent et se structurent vers une prise en charge globale des familles et individus à risque, en intégrant, outre l'évaluation du risque et la réalisation, dans un nombre aujourd'hui limité de cas, de recherche de mutation, la prise en charge de la prévention et, si besoin, le suivi psychologique des individus.

Les consultations d'oncogénétique ont des particularités liées non seulement à leur objet (la médecine prédictive du cancer) mais aussi aux champs d'investigations qu'elles couvrent (de l'évaluation clinique d'un risque héréditaire de cancers à la mise en place de procédures de prévention adaptée). À côté des problèmes techniques et médicaux se pose le problème de l'acceptabilité sociale et du cadre juridique préexistant, et en devenir (Thouvenin, 1995), dans lequel se développe cette activité.

Dans un tel contexte, leur organisation doit être structurée de façon à :

- préserver l'autonomie des personnes,
- lier la réalisation technique des tests génétiques de prédisposition (qui ira en se simplifiant) et la réflexion médicale sur les possibilités de prise en charge préventive ultérieure,
- prendre en compte les conséquences psychologiques et personnelles.

L'homogénéité des pratiques de consultation, la multidisciplinarité, garant de concertation, et l'évaluation prospective deviennent en fait des nécessités.

La médecine prédictive est depuis la loi 94-654 du 29 juillet 1994 organisée par le titre VI du livre I^{er} du *Code de la santé publique* consacré à la protection générale de la santé publique. Elle est rattachée aux mesures sanitaires générales ainsi qu'aux mesures d'hygiène et non pas à la lutte contre certaines maladies (livre III du *Code de la santé publique* consacré à la tuberculose, aux maladies vénériennes, aux cancers, aux maladies mentales).

L'oncogénétique se caractérise par l'implication de deux spécialités médicales : la génétique (en tant qu'outil explicatif) et la cancérologie (en tant que champ d'application). Compte tenu du caractère innovant de cette pratique, celle-ci implique une activité de recherche et d'évaluation importante. De ce fait, il conviendra que les médecins oncogénéticiens distinguent, pour chaque personne consultante, ce qui relève des procédures cliniques et ce qui relève de la recherche biomédicale. Si traditionnellement, la médecine est centrée

sur le malade et basée sur le diagnostic et le traitement, ces pratiques posent un certain nombre de difficultés nouvelles, car il s'agit d'une médecine fondée sur l'identification biologique d'un risque individuel et qui implique par ailleurs plusieurs membres d'une famille.

Matériel et méthodes

L'objet de ce document n'est pas tant de décrire des standards médicaux qu'un cadre organisationnel s'appuyant sur des règles juridiques et/ou déontologiques et sur des recommandations d'experts. Trois niveaux peuvent ainsi être décrits dans ce texte :

- les règles juridiques générales et/ou déontologiques qui apparaîtront avec leur référence propre : *Code civil* (C civ), *Code de la santé publique* (C sant pub), *Code pénal* (C pén), *Code de déontologie* (C déont), *Code de la propriété intellectuelle* (C prop int) ;
- les positions « d'expert » issues du collectif de l'expertise collective ou/et des travaux du groupe génétique et cancer de la Fédération ;
- les prises de position de sociétés savantes françaises ou étrangères sur des problèmes proches (exemple de la maladie de Huntington) ou similaires. Les références classiques sont alors utilisées.

Relation du médecin avec le consultant et prélèvement d'échantillons humains

La consultation d'oncogénétique est une consultation médicale entre un médecin et une personne et doit, malgré ses spécificités, respecter les règles générales des consultations médicales. Dans la mesure où la démarche du consultant est toujours une démarche volontaire, les médecins ne peuvent pas convoquer autoritairement des patients. L'autonomie des individus est pour certains au-dessus de toute autre valeur (Hoerni, 1991).

Informations relatives à la consultation

Il est nécessaire que le consultant se présente à la consultation en connaissant les objectifs. Les médecins correspondants devront être sensibilisés sur ce point de telle façon qu'ils en informent au préalable les patients. Un courrier explicatif pourrait être remis ou adressé aux personnes (Eisinger, Thouvenin et coll., 1995). L'information préalable des médecins et du public est considérée comme particulièrement importante (ASH, *Ad Hoc Committe on Breast and Ovarian Cancer Screening*, 1994).

Déroulement de la consultation

Certaines questions étant particulièrement personnelles (épisodes de la vie génitale) une partie au moins de la consultation doit être réalisée en tête à

tête avec les consultants. Cependant à la demande de ces derniers (le plus souvent pour des raisons de compréhension) il est envisageable que les recommandations sur la prise en charge puissent être présentées en présence d'un tiers (le mari, une sœur, ...).

Prélèvement sanguin à visée diagnostique

Quand la prise de sang est effectuée dans un cadre assimilé à une procédure diagnostique, cette procédure nécessite le recueil du consentement du patient (article 16-10 du C civ et L145-15 du C sant pub) ; le consentement doit être recueilli par écrit.

Prélèvement sanguin dans le cadre de la recherche dans le domaine de la santé et activité de recherche au sens de la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi « Huriet-Sérusclat » ou de celle 94-548 du 1^{er} juillet 1994

La description de ces deux cadres est réalisée dans le même ouvrage par la contribution de D. Thouvenin (cf. chap. 13, « Les règles juridiques applicables à l'activité de conseil génétique »).

Communication des résultats sur les résultats biologiques

La communication, au consultant, d'informations individuelles sur l'existence ou non de mutation doit se faire dans les conditions suivantes :

- les résultats sont connus avec suffisamment de fiabilité (validité, contrôle de qualité au niveau du laboratoire...),
- avec l'accord écrit de la personne consultante, celle-ci étant libre de connaître ou non les résultats des analyses dont la signification aura été au préalable clairement exposée (Comité consultatif national d'éthique, 1991 et 1995),
- après un intervalle de réflexion,
- par un médecin intervenant dans un contexte pluridisciplinaire,
- de manière individualisée, portant uniquement sur des informations le concernant,
- à l'exclusion d'informations concernant ses apparentés (Comité consultatif national d'éthique 1995),
- avec un encadrement psychologique réel,
- en ayant précisé les risques, les bénéfices et les limitations des tests ainsi que les incertitudes sur l'efficacité des interventions de prévention et de dépistage (ASHG *Ad Hoc Committe on Breast and Ovarian Cancer Screening* 1994, Comité consultatif national d'éthique 1995),
- en évaluant ces pratiques.

Utilisation de la collection dans le cadre des recherches en génétique : droits et devoirs du chercheur

Il ne peut être revendiqué de droit patrimonial sur la collection ; en effet, celle-ci est créée à partir de dons de personnes (article 16-6 du C civ et

L665-13 C sant pub) et elle est constituée d'éléments ou de produits du corps humain non commercialisables (article 16-5 du C civ). Le fait de constituer une collection à partir de ces éléments ou produits ne confère pas à celle-ci un caractère marchand. En revanche, les résultats des recherches utilisant une collection peuvent être protégés conformément aux règles générales de la propriété intellectuelle (article L 611-7 du C prop int relatif aux inventions de salariés) ; ce texte est également applicable aux agents de l'Etat, des collectivités publiques et toutes autres personnes morales de droit public, selon les modalités fixées par le décret n° 80-645 du 4 août 1980 (Rapport Louisot 1994).

L'article L145.16.1, loi n° 96.452 du 28 mai 1996, a ajouté une disposition nouvelle au terme de laquelle, une « collection d'échantillons biologiques humains » doit faire l'objet d'une « déclaration à l'autorité administrative compétente ».

L'autorité administrative à laquelle doivent être déclarées ces collections d'échantillons biologiques humains n'est pas décrite à ce jour ; elle le sera dans les décrets d'application dont la rédaction sera vraisemblablement confiée à la Direction générale de la santé.

Le Comité consultatif national d'éthique (Comité consultatif national d'éthique 1995) évoque la possibilité d'être « dessaisi » de prélèvements si le laboratoire auquel ont été confiés les échantillons ne réussit pas à mener les recherches à terme. Ce dessaisissement serait réalisé au profit de laboratoires plus performants.

Il apparaît cependant que le médecin qui a reçu le consentement des individus pour réaliser le prélèvement en est le dépositaire. La recommandation du Groupe génétique et cancer serait à formuler plutôt dans le sens suivant : « si le dépositaire ne réalise pas les examens susceptibles d'apporter des informations utiles à la personne qui a accepté le prélèvement, il doit transférer l'analyse à un autre laboratoire, mais c'est au médecin dépositaire initial qu'il convient d'informer les individus des résultats des examens ».

Cette position est donc voisine de celle du CCNE, favorable à la circulation des prélèvements à des fins d'obtenir des résultats relativement rapidement et fiables, mais c'est au médecin dépositaire de juger en toute conscience s'il doit faire réaliser certains examens dans d'autres laboratoires.

Bien que cela soit implicite, il paraît bon d'explicitier que lorsque des prélèvements sanguins sont faits, la priorité est à l'analyse à visée de diagnostic et les analyses de recherches ne sont réalisées uniquement que si les quantités des matériaux biologiques disponibles sont suffisantes.

Relation du médecin avec la famille du consultant

Le consultant initial est le relais indispensable vis-à-vis des autres membres de la famille. Dans l'hypothèse où plusieurs membres d'une même famille se sont

présentés à la consultation, le médecin choisit le plus apte selon lui à remplir cette fonction de relais. De par la spécificité de son activité, le médecin oncogénéticien peut avoir besoin d'informations médicales sur certains des apparentés de ses consultants. Il n'est cependant pas possible de contacter et, à plus forte raison, de convoquer un parent d'un consultant qui n'aurait pas demandé explicitement soit à rencontrer un médecin assurant ce type de consultation, soit à accepter un prélèvement biologique. En effet, le médecin, en raison de règles relatives au secret médical, n'a pas la possibilité d'écrire à un membre de la famille car cela impliquerait de lui donner une information sur la pathologie dont est atteint le consultant. L'article 226-13 du C pén prévoit que « la révélation d'une information à caractère secret par une personne qui en est dépositaire » constitue une divulgation du secret professionnel. L'article 11 du C deont rappelle que « le secret professionnel, institué dans l'intérêt du malade, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi ». Enfin, la communication à un tiers d'une information médicale de cette nature constitue également une violation du « droit au respect de la vie privée » (article 9 du C Civ). Il apparaît donc que le consultant initial est le relais indispensable vis-à-vis des autres membres de la famille qui souhaitent soit consulter, soit fournir un prélèvement sanguin sans consultation. On doit offrir aux parents du consultant qui le souhaiteraient la possibilité de consulter un médecin proche de leur lieu de résidence. Un courrier doit être adressé aux parents du consultant qui ne sollicitent pas de consultation, mais qui sont prêts à accepter une prise de sang. Cette lettre devra contenir :

- des explications suffisamment claires sur les objectifs de la prise de sang,
- le texte de consentement éclairé (Eisinger, Thouvenin et coll., 1995),
- des indications sur la manière d'obtenir des informations complémentaires, notamment sur la possibilité de se faire commenter le texte soit par le médecin à l'origine de la demande, soit par un médecin du groupe génétique et cancer, soit par un médecin choisi par la personne contactée, éventuellement en demandant au préalable à ce dernier de prendre contact avec le médecin à l'origine de la demande ; les modalités de prise en charge financière du prélèvement, de son transport et des analyses.

Prélèvement sanguin chez des mineurs

Deux situations justifient une proposition de prélèvement (faite auprès des parents) : l'enfant est atteint avant sa majorité ou risque être atteint avant sa majorité, avec possibilité de modifier l'évolution de la maladie (cette condition est parfois reprise pour des individus adultes (Gershon, 1993)). Cette position est très proche de celle de la Société de génétique clinique britannique (Clarke, Fielding et coll. 1994) et de l'avis du 24 juin 1991 du Comité consultatif national d'éthique. Les conditions relatives tant au prélèvement qu'aux données identifiantes susceptibles d'être analysées sont identiques à celles fixées pour les adultes ; toutefois, le recueil du consentement doit se faire auprès des représentants légaux de l'enfant. A sa majorité, il sera la seule

personne ayant accès aux informations issues de ce prélèvement. Si les analyses n'ont pas été réalisées avant sa majorité, elles ne pourront alors l'être qu'après recueil de son consentement écrit.

Relation entre confrères

Communication de l'information au médecin traitant

Il est souhaitable que l'information sur les risques de la personne consultante soit transmise à son médecin traitant. Cette démarche ne peut se faire qu'avec l'accord du consultant. Après accord de ce dernier, les informations seront transmises de la façon suivante :

- sous forme d'arbres généalogiques « simplifiés ». L'arbre simplifié ne doit mettre en évidence que les seules informations susceptibles d'éclairer le médecin sur l'attitude à avoir vis-à-vis du patient qu'il suit ;
- sous forme d'arbres généalogiques rendus « anonymes » : aucun nom ne figurerait sur l'arbre sauf celui du sujet suivi par le médecin auquel on adresse le courrier.

Dans l'hypothèse où le consultant se refuserait à donner une information aux autres membres de sa famille, se pose alors la question de savoir quelles sont les possibilités d'informer les médecins traitants de ces personnes¹. La communication d'informations relatives à un patient n'est possible qu'entre médecins traitants de ce patient, et dans son intérêt.

Une information individuelle sur l'existence d'une mutation doit-elle figurer dans le dossier du patient ? Selon l'article R710-2-1 C sant pub, relatif à la tenue du dossier médical, dans les établissements de santé publics et privés, le dossier médical doit être constitué, entre autres, des comptes rendus des explorations paracliniques et des examens complémentaires significatifs. La position actuelle serait donc de considérer que lorsque qu'existe une information significative, au sens de valide (mutation jugée pathogène), cette dernière doit figurer dans le dossier hospitalier du patient en précisant à côté de ce résultat, si la patiente souhaite être informée ou non de ce résultat. Il est rappelé que des procédures doivent préexister, assurant la confidentialité des informations contenues dans un dossier médical. Il est plus discutable de savoir si une absence de mutation peut être considérée comme un résultat significatif dans la mesure où le taux de faux négatifs des techniques est actuellement mal connu. Quant aux mutations dont la signification pathologique est discutable et pour lesquelles un doute existe, par exemple, avec un

1. Exemple extrême d'un chirurgien qui doit opérer un patient de 40 ans atteint d'un cancer colique a priori curable. Cette personne appartient à une famille où un syndrome de Lynch a été identifié. Le risque du patient d'être porteur d'une mutation est supérieure à 70 %. Certains médecins préconisent une colectomie totale dans ce genre de situation. Ne pas communiquer au chirurgien l'information, c'est le priver d'une possibilité d'optimiser les soins.

polymorphisme, il apparaît raisonnable de considérer que ces dernières ne sont pas des résultats significatifs et ne doivent donc pas nécessairement figurer dans le dossier. Et dans ce cadre, la position du Groupe serait alors de ne pas les faire figurer.

Vérification du diagnostic

Une vérification systématique des diagnostics des apparentés est justifiée car elle permet souvent de valider le diagnostic de prédisposition familiale et peut orienter, ou modifier, les interventions médicales (mammographie, coloscopie) du consultant dont les médecins ont la charge. Celle-ci nécessite que les apparentés fassent la demande de leur dossier médical (articles R710 2-1 à R710 2-10 du C sant pub). En cas de décès de l'apparenté les ayants droit disposent de ce même droit.

Organisation de la consultation d'oncogénétique

Formation

Le médecin qui assure la consultation doit avoir une formation et une expérience dans les domaines de la cancérologie et de la génétique ainsi que des conséquences psychologique et sociale de cette activité.

Structures de prise en charge

Trois structures pourraient être définies.

- L'antenne d'oncogénétique se caractérise :
 - par l'existence d'un médecin travaillant à temps partiel sur cette activité, en liaison avec un centre d'oncogénétique,
 - par l'absence de secrétariat et de structure de stockage des produits sanguins.
- La consultation d'oncogénétique se caractérise :
 - par l'existence d'un médecin au moins à mi-temps,
 - par une aide de secrétariat consacrée à la consultation et aux courriers de confirmation diagnostique,
 - par une capacité de stockage des prélèvements.
- Le centre d'oncogénétique se définit comme une consultation d'oncogénétique associée à un laboratoire possédant la capacité (matériels et compétences) de diagnostic génétique oncologique.

Le travail en équipe est une nécessité, de même que la mobilisation de ressources et de compétences sur des problèmes cliniques posés par ces consultations et en particulier conformément au manuel d'accréditation des centres de lutte contre le cancer l'accès à un psychologue ou un psychiatre référent, intégré à l'équipe pluridisciplinaire doit être assuré.

Dans chaque région, il est conseillé de tisser des liens étroits avec les acteurs institutionnels des deux spécialités que sont la génétique et la cancérologie.

Afin de faciliter l'accès égal aux consultations d'oncogénétique (Wertz, 1992), il est souhaitable que ces consultations soient réparties sur le territoire français.

La consultation d'oncogénétique

Concernant l'information sur les consultations, l'article 31 du *Code de déontologie* prévoit que « le médecin ne doit pas divulguer dans les milieux médicaux un procédé nouveau de diagnostic ou de traitement insuffisamment éprouvé sans accompagner sa communication des réserves qui s'imposent... Il ne doit pas faire une telle divulgation dans le public non médical ».

Concernant le contenu de la première consultation d'oncogénétique, il convient peut-être d'établir une distinction entre :

- Une information générale toujours nécessaire (Elias et Annas, 1994) qui porterait sur les points suivants : qu'est-ce qu'un risque génétique ? Quel est le mode de transmission ? Quels sont les liens avec la maladie cancéreuse ?
- Une information plus spécifique liée à la pathologie en cause (Harper, 1993) comme pour le cancer du sein.

ÉVALUATION

Les interventions de prise en charge des sujets estimés à risque héréditaire (prévention, dépistage...) nécessitent la mise en place parallèle de procédures pour en évaluer l'acceptabilité, l'adhésion, l'efficacité et les éventuels effets négatifs. Dans le cadre innovant de cette activité, le groupe génétique et cancer de la FNCLCC et le collectif de l'expertise collective recommandent de participer le plus souvent possible à ces procédures d'évaluation.

Conclusions et perspectives

Au cours de l'élaboration de ce texte, des oppositions sont apparues. Analyisées individuellement, ces approches sont légitimes, mais confrontées les unes aux autres, elles entraînent un certain nombre de contradictions :

- individu/famille,
- protection de l'individu/intérêt de la recherche,
- génétique (compréhension)/cancérologie (action),
- prévention des sujets à risques/risques liés aux actes de la prévention...

Il est proposé que les consultations d'oncogénétique s'organisent autour :

- d'une approche pluridisciplinaire à la fois médicale et non médicale permettant le respect des « normes sociales » dont les « règles juridiques » font partie,

- du souci de transparence,
- de la diffusion de ces réflexions,
- de la nécessité d'une fonction « veille » à la fois scientifique et relative aux pratiques, voire d'une fonction « alarme » en cas de dérive.

BIBLIOGRAPHIE

ASH G. Ad Hoc Committe on Breast and Ovarian Cancer Screening. Statement of The American Society of Human Genetics on Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer Predisposition. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : i-iv

CLARKE A, FIELDING D, KERZIN STORRAR L et al. The genetic testing of children. *J Med Genet* 1994 **31** : 785-797

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE : Application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de populations (problèmes des « banques » d'ADN, des « banques » de cellules et de l'informatisation des données. *M/S* 1991 **7** : 842-6

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE : Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention. *Dictionnaire permanent bioéthique et biotechnologies*. **2 (n° = 28)** : 9288-90, 1995

EISINGER F, THOUVENIN D et al. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995 **82** : 865-878

ELIAS S and ANNAS GJ. Genetic consent for genetic screening. *N Engl J Med* 1994 **330(22)** : 1611-1613

GERSHON D. Genetic testing under scrutiny in US. *Nature* 1993 **366** : 103

HARPER P. Research samples from families with genetic diseases : a proposed code of conduct. *Br Med J* 1993 **306** : 1391-4

HOERNI B. *L'autonomie en médecine – Nouvelles relations entre les personnes soignées et les personnes soignantes*. Paris, Payot, 1991

Rapport Louisot 1994. Rapport Louisot sur la protection intellectuelle des résultats des recherches sur le génome humain, les banques de cellules et de données de l'ADN. *Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie*. Paris, Editions législatives **12** : 9692-5

THOUVENIN D. Les lois n° 94-548 du 1er juillet 1994, n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994 ou comment construire un droit de la bioéthique. *Actualité législative Dalloz* 1995 **18 cahier** : 149-216

WERTZ D. Ethical and Legal implications of the new genetics : issues for discussion. *Soc Sci Med* 1992 **35** : 495-505