

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1870

# Enjeux éthiques et sociaux des biobanques.

## **Etudiant**

Bastien Métraux

## **Tuteur**

Prof. Lazare Benaroyo, MD, PhD,  
FBM, UNIL-CHUV

## **Co-tuteur**

Gaia Barazzetti, PhD,  
Maître assistante, IUHMSP, UNIL-CHUV

## **Expert**

Prof. Vincent Mooser, MD,  
Chef du Département des laboratoires,  
UNIL-CHUV

Lausanne, janvier 2016

# Sommaire

<b>1. Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Méthodologie.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Analyse de la littérature.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Est-il est nécessaire d'avertir le patient en cas de découverte fortuite?.....</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Dans le cas où la restitution d'une découverte fortuite est possible, quand celle-ci doit-elle intervenir?.....</b>	<b>6</b>
<b>3.3 Commentaires et critiques concernant la littérature:.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Étude de terrain et analyse des résultats.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Méthodologie:.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2 Analyse des résultats:.....</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Analyse interprétative:.....</b>	<b>18</b>
<b>5. Conclusion.....</b>	<b>21</b>
<b>6. Bibliographie.....</b>	<b>25</b>

# 1. Introduction

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013, la Biobanque Institutionnelle de Lausanne (BIL) recueille les informations génétiques, cliniques et épidémiologiques d'un grand nombre de patients. La base de données qui est en train de se créer, va par la suite être analysée. Elle a pour vocation d'améliorer notre connaissance de certaines pathologies, comme par exemple: La maladie d'Alzheimer, les hépatopathies, la cardiomyopathie de stress (Takotsubo) et la maladie de Parkinson.

Cette biobanque hospitalière s'est fixée comme objectif de collecter 40'000 échantillons d'ici la fin de l'année 2017. Au-delà des avancées potentielles concernant la compréhension de pathologies, la biobanque permettra aux patients avec certaines mutations d'être pris en charge plus précocement et ainsi d'être intégrés dans des études cliniques.

Dans le futur, la BIL devrait occuper une place importante dans son domaine grâce à la grande quantité de données génomiques liées aux données cliniques.<sup>1</sup>

Dans ce cadre, des questions éthiques se posent. Elles concernent la protection des données, le consentement libre et éclairé, la restitution des informations, la gouvernance institutionnelle, ainsi que le respect des principes éthiques: tels que l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice. Ce travail se concentrera sur la restitution des informations.

Au cours de leurs travaux, les chercheurs sont susceptibles de découvrir des informations qui ne sont pas recherchées en première intention. Celles-ci constituent des découvertes fortuites, aussi appelées « incidental findings » dans la littérature. Il existe actuellement un débat concernant la gestion de ces découvertes fortuite. La littérature est en constante évolution.

Certaines découvertes fortuites peuvent être pertinentes pour la santé des patients. Par exemple, lorsqu'une maladie génétique traitable est susceptible de se déclarer dans une dizaine d'années. Cependant, dans certains cas, la restitution ne va pas modifier la prise en charge du patient, soit parce que la maladie est incurable, soit parce que la pénétrance (c'est-à-dire le pourcentage d'individus ayant une mutation donnée qui développera la maladie) est incomplète.

Dans ce contexte, la question suivante se pose: Quels sont les critères et les procédures de restitution des découvertes fortuites dans le cadre des recherches en génomique liées aux biobanques?

La BIL a été créée il y a encore peu de temps et la phase de récolte des données suit son cours. On peut se demander comment, dans le futur, les découvertes fortuites seront gérées? Les

réponses à la première question suffiront-elles à régler la problématique des découvertes fortuites de la BIL.

## 2. Méthodologie

Pour répondre à la première question, nous avons commencé par analyser la littérature concernant la recherche en génomique et la gestion des découvertes fortuites. Les ressources ont été mises à disposition par le Professeur Benaroyo et la Dr Gaia Barazzetti. Elles ont été établies de manière systématique (avec des recherches par mots clefs). Les articles les plus anciens datent de 2004. Compte tenu de l'évolution rapide dans le domaine de la génomique, la majorité des articles sélectionnés pour cette revue de littérature sont récents et sont unanimes quant à l'avancée fulgurante dans ce domaine. Ce sont des problématiques qui évoluent parallèlement aux progrès technologiques. Nous avons arbitrairement limité la sélection de la littérature à la fin de l'année 2013 car il ne nous était pas possible d'intégrer au fur et à mesure les nombreux articles voyant le jour. Les articles et les chapitres qui étaient les plus pertinents ont été sélectionnés pour une analyse plus précise. Cela nous a permis d'avoir une vue d'ensemble sur la problématique susmentionnée ainsi que de découvrir les différents modèles proposés pour la gestion des découvertes fortuites.

Un grand nombre de nouvelles questions accompagnent les informations récoltées et malgré les réponses trouvées dans la littérature, l'explication reste partielle. Afin de mieux comprendre la problématique des découvertes fortuites et d'obtenir des avis spécifiques concernant la BIL nous avons entamé une étude de terrain.

L'objectif était de rencontrer différents acteurs du monde hospitalier afin d'effectuer des entretiens semi-structurés, enregistrés et anonymisés. Nous avons interrogé un médecin généticien, un médecin pharmacologue et un collaborateur de la BIL afin d'en savoir plus sur l'aspect pratique de la recherche en génomique et de la constitution d'une biobanque mais aussi sur les différentes visions actuelles et futures de la BIL.

Nous avons également rencontré un juriste spécialiste de la santé puisque les questions législatives font partie intégrantes du rapport aux données génétiques.

L'augmentation des coûts de la santé étant actuellement au centre des préoccupations, la rencontre avec un économiste de la santé a été d'une grande pertinence pour mieux comprendre les différents enjeux liés aux biobanques.

Plus qu'une simple récolte d'opinions, cette analyse qualitative a pour objectif de confronter les informations venant de la littérature avec les avis de ces différents spécialistes, afin de mieux saisir les réalités de la problématique des découvertes fortuites.

## 3. Analyse de la littérature

### 3.1 EST-IL EST NÉCESSAIRE D'AVERTIR LE PATIENT EN CAS DE DÉCOUVERTE FORTUITE?

Tout d'abord, selon différents textes internationaux, tel que La Déclaration Internationale Révisée sur les Données Génétiques dont l'article 10, intitulé: « Droit de décider d'être informé ou non des résultats de la recherche » stipule que les participants ont le droit d'être informés s'ils le désirent. Cette déclaration a été écrite en 2003 par le Comité International de Bioéthique, organe de l'UNESCO:

*« Lorsque des données génétiques humaines, des données protéomiques humaines ou des échantillons biologiques sont collectés aux fins de la recherche médicale et scientifique, les informations fournies lors du consentement devraient indiquer que la personne concernée a le droit de décider d'être informée ou non des résultats. ... »*

Malgré ce texte clair, la biobanque anglaise est un exemple d'institution n'offrant aucune possibilité de restitution aux patients qui participent à la recherche. Les biobanques suédoise, islandaise et estonienne, qui sont les plus anciennes en Europe, n'offrent pas non plus de droit à la restitution. Les biobanques plus récentes, ou en cours de création, ne prévoient pas explicitement la possibilité de donner un retour au patient.<sup>2</sup>

Même si parmi les biobanques citées ci-dessus beaucoup n'offrent pas de restitution, des articles proposent des modèles qui ont en pierre angulaire le choix du patient, celui d'être informé ou non. Le rôle central donné aux patients est en parti issu d'une réflexion éthique, les principes d'autonomie et de bienfaisance sont cités.<sup>3, 4</sup>

### 3.2 DANS LE CAS OÙ LA RESTITUTION D'UNE DÉCOUVERTE FORTUITE EST POSSIBLE, QUAND CELLE-CI DOIT-ELLE INTERVENIR?

Une fois le choix laissé au patient d'être informé d'éventuelles découvertes fortuites, il faut définir quelles informations leur seront retransmises. Selon Cassa, il y a entre 6.8% et 10.6% des génomes séquencés qui ont une mutation. Dans le cas d'une biobanque, donner un retour à une personne sur dix est bien entendu irréalisable, tant d'un point de vue économique que logistique.<sup>5</sup>

Dans la littérature, il y a plusieurs tentatives d'établissement de directives concernant les découvertes fortuites et les conditions de restitution. Certains groupes de travail ont élaboré une « marche à suivre » comme par exemple celle proposée par la NHLBI (the National Heart, Lung and

Blood Institute). Selon ce groupe multidisciplinaire, plusieurs critères sont nécessaires à la divulgation des découvertes fortuites. Premièrement, l'implication pour la santé du patient doit être importante. Deuxièmement, le traitement, la prévention ou des conseils doivent pouvoir changer le déroulement clinique de la maladie. Il faut également que le test soit valide et que le laboratoire qui effectue les analyses soit conforme au CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments). Finalement, il ne faut pas oublier que le patient doit avoir donné son accord.<sup>3</sup>

L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a mandaté un groupe de recherche pour tenter de fixer des directives. Bien que concernant plus spécifiquement le séquençage clinique, certaines idées sont intéressantes et pourraient s'appliquer à la recherche en génomique. Une liste des mutations monogéniques qui doivent être restituées aux patients a été établie. Deux attitudes différentes sont proposées, la première consiste à ne rien rapporter à moins qu'il y ait une forte évidence de bénéfice pour le patient (comme par exemple les maladies présentes sur la liste). La deuxième propose de transmettre les informations aux patients s'il y a une prévention et/ou un traitement possible, et si le Likelihood Ratio est élevé (donc s'il y a une forte probabilité que la mutation provoque la maladie). Le passage par le clinicien est mis en avant. Le cadre est strict pour certaines maladies dûment sélectionnées. L'ensemble de la famille est considérée si cela est possible et ceci selon plusieurs points de vue (relationnel, projets, psychologique, etc.).<sup>6</sup>

La PHG Foundation (Fondation pour la génomique et la santé de la population), un organisme britannique, critique ouvertement les recommandations de l'American College of Medical Genetics and Genomics. Selon les auteurs, la liste de maladies est trop courte, le choix n'est pas toujours laissé au patient, l'âge du patient n'est pas pris en compte et il y a un non respect des standards éthiques. D'autres points ne sont pas pris en compte dans les recommandations de l'ACMG: La temporalité, est-ce présent ou futur? Qui est affecté, l'individu ou la descendance? À quel moment faut-il faire d'autres examens pour affirmer ou infirmer le diagnostic?<sup>7</sup>

Pour améliorer la gestion des découvertes fortuites, la PHG Foundation commence par définir certains termes et par mettre en place un cadre. La validité scientifique peut être soit significative, incertaine ou non significative. Nous allons nous intéresser uniquement aux informations significatives dont la robustesse statistique entre le génotype et le phénotype est élevée.<sup>7</sup>

La différence entre la recherche en génomique et la clinique est abordée selon un point de vue éthique. Dans un cadre de recherche, le consentement et la protection du patient remplacent les intérêts du patients habituellement au centre de la réflexion dans la prise en charge clinique.<sup>7</sup>

La PHG Foundation recommande de dévoiler les découvertes fortuites cliniquement pertinentes qui sont sévères ou modérées ainsi que traitables. Les arguments éthiques avancés

sont la non-malfaisance et la bienfaisance. Cependant il reste à définir ce qui est cliniquement relevant et sévère ou modéré.<sup>7</sup>

Les découvertes fortuites en génétique sont particulièrement difficiles à interpréter et à transmettre. La plupart du temps, il n'y a pas de processus pathologiques en cours, contrairement à un résultat inattendu en radiologie.<sup>7</sup> Il est donc délicat de s'appuyer sur les réflexions qui concernent les découvertes fortuites dans d'autres domaines médicaux.

Compte tenu de l'apparente impossibilité à appliquer des directives strictes ou à utiliser un algorithme décisionnel, certains auteurs prônent un retour très individualisé. En effet, le « one-size-fits-all », une taille pour tous, n'est pas adapté. Il est nécessaire de tenir compte de la nature du résultat, de l'intérêt propre au patient à recevoir ce résultat et du contexte de la recherche. Afin d'aider les chercheurs à évaluer s'ils doivent transmettre l'information au patient, un diagramme a été établi. Il reprend des idées tels que le degré de vulnérabilité du patient, la profondeur de la relation avec le patient, le degré de gratitude du chercheur envers le patient, et la balance du « pour » et du « contre » de la divulgation de ces informations au patient.<sup>8</sup>

Paru dans l'AJB (journal américain de bioéthique), l'article de Ravitsky et Wilfond structure la gestion des découvertes fortuites, il est particulièrement abouti. Tout d'abord le respect des principes éthiques est mis en avant. Puis, selon ces auteurs, la nature de l'information est primordiale, c'est-à-dire que la découverte doit être analytiquement valide et certifiée CLIA. Elle doit aussi avoir une utilité clinique importante et l'expression phénotypique doit être prise en compte. Bien que plutôt complet du point de vue scientifique, jusque là, cet article ne va pas plus loin que le reste de la littérature explorée.

Cet article, contrairement au reste de la littérature explorée, ne se cantonne pas à l'aspect purement scientifique mais souligne également l'importance du contexte. L'aspect bio-psycho-social est considéré en analysant l'impact sur la famille, la descendance et les relations interpersonnelles. Les qualifications de la personne responsable d'offrir le retour d'information sont également mentionnées.<sup>9</sup> Ces différentes recommandations constituent un véritable mode d'emploi. Différents algorithmes décisionnels illustrent l'article et visent à aider les chercheurs et les cliniciens. Pour la gestion des découvertes fortuites « une taille ne va pas à tout le monde ». De ce fait, tout simplifier par des algorithmes, comme l'ont fait Ravitsky et Wilfond, n'est pas la solution quand on vise une prise en charge adaptée aux différentes caractéristiques et sensibilités de chaque patient.<sup>10</sup>

Concernant l'influence de la génétique sur les maladies multifactorielles, l'impact reste souvent faible par rapport au style de vie et à l'environnement. De plus, selon les articles comme celui d'Henrikson et al, la motivation générée par une bonne information génétique ne suffirait pas, dans la majorité des cas, à modifier le mode de vie.<sup>11</sup>

D'autres problématiques liées aux découvertes fortuites font leur apparition. La question de la gestion de l'information concernant les patients pédiatriques et leurs familles est posée.<sup>12</sup>

Des résultats concernant un patient décédé peuvent également avoir de l'importance pour la prise en charge médicale du reste de sa famille. À quel moment, et à quelles conditions, ces découvertes fortuites post-mortem doivent-elles être transmises

**TABLEAU 1 : RÉCAPITULATIF DES ARGUMENTS TIRÉS DE LA LITTÉRATURE FAVORABLES OU DÉFAVORABLES AU RETOUR DES DÉCOUVERTES FORTUITES SIGNIFICATIVES ET POTENTIELLEMENT SIGNIFICATIVES:**

### **EN FAVEUR**

Le respect du principe éthique d'autonomie plaide pour un retour des découvertes fortuites. S'il le désire, le patient a le droit d'avoir accès aux données, attendues ou non, qui sont pertinentes pour sa santé.

Si la divulgation d'une découverte fortuite peut préserver ou améliorer la santé du patient, il est nécessaire de le lui dire. Cet argument invoque le principe éthique de bienfaisance.

Il s'agit également de respecter les textes internationaux sur les données génétiques. Ils sont fondés sur les principes éthiques de bases.

Selon certains auteurs, il existe une reconnaissance du chercheur envers les patients qui participent à l'étude et la rendent ainsi possible.<sup>7</sup> Il s'agit de la notion de partenariat entre le chercheur et le patient.

### **ÉLÉMENTS CRITIQUES**

Le principe éthique de justice risque de ne pas être respecté car la restitution des découvertes fortuites sollicite parfois les ressources des patients, ces dernières n'étant pas égales entre les individus.<sup>7</sup>

Il y a un risque réel de porter préjudice au patient. Le principe éthique de non-malfaisance est en jeu. Par exemple: Un patient avec des pathologies psychiatriques a-t-il les ressources psychiques et mentales pour accepter l'annonce d'une maladie génétique?<sup>7</sup>

Si la découverte fortuite n'est cliniquement pas pertinente, elle risque d'apporter plus « d'anxiété que de bénéfices » et d'être plus nuisible que profitable.<sup>2</sup>

Il est difficile d'offrir un retour individuel et de qualité à chacun des participants car cela est « coûteux et cela prend du temps ». Particulièrement si un grand nombre de participants sont concernés, comme c'est le cas pour les biobanques.<sup>2</sup>

Les données vont être centralisées, il y a de ce fait un risque de « fuite » potentielle vers d'autres biobanques. De plus, le chercheur n'a pas de lien direct avec le patient. Il est donc difficile de prendre en compte l'ensemble des données psycho-sociales.

Concernant les maladies multigéniques, la part de la génétique est parfois plus faible que celles de l'environnement et/ou du style de vie. Plus généralement, la pénétrance est rarement de 100%, il existe un risque d'évoquer une pathologie qui, peut-être, ne se développera jamais.<sup>2</sup> Actuellement, il n'y a pas suffisamment de consensus concernant l'ensemble des pathologies traitables, ou non, et de ce qui est cliniquement relevant, ou non.<sup>7</sup>

### 3.3 COMMENTAIRES ET CRITIQUES CONCERNANT LA LITTÉRATURE:

Après avoir exploré la littérature, plusieurs éléments nous démontrent que dans certains cas le retour des données doit avoir lieu. Tout d'abord, les textes internationaux, qui se basent sur des considérations éthiques, doivent constituer des lignes directrices dans la réglementation à adopter face à cette problématique. De plus, et malgré les objectifs initiaux de la recherche en génomique, la santé et parfois la vie des patients peuvent dépendre de ces informations.

L'autonomie du patient doit être respectée. Cela passe évidemment par l'obtention du consentement éclairé. Il est de la responsabilité du clinicien d'informer de manière claire son patient, que cela soit directement et/ou par l'intermédiaire d'un formulaire « complet ».

Le principe de bienfaisance doit également être appliqué. Les informations pouvant améliorer la santé du patient doivent être exploitées. Attention cependant à respecter le principe de non-malfaisance; après la déclaration d'une découverte fortuite, le stress et l'anxiété des patients peuvent être plus importants que les bénéfices apportés par ces nouvelles informations. Il est indéniable que les patients ne sont pas tous égaux face aux diagnostics médicaux et aux autres informations génétiques. Ces inégalités entre les individus comprennent notamment les ressources financières et l'accès aux soins. Le dévoilement, ou non, d'une découverte fortuite concerne donc aussi le principe de justice. Les différents patients ne seront probablement pas pris en charge de la même façon selon leurs niveaux socio-économiques. Centraliser le retour des découvertes fortuites en passant systématiquement par le service de conseil génétique et proposer une prise en charge adaptée pourraient réduire ces inégalités.

De plus, le retour des données fortuites, s'il est fait à grande échelle, serait couteux et chronophage pour les différents services hospitaliers concernés. Les pathologies découvertes et révélées aux patients dans le cadre de la BIL nécessiteraient dans la majorité des cas une prise en charge sur le long terme. L'augmentation du nombre de diagnostics, et leur fréquente chronicité, accroîtraient la « consommation médicale », cela tant à l'échelle du patient et de sa famille qu'à celle de la société. De plus, le séquençage génomique a permis de mieux comprendre un grand nombre de maladies orphelines. Leurs traitements sont particulièrement chers car ils sont destinés à un petit nombre de patients, et par conséquent peu rentables pour l'industrie pharmaceutique.

Les ressources étant limitées, des décisions politiques ou institutionnelles devront sans doute être prises. Dans un tel cas de figure, il est possible que le principe éthique de justice ne soit pas toujours respecté. De plus, les ressources investies dans ce domaine ne pourront pas être consacrées à d'autres domaines profitables à une population plus étendue.

Cependant, les futures recherches de la Biobanque Institutionnelle de Lausanne ont pour objectifs d'améliorer nos connaissances à propos de certaines maladies et d'aider aux

développements de nouveaux traitements. Si l'on considère les activités de la BIL sur le long terme, le bénéfice ne sera pas uniquement intéressant pour les quelques patients concernés par les découvertes fortuites mais pour l'ensemble de la population. L'impact financier de la BIL pourrait donc être, dans une certaine mesure, justifiable puisqu'elle pourrait servir les intérêts de toute la population. La rencontre avec un économiste de la santé nous aidera à mieux comprendre cet enjeu complexe.

Les données sont parfois centralisées et les chercheurs n'ont pas ou peu de contacts avec les patients. De plus, ce sont des cliniciens qui participent à l'établissement de la BIL. Ils sont des intermédiaires entre les données du patient et la base de données. Malgré la « distance » entre les chercheurs et les patients, il existe toutefois un lien entre ces deux acteurs.

Une collaboration entre le chercheur et le clinicien pourrait aboutir au choix de meilleures options concernant notre problématique. Restons néanmoins attentif au fait que dans certains services du CHUV, le contact avec le patient est unique et très bref. Cela n'empêche toutefois pas la collecte de données pour la biobanque mais cependant, le médecin n'a pas toujours le temps d'évaluer la capacité du patient à recevoir des informations qui concernent de potentielles découvertes fortuites. Est-ce qu'il existe une solution pour inciter le clinicien à évaluer le patient de manière holistique?

Les différents experts que nous allons rencontrer dans le cadre de l'étude de terrain pourront sans doute apporter une ébauche de réponse sur ce sujet.

En conclusion, il ne semble pas y avoir de modèle idéal concernant la restitution des découvertes fortuites. Si on s'en tient à la littérature, la question reste relativement ouverte. Il est possible de retenir certains points pertinents. La restitution potentielle d'une découverte fortuite doit être abordée sous deux axes.

Le premier, du côté scientifique, l'information est-elle fiable? La pénétrance est-elle élevée? Est-ce que le déroulement clinique peut être modifié par de la prévention, des conseils ou un traitement? Ce ne sont que des exemples, d'autres questions abondant dans la même direction doivent être posées.

Le deuxième axe, psycho-social, concerne le patient. Est-ce que celui-ci bénéficie des ressources personnelles pour prendre en charge tout ce qu'implique la nouvelle information? Il s'agit de prendre en compte l'âge, l'entourage, la descendance, les ressources cognitives et l'impact sur le mode de vie.

Est-il possible dans la pratique d'intégrer ces deux axes? Les rencontres prévues avec les différents spécialistes nous éclaireront sur l'aspect pratique de ces conclusions tirées de la littérature.

Le questionnaire actuellement proposé aux patients invités à participer à la BIL<sup>13</sup> illustre que la problématique des découvertes fortuites est abordée mais celle-ci n'est pas réellement traitée. Comme mentionné au point B, les « informations significatives » peuvent être restituées et le choix d'en prendre connaissance est laissé au patient. Dans le chapitre suivant, nous interrogerons des acteurs de milieux hospitaliers lausannois et nous tenterons de mieux comprendre les tenants et les aboutissants de cette épineuse question qu'est la gestion des découvertes fortuites.

## 4. Étude de terrain et analyse des résultats

### 4.1 MÉTHODOLOGIE:

Afin de poursuivre notre réflexion et d'explorer certains aspects qui sont restés sans réponse durant l'exploration de la littérature, nous avons entrepris une étude de terrain dans la région lausannoise. Celle-là s'articule donc autour de la Biobanque institutionnelle lausannoise. L'objectif est de contextualiser les données de la revue avec des réalités locales. Pour cela, nous avons rencontré des personnes travaillant dans le monde hospitalier. Ce travail qualitatif s'est déroulé sous la forme d'entretiens semi-structurés, enregistrés et anonymisés que nous avons ensuite analysés. Il nous a été possible d'être en contact avec un économiste de la santé, un juriste spécialisé en droit médical, un médecin généticien, un médecin pharmacologue et un collaborateur de la Biobanque institutionnelle lausannoise.

### 4.2 ANALYSE DES RÉSULTATS:

Les résultats reposent sur les données suivantes: d'après leur analyse, l'ensemble des personnes interrogées s'accordent à dire qu'il existe un devoir général de restitution des découvertes fortuites. Selon les rôles respectifs de chacun, et des points de vue qui en découlent, les motivations relèvent d'arguments reposant sur le droit ou l'éthique.

Selon le juriste spécialiste de la santé, le droit suisse dit « oui » à la restitution de ce type de données. Cependant il ne donne pas de solutions, ni de directives pour déterminer dans quelles situations le retour doit avoir lieu. Pour d'autres interlocuteurs, la restitution dépend d'un bénéfice éventuel pour le patient, comme par exemple une action préventive ou un traitement qui change le cours de la maladie. Un collaborateur d'une biobanque hospitalière évoque une éventuelle gratitude que l'institution, ou des chercheurs, pourraient avoir envers les donateurs. En effet, ces derniers, avec leurs dons, occupent une place centrale car ils permettent aux biobanques d'exister. Une restitution des informations pertinentes pourrait ainsi être vue comme un simple « échange de bons procédés ».

Le principe éthique de bienfaisance est fréquemment avancé pour justifier la possibilité de restituer des découvertes fortuites. Si des données peuvent être bénéfiques pour la santé du patient, il faudrait les lui transmettre. Pour le clinicien spécialiste en génétique, l'autonomie du patient et la non-malfaisance doivent également être intégrés à la réflexion. La possibilité doit être laissée aux patients d'avoir un accès potentiel aux découvertes fortuites. Il faut toutefois être attentif à l'éventuel effet délétère, car au-delà des bénéfices potentiels, chaque restitution implique

des désavantages plus ou moins conséquents selon les cas. En effet, une annonce de mauvaise nouvelle, bien que bénéfique concernant la prise en charge de la maladie, peut avoir des conséquences psychiques importantes sur l'équilibre d'un patient.

D'un point de vue légal, nous avons à notre disposition dans l'arsenal législatif, la Loi Fédérale sur l'Analyse Génétique de 2004 (LaGH), la Loi relative à la Recherche Humaine de 2011(LRH) ainsi que son ordonnance qui nous aident à déterminer quelles sont les informations qui doivent être restituées. L'article 8 LRH, intitulé « droit à l'information » est explicite concernant la gestion des données recueillies :

« Al. 1. La personne concernée a le droit d'être informée des résultats de la recherche se rapportant à sa santé. La transmission des informations doit être effectuée sous une forme appropriée. La personne concernée peut renoncer à cette information. (...)».

Au-delà de ces outils légaux, un spécialiste de la génétique clinique nous rappelle « qu'il n'y a pas de bénéfices absolus lorsque que l'on annonce un risque comprenant des conséquences et des bénéfices ». Ce risque peut être évalué avec le rapport entre les coûts ou les risques et les bénéfices. Il souligne qu'il ne faut pas oublier que l'importance des bénéfices varie énormément entre une maladie déjà déclarée et la probabilité de développer une maladie future. Il faut également intégrer dans le calcul du risque le fait qu'il existe beaucoup d'erreurs et d'incertitudes dans les différentes bases de données, et que celles-là sont potentiellement iatrogènes. Par exemple, dans le cas des tests rapides détectant la mucoviscidose, la mutation « R117H » les rend positifs mais la probabilité de développer la maladie avec cette mutation est de seulement 0.03%. Une interruption de grossesse peut donc être effectuée en raison d'un risque très faible de développer la pathologie.

Le spécialiste relève qu'il existe une « incertitude scientifique ». En effet, nos connaissances ne sont pas toutes certaines, et des erreurs peuvent se retrouver dans nos bases de données. Sur ce sujet, il existe une opposition entre l'avis de ce spécialiste et les notions présentes dans la littérature explorée. Par exemple dans l'article de la NHLBI, la validité clinique est évoquée sans mettre en cause d'éventuelles lacunes dans nos connaissances.<sup>2</sup> Un autre interlocuteur souligne notre manque de savoir dans le domaine du séquençage génomique, il va jusqu'à qualifier le monde scientifique « d'ignorant ». Ces avis très critiques s'expliquent certainement par la nouveauté de la discipline, celle-ci évoluant à une vitesse élevée. A contrario, pour le collaborateur de la BIL, la validité clinique, c'est à dire l'impact sur la clinique du patient, impliquant donc nos connaissances actuelles, est un critère qui doit être rempli afin que la restitution soit possible. Les données font apparaître une différence de paradigme entre les personnes qui ont une expérience clinique et celles qui bénéficient d'une vision plus académique.

L'analyse des résultats fait apparaître des situations plus complexes. L'exemple d'un chauffeur qui est à risque de faire une mort subite est souvent cité. Les conséquences pourraient être

dramatiques non seulement pour lui mais également pour les personnes qui l'entourent. Que devons-nous faire s'il refuse d'être averti en cas de découverte fortuite? Au sein du collectif interrogé, aucun consensus n'a pu être dégagé et la question reste ouverte.

Dans beaucoup de cas, une mutation ne va pas aboutir à une pathologie. Par exemple, pour les maladies à transmission récessive, il est nécessaire que les deux allèles soient mutés pour que la maladie puisse potentiellement apparaître. Dans ces situations, un retour des données pourrait surtout être profitable à la descendance. C'est le cas de maladies telles que la drépanocytose et la mucoviscidose.

S'agissant des maladies monogéniques qui dépendent de la mutation d'un seul gène, celles-ci ne se déclarent pas systématiquement cela en raison d'une pénétrance variable. Citons également les maladies multigéniques où une constellation des gènes doit être mutée. Dans de telles situations, la gestion des résultats est complexe et il est particulièrement difficile d'évaluer ce rapport « coûts/bénéfices ». Il est alors indispensable que d'un point de vue scientifique l'information soit fiable et qu'elle ait une influence sur le déroulement de la maladie. Il nous paraît évident que si la prévention, le traitement, ou le pronostic n'est pas modifiable, il n'y a pas de raison de restituer ces informations. Sans oublier qu'avec le temps, certaines pathologies sont mieux comprises, et donc traitables.

Pour illustrer ce qui précède, les données se rapportent habituellement à deux exemples recueillis sur le terrain: la maladie de Huntington et le syndrome du QT long. La première est incurable. Dans le contexte des biobanques et de la réflexion éthique qui en découle, la restitution ne fait que très peu sens. Par contre, pour la seconde pathologie, l'analyse de la cascade familiale est pertinente pour une population à risque. Il suffirait donc de se concentrer et de surveiller uniquement les patients susceptibles de développer des complications cardiaques. Le syndrome du QT long est un bon exemple de maladie dont le pronostic peut être amélioré par une prise en charge précoce, ce qui serait alors possible dans notre cas avec la restitution d'une découverte fortuite. Cette prise en charge reste cependant désagréable mais la présence d'un net bénéfice pour les patients la justifierait.

Dans le domaine pédiatrique la question reste ouverte. La loi protège les patients mineurs. Ceux-ci doivent justifier la restitution d'un intérêt individuel en plus de l'existence d'un intérêt collectif. Pour l'un des cliniciens interrogé, les enfants ne devraient pas être intégrés à la BIL. Selon lui, cela n'apporterait que « peu d'informations pertinentes ». En effet, pour avoir un réel bénéfice il faudrait uniquement sélectionner des enfants malades et ne pas englober le tout-venant. Les séquençages et les résultats qui en découlent seraient donc ainsi ciblés et plus enrichissants. Pour d'autres, il suffit d'être attentif à la relation avec les parents et de continuer à sélectionner soigneusement les enfants inclus. L'idée d'une possible restitution des données significatives à la majorité est exprimée par l'ensemble des intervenants.

Le domaine du post-mortem est lui aussi complexe. Que faire des données pertinentes pour la famille d'un patient décédé? C'est une question difficile et un seul des interviewés a tenté d'y répondre. Selon lui, il est regrettable de ne pas exploiter des données disponibles pouvant aider des personnes vivantes. Questionner le patient sur une éventuelle restitution dès le début de la prise en charge lui permettrait de laisser le choix.

Pour le membre de la famille, qui est le potentiel bénéficiaire de la restitution, il est possible de prendre du temps afin d'y réfléchir. De plus, il faut garder à l'esprit que le risque maximum de transmission est généralement de 50%. Il ne faut pas oublier qu'il est nécessaire de mettre en relation le cas post-mortem avec l'histoire médicale et le génome.

Tous ces cas spéciaux nous ont amené à explorer la notion de vulnérabilité. Pour le juriste et le collaborateur de la BIL, la vulnérabilité est directement liée à la capacité de discernement, c'est pour cela que les enfants sont considérés comme « vulnérables ». Cependant, un patient peut avoir sa capacité de discernement au sens légal du terme tout en présentant des signes de vulnérabilité clinique. Il importe dès lors d'être vigilant à cet égard. Il existe par ailleurs un risque que le principe éthique de justice ne soit pas toujours respecté car les patients n'ont pas les mêmes ressources financières, sociales et intellectuelles. Deux individus ne réagiront pas de la même manière à une annonce de mauvaise nouvelle en fonction de ces ressources.

Parmi les personnes interrogées, la plupart avance des idées allant en ce sens concernant la prise en charge des découvertes fortuites dans le cadre de la BIL. Voici quelques-unes de leurs propositions. Selon deux interviewés, un groupe de discussion impliquant des personnes de tous les milieux sociaux-culturels, qui ne feraient pas nécessairement partie du domaine médical, est souhaitable. Pour les autres, il s'agirait de créer un comité multidisciplinaire, sur le modèle d'une commission d'éthique, afin de gérer les cas complexes. Le formulaire de consentement de la BIL, considéré comme imparfait et souvent critiqué, est en train d'être révisé. Actuellement, le terme « significatif » pour la santé est utilisé dans le formulaire mais il n'est que dans peu de cas explicité oralement. En outre, l'utilisation de plusieurs vecteurs d'information est souhaitable (brochure, oralement, site internet, etc.).<sup>14</sup>

Pour limiter le nombre de découvertes fortuites, un spécialiste propose de séquencer uniquement certaines parties du génome. Elles seraient ainsi sélectionnées en fonction d'un domaine de recherche planifié au préalable. Un groupe pluridisciplinaire se réunirait afin de déterminer la prise en charge d'un collectif de patients dont le génome serait utilisé dans une étude précise. C'est comme cela que « 100'000 Genomes Project » est structurée.<sup>15</sup>

Un autre de nos interlocuteurs imagine une première étape standardisée pour l'ensemble des patients, suivie si nécessaire d'une prise en charge individuelle. Un questionnement sur une éventuelle restitution motiverait une prise en charge au cas par cas et serait gérée par un groupe multidisciplinaire.

Les personnes interrogées sont unanimes sur le fait qu'il faut plus de consultations, d'informations aux patients, de personnel formé et aussi de connaissances. Nous sommes en train de créer de nouveaux besoins médicaux. Au-delà du versant économique, et donc asséurologique - que nous aborderons plus tard - la prise en charge des patients, après la restitution d'une découverte fortuite, reste à être organisée. La BIL n'a pas pour dessein d'assumer seule le suivi des patients après une éventuelle annonce de mauvaise nouvelle. Le collaborateur de la BIL propose une prise en charge par des généralistes spécialement formés. Le spécialiste en génétique a une vision différente et selon lui, c'est au service de génétique que reviendrait cette fonction.

Les deux options pourraient être pratiquement envisageables. Il faut tout de même définir ce qu'implique de former des généralistes, parlons-nous d'une formation conséquente en termes de temps et de ressources financières? Pour un suivi de la maladie, un médecin de famille est adapté mais concernant le début de la prise en charge - ou si une thérapie spécifique est indiquée -, le service de génétique sera probablement plus à même d'assumer cette fonction. Un mélange entre ces deux solutions serait intéressant. Cependant, c'est probablement l'aspect financier qui prendra le plus de place dans la réflexion.

Afin de mieux comprendre l'aspect législatif des découvertes fortuites, reprenons les réponses d'un juriste spécialiste du droit médical. Il a livré une vue d'ensemble et certaines explications.

La LaGH s'applique à l'échelle fédérale. Les données génétiques sont transmissibles si le patient le désire. Malheureusement, cette loi traitant des découvertes fortuites ne concerne que le contexte clinique, et non la recherche.

La LRH et l'ORH concernent la recherche humaine, ce sont donc elles qui s'appliquent dans le cadre des biobanques. C'est l'ordonnance de la LRH qui est la plus pertinente et la plus à jour, car, puisqu'elle n'est potentiellement pas soumise au référendum, elle est plus facilement malléable. Elle permet ainsi une évolution plus rapide face aux nouvelles problématiques. L'ORH définit le cadre et les conditions dans lesquelles le prélèvement de matériel biologique peut être effectué. Elle traite en outre des informations qui doivent être fournies aux personnes participant à la recherche. L'art. 28 al.1 de l'ORH prévoit que, pour qu'il y ait consentement éclairé, ces personnes doivent préalablement être informées, par écrit ou par oral, qu'elles sont en droit de recevoir les résultats concernant leur santé ou qu'elles peuvent y renoncer. En conclusion, l'analyse des réponses fait apparaître que le droit suisse prévoit la restitution mais ne dit pas à quelles conditions, ni selon quels critères. Un flou persiste dans la législation et donc aussi pour la BIL.

La rencontre d'un économiste de la santé a été très enrichissante pour cette analyse. Selon lui, s'il y avait une restitution importante de découvertes fortuites, nous assisterions à une « augmentation de la consommation de services de santé ». Cela dit, il estime qu'à l'échelle du CHUV, la restitution

semble possible à condition de réfléchir sur le court terme et si l'on s'en tient à des pathologies précises avec des traitements et/ou une prévention efficace.

Pour ce spécialiste, le principal impact aurait lieu au niveau des assurances. Si le patient sait qu'il a de fortes probabilités de tomber malade, son comportement pourrait changer et cela lui permettrait donc de mieux s'assurer. Corollairement, l'assureur va s'enquérir de l'existence d'éventuelles pathologies et si tel est le cas, celui-ci va probablement refuser d'assurer la personne, ou du moins, augmenter ces primes. C'est un problème qui risque d'être de plus en plus fréquent. Actuellement, il n'y a que peu de réflexion à ce sujet et il n'existe que quelques cas d'école qui donnent des pistes. Toujours concernant les assurances, le principe de compensation des risques pourrait être majoré avec les connaissances issues du séquençage. Cela serait donc intéressant pour les assureurs.

D'après cet économiste, le CHUV et la BIL pourraient payer les frais à court terme. Le reste du travail de terrain nous a montré que cela n'est toutefois pas acquis, et que sur le long terme, cela ne serait pas rentable car les coûts sont trop élevés (test, informations aux patients, stockage, protection, restitution, prise en charge, traitement, etc.). Une potentielle anticipation sur la maladie via des traitements ou de la prévention ne suffirait pas à compenser les coûts. Les données recueillies auprès de l'économiste indiquent qu'il n'y aurait donc globalement pas de bénéfices financiers.

Le juriste s'est également exprimé quant à l'aspect asséculo-logique: la BIL n'a pas de contact avec les assurances. Cependant ces dernières sont avides d'informations sur la santé de leurs assurés et peu leur importe que celles-ci soient actuelles ou futures.

En théorie, il ne devrait pas y avoir de « choix des risques ». À ce sujet, le juriste met donc les données génétiques au même niveau que d'autres « risques » tel que l'obésité, le tabac, etc. L'annonce de la nouvelle serait prise en charge par la BIL et c'est seulement par la suite, pour le traitement, que les assurances seraient sollicitées et donc, selon la prise en charge thérapeutique, mise au courant du diagnostic. Les assurances-vie sont particulièrement concernées par cette problématique.

### 4.3 ANALYSE INTERPRÉTATIVE:

Selon la littérature et les spécialistes rencontrés, il est nécessaire de laisser la possibilité aux patients d'être avertis.

Dans quelles situations doit-il y avoir un retour? C'est la question qui reste en suspens à l'issue des entretiens. Dans la littérature, il existe des modèles ainsi que des listes de situations dans lesquelles il devrait y avoir un retour mais comme exposé préalablement, cela reste trop

imparfait. La certification du laboratoire, la validité scientifique ainsi que la nécessité d'avoir un impact sur le déroulement de la maladie sont les critères les plus souvent avancés dans la littérature ainsi que sur le terrain. À noter que le clinicien interviewé parle de rapport entre les coûts et les bénéfices alors que les personnes moins proches des soins s'alignent sur la littérature. Pour la prise en charge des découvertes fortuites, il ne faut pas oublier la réalité du terrain et de la clinique. Il serait intéressant de ne pas seulement se contenter de directives émanant de la littérature mais également de prendre en considération les avis des cliniciens évoluant dans un contexte spécifique (la région lausannoise dans notre cas). C'est pour cela que nous reviendrons de façon plus complexe sur ce sujet dans le chapitre suivant.

La composante la plus complexe à évaluer dans la prise de décision est, selon nous, l'action éventuelle sur le cours de la maladie. Sur ce point, la littérature explorée et les différents spécialistes s'accordent globalement à dire que pour qu'une restitution de découverte fortuite soit effectuée, il faut que celle-ci influe sur le cours de la maladie. Cela peut être de façon préventive avec un changement de mode de vie ou avec un traitement anticipant l'apparition de la maladie. Une prise en charge thérapeutique plus adaptée est possible dans certains cas. Un bénéfice pour la santé de la descendance est parfois présent.

Les différentes données nous indiquent que dans les situations où la pénétrance est de 100% et que la maladie est traitable, il doit y avoir un retour fait au patient. Dans d'autres cas, par exemple lorsque la maladie est incurable, il n'y a pas d'intérêt à effectuer une restitution. Il existe cependant une « zone grise » qui est aussi évoquée par l'ensemble de nos sources. Celle-ci concerne les mutations dont l'expression pathologique est partielle ou dont les thérapies disponibles ne sont pas satisfaisantes. Restituer une découverte fortuite qui comprend un pourcentage faible de développer une maladie ou en l'absence de sanctions thérapeutiques n'est pas un acte anodin.

C'est à partir de cet élément que les données récoltées dans le contexte de la BIL nous sont particulièrement utiles. Ce rapport entre le coût et le bénéfice proposé par le clinicien généticien peut nous aider à prendre la meilleure décision possible. D'autres interlocuteurs proposent de présenter les cas complexes, comme ceux dont le bénéfice pour le patient est discutable, à un groupe multidisciplinaire construit sur le modèle d'un comité d'éthique. C'est peut être sous cette forme, comprenant l'avis et l'expertise de différents spécialistes évoluant régulièrement dans l'environnement du CHUV, que les cas de découvertes fortuites faites dans le cadre la BIL seront les mieux traités.

À la lumière des différents résultats, il est selon nous évident que le retour doit passer par un médecin, et ne doit pas être le fait d'un chercheur ou d'un autre intervenant. La littérature tend également vers ce modèle mais cela ne fait pas l'unanimité. Comme mentionné préalablement le choix du type de médecin doit être réfléchi. Solliciter le service de conseils génétiques est-il vraiment nécessaire ou la restitution par un médecin traitant formé au préalable est-il suffisant?

Selon nous et après l'analyse des différentes informations traitées dans ce travail, les professionnels de la santé responsables de la restitution doivent être correctement formés à ce type de tâches et le suivi doit être professionnel, tant au niveau du patient que de son entourage.

Toutes les personnes consultées s'accordent sur l'augmentation de la consommation des ressources liées à la restitution de découvertes fortuites. Dans la littérature explorée il existe des réflexions concernant l'absorption de ces nouveaux coûts. Il est cependant peu probable que cela soit financièrement rentable. Certains articles laissent tout de même au conditionnel un éventuel bénéfice financier pour la société mais cette hypothèse est rejetée par les spécialistes rencontrés. L'idéal reste donc d'aider au cas par cas les participants pouvant tirer bénéfice de ces nouvelles informations en leur restituant certaines découvertes fortuites.

Concernant l'aspect purement scientifique de la recherche en génomique, la littérature explorée n'émet pas, ou peu, de doutes sur d'éventuelles incertitudes, erreurs ou méconnaissances de notre part. Les chercheurs se réfèrent à des bases de données qui ne sont normalement pas remises en question lorsqu'une mutation est identifiée sur le génome d'un patient. Il est important de souligner que plusieurs personnes interviewées n'ont pas une confiance absolue en nos connaissances. Il est vrai que la recherche en génomique reste une discipline jeune et que nous n'avons à l'heure actuelle que peu de recul. Il est probable que seul l'avenir puisse nous répondre précisément. De ce fait, il est primordial de rester critique face à nos certitudes scientifiques.

La facette « bio-psycho-sociale » est abordée dans l'article de Ravitsky et Wilfond lorsqu'il y est traité de l'impact sur la famille, la descendance et les relations interpersonnelles. Le juriste et le collaborateur de la BIL se concentrent sur la légalité et la présence d'une capacité de discernement. Par contre, les professionnels travaillant en tant que cliniciens s'accordent spontanément à dire que le contact, la personnalité et le contexte social du patient doivent être pris en considération. Cette approche considérant le patient dans sa globalité, et allant au-delà d'une évaluation sommaire de la capacité de discernement, nous semble pertinente. Il nous paraît évident que les contraintes financières intrinsèques à notre système de santé empêcherons une prise en charge idéale des patients. Cependant, nous estimons qu'une amélioration de la prise en charge, avec un rapprochement vers ce modèle bio-psycho-social, est souhaitable.

## 5. Conclusion

Ce tableau résume les tendances de réponses aux différentes questions inhérentes à la gestion de découvertes fortuites et à la réflexion qui s'y articule. Les données issues de la littérature et des avis des experts interviewés sont volontairement mises en regard.

**TABLEAU 2 : DÉCOUVERTES FORTUITES - SYNTHÈSE DES TENDANCES DE RÉPONSES**

	Littérature	Spécialistes interviewés
<b>Y a-t-il un devoir de restitution?</b>	Oui.	Oui.
<b>Quelles sont les conditions de restitution?</b>	Le patient a le droit de demander un retour.	Le patient a le droit d'être prévenu s'il le désire.
<b>Quelles sont les situations où la restitution est possible?</b>	Il doit y avoir une influence certaine sur la santé du patient avec un traitement, ou une prévention primaire, qui change le déroulement clinique de la maladie. La pénétrance doit être élevée. Le laboratoire qui analyse les données doit être certifié. Selon certains auteurs, la prise en charge doit être la plus « individualisée » possible.	Il doit y avoir un bénéfice pour la santé du patient avec un traitement, ou une prévention primaire, qui change le cours de la maladie. La pénétrance doit être élevée. La certitude scientifique doit être importante (dans la mesure où il apparaît que certaines bases de données peuvent contenir des incertitudes). Selon certaines personnes interviewées la prise en charge doit être la plus « individualisée » possible.
<b>Cas complexes.</b>	Ils doivent être évalués en considérant l'influence sur le déroulement de la maladie ainsi que la probabilité que la pathologie se déclare.  Pour les maladies multifactorielles, la restitution de découvertes fortuites n'est pas préconisée car l'impact sur le déroulement de la maladie est limité.	Il est nécessaire d'évaluer le rapport coûts/bénéfices.  Un groupe multidisciplinaire peut faciliter la prise de la décision la plus pertinente.
<b>Cas pédiatriques.</b>	Ce sujet ne fait pas partie de la littérature explorée.	Les avis sont divergents. Certains spécialistes préconisent d'englober l'ensemble de cette « patientèle », alors que d'autres tendent vers une sélection précise des groupes pédiatriques par pathologie, en excluant les enfants sains.
<b>Cas post-mortem.</b>	Ce sujet ne fait pas partie de la littérature explorée.	Un seul des experts interrogés a donné son avis tant cette problématique est complexe : selon lui, ces données sont potentiellement utiles et devraient pouvoir être exploitées.

Ce travail ayant entre autre pour objectif de donner des ébauches de solutions dans le but d'améliorer la gestion des découvertes fortuites dans le cadre de la BIL, nous allons dans ce chapitre nous concentrer principalement sur les patients qui désirent être averti en cas de découvertes d'informations « significatives » pour leur santé. C'est le premier critère de restitution qualifiable de robuste, tant par les considérations éthiques, les données issues de la littérature et notre travail de terrain.

Nous allons tout de même évoquer le cas particulier dans lequel même si le patient refuse la restitution d'une éventuelle découverte fortuite mais qu'il existe un intérêt important en terme de santé publique, un retour devrait avoir lieu. Comme déjà évoqué par l'un des experts interviewés, le cas d'un chauffeur ayant un syndrome du QT long illustre parfaitement ces situations. Celui-ci devrait, nous semble-t-il, être averti, même contre sa volonté. Le principe de bienfaisance primant dans ce cas sur l'autonomie du patient.

À la lumière des données récoltées dans ce travail, les critères suivants, également considérés comme robustes, ressortent: premièrement, la probabilité que la mutation provoque la maladie doit être élevée. En effet, afin de décider si une restitution doit être offerte, il s'agit de déterminer si la maladie va se déclarer de manière certaine ou si le pourcentage d'apparition de la maladie est inférieur à 100%. Nous devons prendre cet aspect en compte. Une probabilité basse de développer la pathologie devrait empêcher la restitution dans la plupart des cas. Secondement, il est nécessaire de s'interroger sur l'influence que la transmission d'une découverte fortuite peut avoir sur le cours de la maladie. Cette dernière peut, dans certains cas, être modifiée par une prévention primaire retardant ou empêchant sa survenue. Les retentissements d'une pathologie peuvent parfois être diminués avec un traitement précoce et adapté. De plus, dans certains cas, le pronostic est modifiable avec une prise en charge rapide et adéquate. Il s'agit donc de restituer les découvertes fortuites quand la médecine peut apporter un bénéfice au patient.

L'ensemble de ces critères, qualifiés de robustes, confirmés par les différentes données traitées dans ce travail, doivent tout de même être mis en perspective afin de prendre la meilleure décision possible. Une mutation aboutissant à une maladie traitable avec une probabilité proche de 100% devrait être signalée au patient et prise en charge. Il est vrai que dans certains cas, la décision est plus difficile à prendre. Par exemple, lorsque la maladie n'est pas réellement traitable ou que la pénétrance est basse. Dans ces cas complexes, des critères dépendants du contexte apparaissent. Nous allons les passer en revues dans la suite de ce chapitre.

Suivant la situation, et le patient, certains critères de restitution prennent du sens et tendent à permettre la restitution d'une découverte fortuite. Tout d'abord, et comme souvent dans le domaine médical, l'âge du patient doit être pris en considération. Suivant la mutation, la prise en charge ne sera pas la même chez un patient de 20 ans ou de 80 ans.

Il faut également intégrer l'influence qu'une prise en charge *lega artis* aura sur la famille du patient, particulièrement sur sa descendance. Dans certains cas, le bénéfice est évident, dans d'autres, il est bas, voir nul.

Le coût est une autre variable à intégrer lors de la gestion de découvertes fortuites. La gestion des coûts de la santé est au centre de préoccupations, et comme évoqué dans de ce travail, les données issues de la génomiques invitent à une augmentation de la consommation des ressources de soins. Dans certains cas, la restitution va engendrer des dépenses importantes pour le système de santé, et avant de transmettre les informations au patient il est nécessaire d'intégrer cet aspect. Le bénéfice escompté devrait être fort pour initier une prise en charge très coûteuse. De plus, le principe de justice pourrait ne pas être respecté. Par exemple, si l'assurance refuse de prendre un charge un traitement pour une maladie orpheline (et donc très onéreux), ce seraient les ressources personnelles du patient qui devraient être mises à contribution. Dans ce cas, l'accès au traitement ne serait pas le même pour tous.

Pour aller plus loin dans la considération économique de notre problématique, les différentes données de terrains analysées s'accordent sur le fait qu'il n'y aura pas de bénéfices financiers pour la société à restituer des découvertes fortuites. Cependant, selon l'économiste de la santé interviewé, les dépenses engendrées par la restitution seraient assimilables dans un premier temps par le CHUV. Toujours selon lui, c'est sur le long terme qu'il pourrait y avoir un problème, particulièrement avec l'intervention des assurances. La question suivante reste donc en suspens: qui assumera les coûts provoqués par l'annonce d'une découverte fortuite et sa prise en charge? C'est une problématique complexe sur laquelle nous ne nous pencherons pas ici. Cela dit dans ce contexte, deux éléments nous paraissent importants à relever. D'une part, dans un souci de bienfaisance et avec l'influence certaine de la déontologie médicale, la meilleure solution doit être offerte au patient. D'autre part, il est primordial de conserver une certaine indépendance vis-à-vis des assurances qui seront amenées à financer de nombreuses prises en charge et donc à avoir un rôle prépondérant sur les événements qui suivront la restitution d'une découverte fortuite.

Le rôle du médecin qui va restituer les informations, et qui sera donc dans beaucoup de cas l'annonceur d'une mauvaise nouvelle, est lui aussi extrêmement important. Avant de prendre la décision de transmettre ces données, il faut se questionner sur l'aptitude de la personne à qui incombe cette tâche. A-t-elle les ressources nécessaires? Est-elle formée? Les traitements et le suivi qu'elle pourra offrir sont-ils adéquats? Il est évident qu'après l'annonce d'une découverte fortuite, le patient ne peut pas rester sans prise en charge. Avant d'effectuer la transmission de l'information, il convient de déterminer quelles seront les possibilités de suivi. Comme pour les autres critères, l'anticipation est un des maîtres mots. Il s'agit une nouvelle fois de prévoir ce qu'il adviendra après avoir informé le patient. Selon nous, le service de conseil génétique du CHUV ne peut pas assumer la totalité des restitutions, mais il doit rester disponible pour les cas complexes qui ne peuvent pas être gérés par des médecins généralistes préalablement formés. Cela dit, que cela soit à l'échelle du service de conseil génétique avec la mobilisation de nouvelles ressources

nécessaires à la communication des résultats ou par rapport à la formation spécifique des médecins de premier recours, la restitution de découvertes fortuites créerait très probablement une augmentation des coûts pour le système de santé.

Sans mettre de côté les différents critères robustes ou dépendants du contexte évoqués ci-dessus, il serait idéal de se demander quelles sont les ressources individuelles des patients, particulièrement psychologiques. Même si les cas dans lesquels une restitution a lieu sont soigneusement sélectionnés, des conséquences négatives sur l'équilibre du patient, voire de sa famille, peuvent être générées. Il est malheureusement pratiquement impossible d'évaluer le patient lors de sa participation à la biobanque. Une évaluation par un spécialiste serait souhaitable, or c'est une action peu réaliste lorsque l'on vise 40'000 échantillons. En l'état actuel des choses, cela ne semble guère possible d'intégrer la facette « psycho-sociale » évoquée dans ce travail. Cependant, une légère modification du formulaire de consentement de la BIL permettrait une amélioration de la prise en charge. Si le terme de « significatif » pour la santé était mieux explicité, voire subdivisé en plusieurs catégories, cela permettrait une meilleure prise en compte des souhaits du patient. La réelle difficulté serait que le patient prenne pleinement conscience des conséquences, qu'il ait une bonne compréhension de cette problématique. Pour ce faire, une discussion avec lui serait souhaitable. Il serait envisageable de prévoir dans le formulaire de consentement quelques lignes libres concernant les désirs du patient en cas de découverte fortuite. Cela implique une véritable explication de la part du représentant de la biobanque. Dès lors, le patient serait en mesure de donner son consentement éclairé au sujet des découvertes fortuites le concernant.

Cette approche aurait un objectif simple : donner une information complète aux patients et favoriser le développement de leur autonomie de décision. Une discussion avec les patients sur les potentielles découvertes fortuites nous a paru être la plus pertinente durant la progression de ce travail. Mettre un tel dispositif en place dans le cadre de la BIL nécessiterait la mobilisation de nouvelles ressources mais il s'agit d'après nous d'une solution permettant d'anticiper d'éventuelles découvertes fortuites dont il serait difficile de juger la pertinence. D'un point de vue éthique, une telle prise en charge serait plus adéquate. Comme discuté au long de ce travail, les différents critères de restitution doivent être considérés et pour les cas d'une trop grande complexité (avec par exemple une pénétrance incomplète ou un traitement à l'efficacité discutable), l'intervention d'un conseil multidisciplinaire nous semble en ce sens pertinente. Basé sur le modèle d'un « comité » d'éthique, il permettrait de prendre la décision la plus adéquate quand l'anticipation et les différents critères évoqués ci-dessus ne sont pas suffisants pour savoir si le plus judicieux est de restituer ou de ne pas restituer.

## 6. Bibliographie:

1. Section de la BIL sur le site du CHUV [En ligne]. Biobanque institutionnelle de Lausanne [modifié le 05.01.2016 et cité le 03.01.2016]. Disponible: [http://www.chuv.ch/biobanque/bil\\_home.htm](http://www.chuv.ch/biobanque/bil_home.htm).
2. Johnston C, Kaye J. Does the UK Biobank have a Legal Obligation to Feedback Individual Findings to Participants? *Med Law Rev.* 2004 Sep 21;12(3):239–67.
3. Fabsitz RR, McGuire A, Sharp RR, Puggal M, Beskow LM, Biesecker LG, et al. Ethical and Practical Guidelines for Reporting Genetic Research Results To Study Participants: Updated Guidelines from an NHLBI Working Group. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010 Dec 1;3(6):574–80.
4. Zawati M, Van Ness B, Knoppers BM. Incidental findings in genomic research : a review of international norms. Atlantic Institute of Market Studies. 2012.
5. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: Quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res.* 2012 Mar;22(3):421–8.
6. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565–74.
7. Hall A, Hallowell N, Zimmern R. Managing incidental and pertinent findings from WGS in the 100,000 Genome Project. Cambridge: PHG Foundation. 2013;
8. Beskow LM, Burke W. Offering Individual Genetic Research Results: Context Matters. *Sci Transl Med.* 2010 Jun 30;2(38):38cm20.
9. Ravitsky V, Wilfond BS. Disclosing individual genetic results to research participants. *Am J Bioeth.* 2006 Dec;6(6):8–17.
10. Facio FM. One Size Does Not Fit All. *The American Journal of Bioethics.* 2006 Dec 1;6(6):40–2.
11. Henrikson NB, Bowen D, Burke W. Does genomic risk information motivate people to change their behavior? *Genome Med.* 2009 Apr 2;1(4):37.
12. Kleiderman E, Knoppers BM, Fernandez CV, Boycott KM, Ouellette G, Wong-Rieger D, et al. Returning incidental findings from genetic research to children: views of parents of children affected by rare diseases. *J Med Ethics.* 2014 Oct 1;40(10):691–6.

13. Lacsombes F. CRC.HUG-GE.ch. Genève : Centre de Recherche Clinique ; 2013-06. Disponible : [http://crc.hug-ge.ch/\\_library/bulletin\\_17\\_biobanques.pdf](http://crc.hug-ge.ch/_library/bulletin_17_biobanques.pdf)
14. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois [En ligne]. Lausanne : CHUV : 2013. Le Consentement Général. [Modifié le 5 janvier 2016 ; cité le 15 janvier 2016]. Disponible : [http://www.chuv.ch/biobanque/bil\\_formulaire\\_consentement\\_v1\\_3.pdf](http://www.chuv.ch/biobanque/bil_formulaire_consentement_v1_3.pdf).
15. Genomics England. The 100'000 Genomes Project Protocol. 2015. Page 44. Disponible: [http://www.genomicsengland.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/GenomicEnglandProtocol\\_030315\\_v8.pdf](http://www.genomicsengland.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/GenomicEnglandProtocol_030315_v8.pdf)