

UTILISATION DES PRELEVEMENTS TISSULAIRES A VISEE DIAGNOSTIQUE A DES FINS SCIENTIFIQUES : LE CAS DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Christophe Bartoli, Marie-Dominique Piercecchi-Marti, Bema Coulibaly, Dominique Giocanti, Anne-Laure Pelissier-Alicot, Georges Leonetti
Laboratoire de Médecine Légale, Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13385
Marseille Cedex 5 (France)
christophe.bartoli@ap-hm.fr

Résumé

La conservation d'échantillons humains a existé depuis longtemps sans soulever de problème majeur. Cette conservation peut se faire dans le cadre d'une collection à finalité didactique ou scientifique ou être une obligation légale de la pratique médicale, comme c'est le cas en Anatomie Pathologique. Cette spécialité médicale consiste à analyser des prélèvements biopsiques et des pièces chirurgicales pour, entre autres, déterminer la nature d'une lésion et parfois certains facteurs pronostiques de son évolution. Cette analyse étant basée sur l'interprétation pure de modifications tissulaires visibles à l'œil nu et en microscopie photonique, le pathologiste doit conserver sous la forme de blocs de paraffine et de lames histologiques, les échantillons tissulaires qu'il a préalablement sélectionnés alors que dans le dossier médical du patient, seul le résultat de son interprétation est présent. Ce matériel est d'une grande valeur pour la connaissance médicale car il est quasi-inaltérable et peut permettre la réalisation d'études rétrospectives en regroupant de nombreux cas, donnant ainsi une valeur scientifique aux résultats obtenus. Il s'agit néanmoins de produits du corps humain dont l'utilisation à des fins scientifiques entre dans un cadre juridique qui n'est pas toujours très explicite pour le médecin. A partir de l'analyse d'un questionnaire envoyé à des anatomo-pathologistes libéraux et hospitaliers, cette étude est une réflexion sur les connaissances juridiques et les pratiques dans cette spécialité.

Mots-clefs : Anatomie Pathologique - Echantillons humains – Recherche – Information.

La collecte et la conservation d'échantillons biologiques humains ont existé depuis longtemps sans soulever de grandes difficultés. C'est seulement depuis quelques années, avec l'essor de la recherche génétique et des espoirs de connaissance sur l'homme, que la nécessité d'une réglementation et d'une réflexion sur les problèmes éthiques qu'elles soulèvent, est devenue impérative. Dès lors, les objectifs de réforme des collections d'échantillons biologiques ont eu pour but de prévoir une protection appropriée des personnes concernées sans aboutir, pour le législateur, à une restriction de la recherche.

Certaines spécialités médicales comme l'anatomo-pathologie utilisent du matériel biologique (liquides de ponction, urines mais surtout tissus et organes) à des fins diagnostiques. A l'issue de la réponse à la demande du clinicien, le matériel non utilisé sera détruit en tant que déchet anatomique par incinération appropriée mais le matériel ayant permis de donner l'avis diagnostique n'est, au contraire de la biologie, pas consommé mais conservé sous forme de lames histologiques et de blocs de paraffine. Ce matériel est conservé souvent indéfiniment par les établissements publics de santé, dans un premier temps à des fins médico-légales et dans une seconde finalité, de recherche car il est aisé de pouvoir obtenir, lors d'études rétrospectives, de nombreux cas ayant abouti au même diagnostic et constituer une série. Ces recherches étant réalisées sur des tissus prélevés et non sur la personne elle-même, le recours aux procédures d'autorisation exigées par la loi Huriet-Sérusclat apparaissaient comme inutilement contraignant.

Or sous l'empire des lois de Bioéthiques de 2004, pour le législateur, le terme de « série d'échantillons biologiques humains » s'apparente à celui de « collection », terme jusqu'ici réservé aux collections constituées à des fins de recherche génétique, et désigne « *la réunion, à des fins scientifiques de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que les dérivés de ces prélèvements* » (Art L.1243-3 al .2 CSP). De plus, une protection des droits des personnes en matière d'information, de consentement et de protection de la vie privée est mise en avant, dans un but de protéger des données personnelles associées à un prélèvement biologique (loi n°2004-801).

A partir de l'étude d'un questionnaire visant à évaluer les pratiques en matière de recherche dans le cadre propre de l'anatomo-pathologie, nous proposons une réflexion sur les connaissances juridiques et les pratiques dans cette spécialité.

Matériel et Méthode

Le questionnaire se composait de dix items à réponse courte qui pouvaient être complétés par un paragraphe de commentaires libres. Le questionnaire visait deux problématiques : d'une part l'utilisation des lames et des blocs et d'autre part, l'utilisation de tissus congelés. Ce questionnaire anonyme, fourni en annexe, avait été envoyé aux chefs de service d'Anatomie Pathologique des centres hospitalo-universitaires de la France entière et aux cabinets privés des départements des Bouches-du-Rhône, du Var et des Alpes Maritimes. Pour les centres universitaires, il était proposé au chef de service la possibilité de le diffuser aux différents praticiens de son équipe.

Les questionnaires ont été adressés par courrier simple au cours des 15 derniers jours du mois de janvier 2006 et l'étude a été considérée comme close à la fin mars bien qu'aucun délai n'était imposé. Le retour des questionnaires pouvait se faire par courrier, courriel ou fax. Aucun élément d'identification de l'expéditeur n'était recherché (séparation, par une

personne extérieure à l'étude, des enveloppes, des lettres ou des cartes de visite qui tendaient à identifier, même volontairement, l'expéditeur). Les seuls éléments d'individualisation à préciser étaient le mode d'exercice et le nombre d'années d'activité.

Résultats

Sur 104 questionnaires envoyés aux praticiens exerçant dans des établissements publics de santé à vocation universitaire, 39 réponses nous sont parvenues.

Sur 44 questionnaires envoyés aux praticiens exerçant en cabinet privé, seulement 2 réponses nous sont parvenues.

Les réponses étant extrêmement hétérogènes, il n'a pas été possible de mettre en évidence ni une majorité de connaissance sur un des deux aspects de ce questionnaire, ni d'identifier une erreur d'interprétation ou une confusion régulièrement observée, concernant le contexte juridique auquel les questions pouvaient se référer. De façon globale, il existe une incertitude sur l'obligation d'information du patient sur l'utilisation des produits du corps humains conservés sous forme de blocs de paraffine, mais une meilleure connaissance des contraintes légales de l'utilisation des tissus frais congelés en particulier dans le cadre des tumorothèques. Les lois d'août 2004 sont très peu citées (2 questionnaires), de même que le rôle des Comités de Protection (5) ou de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (2) alors que l'habilitation des tumorothèques par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) est mieux connue (27).

Aucune influence de l'ancienneté dans la formation n'a pu être dégagée mais souvent le nombre d'années d'exercice n'a pas été renseigné. En revanche, il semble que des procédures visant cette activité se mettent en place depuis 6 mois voire 1 an dans quelques centres hospitalo-universitaires.

Discussion

Du nouveau régime que la loi exige des chercheurs résulte plusieurs obligations à la fois envers les autorités administratives et envers les personnes sur lesquelles le prélèvement a été effectué. Globalement, les réponses insuffisantes ou fausses au questionnaire comme le nombre réduit de retour sont le reflet d'une mauvaise connaissance du cadre légal de la recherche utilisant du matériel biologique humain, en particulier lorsque le prélèvement n'est pas effectué dans un but scientifique mais diagnostique. Cette méconnaissance peut en partie s'expliquer par le fait que la conservation des pièces biologiques selon les obligations légales propres à l'activité d'anatomo-pathologie (Décret n°88-280 du 24 mars 1988) dans le cadre du diagnostic se superpose au temps de la mise en place et de la conduite de la recherche par « transformation partielle » du mode de conservation (coupe d'un bloc de paraffine pour obtenir une lame analysable sous le microscope photonique sans que le matériel biologique puisse être considéré comme détruit).

Formalités administratives

La mise en place d'une collection nécessite une déclaration d'intention auprès du ministre de la recherche et auprès des nouveaux Comités de protection des personnes (Art L. 1243-3, al.3 CSP). Si l'organisme est un établissement de santé, il est également nécessaire

d'informer le directeur de l'Agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétente.

Le Comité doit évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet. Ce Comité veille au respect :

- des principes fondamentaux relatifs à la personne. Pour le cas propre à l'anatomo-pathologie, il faut définir la gratuité de l'utilisation des prélèvements (et non de la technique), la gratuité de leur collecte (pas d'acte commercial dans le cas d'échanges de blocs ou de lames en dehors d'une tolérance concernant le coût technique engendré) et l'anonymat du donneur (le numéro de travail pouvant être utilisé).

- des principes fondamentaux relatifs au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humains : consentement préalable et révocable du donneur (nous y reviendrons ci-dessous), interdiction de toute publicité et de tout paiement. Ce qui exclut donc toute autorisation d'utilisation par le patient sous réserve d'une rémunération.

Si aucun accord n'est à obtenir, le ministre peut en revanche s'opposer à la mise en œuvre du projet généralement après avis du Comité de protection.

De plus, au regard de l'autorisation du traitement des données associées, la CNIL doit être avisée et son avis est lui-même sous-tendu par l'avis du Comité (Loi n°78-17, Art 54 al 1) qui évalue la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche.

Information et consentement

Nous ne traiterons pas les prélèvements sur personnes décédées qui restent actuellement plus anecdotiques en anatomo-pathologie que l'usage de biopsies et de pièces opératoires. Ces pièces opératoires sont adressées au pathologiste en vue de déterminer ou confirmer un diagnostic d'une ou de pathologies dont le patient serait porteur et sont à distinguer des résidus opératoires c'est-à-dire des prélèvements au cours d'un acte chirurgical sans but diagnostique (visée esthétique ou fonctionnelle) et qui ne doivent pas transiter par un laboratoire d'anatomo-pathologie.

L'article L.1211-2, al.2, CSP est clair concernant ce point : « *L'utilisation d'éléments et de produits du corps humains à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée de cette autre fin ...* ». Le patient doit donc recevoir une information complète sur les éléments qui ont changé par rapport à la finalité première du prélèvement, sur le but de la recherche mais également sur la nature des informations transmises et les personnes physiques ou morales destinataires de ces données. Le texte parle plus de droit d'opposition que d'obligation de consentement. Si la personne est mineure, ce sont les parents qui vont exercer le droit d'opposition et le tuteur pour l'incapable majeur.

Pour le pathologiste hospitalier (qui est généralement l'initiateur de recherche) réside une difficulté : il ne connaît pas le patient et n'a donc aucun élément immédiat pour le contacter pour lui donner cette information. Il ne possède que peu de données médicales sur celui-ci car il n'est pas le « dépositaire » du dossier médical. Le pathologiste ne peut donc qu'informer le patient que par l'intermédiaire du prescripteur de l'acte chirurgical, de même concernant l'accès aux données propres. Ceci peut être vécu comme un facteur limitant à la recherche et bien que la question sur la difficulté de retrouver la personne peut être une

dérogation à l'obligation d'information (sous réserve de l'avis de la CNIL), elle ne peut être avancée pour une collection complète. De plus, si l'information est laissée « à la charge » du clinicien, il reste le problème de l'évaluation de son contenu non seulement dans la version écrite de cette information mais aussi dans les explications orales qu'elle doit toujours comporter. Cette difficulté pourrait être écartée si ce point était inclus dans la réflexion initiale et dans le consentement qui accompagne le moment du prélèvement, au moins les cas de recherche « stéréotypés » comme c'est le cas en cancérologie par exemple.

Si les autopsies médicales ne sont actuellement qu'une source réduite d'activité des laboratoires hospitaliers, la foetopathologie en est une activité fréquente. L'article L. 1241-5 al 4, CSP prévoit que la recherche sur tissus fœtaux n'est possible que dans le cadre de protocoles transmis à l'Agence de la Biomédecine. Celle-ci en adresse le contenu au ministre chargé de la recherche qui peut en suspendre ou en interdire la réalisation. De plus, outre les conditions générales relatives au consentement préalable, la loi exige ici que la femme donne son consentement par écrit et après information appropriée sur les finalités du prélèvement. Précisons que cette information doit être postérieure à la décision prise d'interrompre la grossesse. Un tel prélèvement est cependant impossible si la femme est mineure ou qu'elle est majeure et fait l'objet d'une protection légale. Là encore, il convient de confier cette information à l'obstétricien ou la sage-femme mais sans pour autant avoir la garantie de son contenu.

Accès des patients aux résultats de la recherche

La loi ne prévoit rien sur ce point, ni sur les résultats globaux de la recherche comme elle le fait pour les recherches biomédicales, ni sur les résultats individuels. La personne qui a autorisé la collecte de l'échantillon et le traitement des données personnelles associées, n'a qu'un droit d'accès sur la nature des informations collectées et non sur les résultats individuels de la recherche. En matière de cancérologie, qui fait l'objet de la plus grande partie des recherches, ce vide juridique peut être un élément positif comme négatif. En effet, si la recherche vise à déterminer par exemple la présence ou l'absence d'un critère pronostic de guérison, le résultat peut être bien évidemment vécu de façon péjorative et sans doute plus utile d'être ignoré par le patient.

Changement de finalité d'une collection

On peut se poser la question de savoir jusqu'à quel point on peut faire évoluer les finalités d'une recherche dans le cadre d'une même collection, c'est-à-dire sans devoir faire une nouvelle déclaration auprès des autorités administratives. La loi n'est pas explicite mais on peut supposer que l'avis premier est donné sur la pertinence éthique et scientifique du projet par rapport à la finalité de celui-ci et qu'il ne s'applique donc pas à la collection elle-même, justifiant une nouvelle déclaration.

Cession de la collection

La loi précise (art L 1243-3 al.9, CSP) que les organismes qui ont été autorisés à constituer une collection « *ne peuvent céder les tissus et cellules du corps humain qu'ils conservent qu'à un autre établissement ou organisme qui a lui-même déclaré des activités similaires* »

Le terme d'établissement ou d'organisme est difficile à définir. Doit-on comprendre service à service, pathologiste à pathologiste ou bien chercheur à chercheur ... ? En revanche, ce qui est précisé, c'est l'obligation d'information du donneur de ce changement et donc de la possibilité de s'y opposer.

Tumorothèque

Les tumorothèques sont des banques hospitalières de référence de cellules et tissus tumoraux cryopréservés. Dans le cadre du plan national de lutte contre le cancer, le développement de ces tumorothèques est une nécessité permettant une meilleure prise en charge des patients. Pour la mise en place d'une tumorothèque, il est nécessaire d'obtenir une habilitation conforme aux circulaires DHOS n°2003-334 du 7 juillet 2003 et n°2005-335 du 18 juillet 2005

Les prélèvements sont effectués à l'occasion du soin ou du diagnostic à visée de recherche. Le consentement est requis selon le cadre spécifique prévu par la loi Huriet révisée telle qu'intégrée aux articles L. 1121-1 du CSP.

Sil ne s'agit que d'un changement du mode de conservation (congélation au lieu de conservation dans une solution formolée), les modalités entrent dans le même cadre de requalification.

Conclusions

L'évolution sur l'utilisation des échantillons biologiques à une fin autre que celle prévue au moment du prélèvement permet de donner un cadre clair face à des pratiques courantes en recherche. L'information du patient et son absence d'opposition sont les éléments majeurs de ce cadre. En anatomo-pathologie, le patient n'est cependant pas connu du pathologiste (et inversement) rendant difficile pour ces spécialistes cette obligation légale sans l'intermédiaire du médecin clinicien. Cette difficulté pourrait être écartée si ce point était inclus dans la réflexion initiale et dans le consentement qui accompagne le moment du prélèvement, au moins les cas de recherche « stéréotypés » comme en cancérologie par exemple.

Références

Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés

Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978.

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Annexe : questionnaire adressé aux anatomopathologistes

Préciser votre mode d'activité : hospitalier / libéral / mixte

Nombre d'années d'exercice :

1. Combien de temps devez-vous garder les lames et les blocs ?
2. Pouvez-vous fournir à des laboratoires de recherche des lames pour établir une série ?
Si oui, dans quelles conditions ?
3. Pouvez-vous fournir à des laboratoires de recherche des blocs pour établir une série ?
Si oui, dans quelles conditions ?
4. Etes-vous ou avez-vous été engagé dans une activité de recherche impliquant l'utilisation de blocs de paraffine et des données cliniques sur des patients (initiée par les cliniciens et recherche propre) ?
5. Si oui, y a-t-il eu une information des patients sur l'utilisation de leur tissu à des fins de recherche ?
6. Si oui, existe-t-il une information des patients sur l'utilisation de leurs données personnelles à des fins de recherche ?
7. Si l'information a eu lieu, préciser si elle a eu lieu au moment du prélèvement pour le diagnostic ou a posteriori. Dans cette dernière situation, quel est le mode de contact des patients ?
8. Préciser si les patients sont informés des résultats de votre recherche concernant leur propre cas.
9. Possédez-vous une tumorothèque ou participez-vous à la constitution d'une tumorothèque ?
10. Si oui, comment est-elle définie légalement ?

Commentaires éventuels :