

Mémoire de Maîtrise en médecine No 866

La médecine personnalisée: enjeux éthiques

Réflexion autour de l'information aux
participants à la recherche en génétique

Etudiante

Mia Messi

Tuteur

Prof. Lazare Benaroyo
Unité d'Ethique, CHUV

Expert

Prof. Vincent Mooser
Dpt des laboratoires, CHUV

Lausanne, décembre 2012

Abstract	3
<i>English title</i>	3
<i>Mots Clés</i>	3
Remerciements	4
Introduction	5
<i>La médecine personnalisée, les tests génétiques et l'information</i>	5
<i>Un nouveau paradigme : la citoyenneté scientifique</i>	5
<i>Le consentement dans la cadre de la recherche</i>	7
<i>La restitution des résultats dans la cadre de la recherche</i>	7
<i>Le cadre légal en Suisse pour la restitution des résultats</i>	8
Méthodologie	11
Analyse et Résultats	12
Discussion des résultats	19
A. Confidentialité	19
B. Étendue du consentement	20
C. Partage avec d'autres recherches	20
D. Collection / Biobanque	20
E. Risques et bénéfices	21
F. Communication des résultats	22
G. Recherches futures	23
<i>Limites</i>	24
Conclusion	24
Bibliographie	26

Abstract

Suite à la découverte du génome, les patients peuvent bénéficier aujourd'hui, d'une approche préventive, prédictive, voire personnalisée de leur prise en charge.

Si la médecine personnalisée devient courante, la « généralisation » de l'information génétique nous amènera probablement à établir de nouveaux standards sociaux et éthiques, car si celle-ci permet une plus grande efficacité dans les soins en aidant à la prise de décision, elle apporte une connaissance inédite de l'homme en terme de risque et de susceptibilité face à la maladie, mais aussi des informations propres à l'individu pouvant mener à la discrimination. Sommes-nous prêts à gérer cette information ?

Dans ce travail, nous allons nous intéresser au traitement de l'information lors des tests génétiques en recherche. L'hypothèse de travail étant que l'information génétique est une nouvelle donnée biologique individuelle dont il faut tenir compte dans la prise en charge des participants à la recherche.

Pour entamer la réflexion, une revue de la littérature a permis de mettre en évidence les spécificités de la recherche en génétique. Dans un deuxième temps, nous avons effectué une analyse comparative des feuilles d'information et des formulaires de consentement destinés aux participants à dix-sept protocoles de recherches impliquant des tests génétiques au CHUV à Lausanne en Suisse. Cette analyse a permis de faire un état des lieux des pratiques actuelles dans la région et elle est le point de départ d'une mise en perspective des enjeux éthiques liés la question.

Les résultats montrent des inégalités entre les différentes feuilles d'information et formulaires de consentement de notre échantillon lausannois en ce qui concerne la restitution des résultats, la confidentialité des données ou encore la possibilité de participer à de futures recherches. Nous en concluons qu'il serait intéressant de travailler à une standardisation de ces documents et une éducation plus large à ce sujet.

English title

Personalized medicine : ethical issues.

Thought on the information to the participants in genetic research.

Mots Clés

Éthique, médecine personnalisée, test génétique, recherche en génétique, consentement éclairé, feuilles d'information, formulaires de consentement, information pré-test, restitution des résultats, conseil génétique.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement mon tuteur, le Professeur Lazare Benaroyo. Son expertise et la clairvoyance de son jugement ont été des guides précieux tout au long de la rédaction de ce mémoire, et sa gentillesse a été d'un grand secours.

Je remercie Florence pour ses suggestions et les fréquentes discussions que nous avons eues au sujet de nos recherches respectives. La confrontation de nos points de vue a bien souvent permis de faire jaillir des idées nouvelles. Merci aussi à Marjorie pour ses conseils amicaux et sa relecture attentive de mon mémoire. Enfin merci à ma mère pour m'avoir encouragée et soutenue tout au long de l'année.

Introduction

La médecine personnalisée, les tests génétiques et l'information

Depuis la découverte du génome, du premier séquençage entier de l'ADN humain aux tests génétiques direct-to-consumer disponibles sur l'internet, la production d'information génétique a explosé, envahissant le monde scientifique et médical mais aussi notre quotidien. Dans ce contexte, le rêve d'une médecine personnalisée et prédictive semble à portée de main, mais l'écart entre la connaissance d'un gène et notre capacité à utiliser l'information génétique pour améliorer la santé et prévenir les maladies est encore important.

La médecine personnalisée peut se définir comme étant une médecine qui, en tenant compte de l'information clinique, génétique, génomique et environnementale du patient, vise l'optimisation de sa prise en charge. Le but poursuivi ne diffère pas de la médecine traditionnelle mais ce qui lui vaut cette étiquette de « personnalisée » découle du caractère de plus en plus individualisé des soins. À l'avenir, les traitements, les types et les dosages des médicaments, les stratégies de prévention pour une même maladie seront adaptés d'une personne à l'autre en fonction de facteurs individuels.(1)

L'utilisation de la génétique pour personnaliser les soins, quelque soit la forme qu'elle revêtira, sera un outil de plus en plus puissant dans l'individualisation des processus de guérison et ainsi les tests génétiques sont partie intégrante de l'évolution de la médecine moderne. Selon la loi suisse, les analyses génétiques sont « les analyses cytogénétiques et moléculaires effectuées sur l'être humain dans le but de déterminer des caractéristiques du patrimoine génétique héréditaires ou acquises pendant la phase embryonnaire et toutes les autres analyses de laboratoire qui visent à obtenir de manière directe ces mêmes informations. » (LAGH, art. 1) Cette définition très large est celle qui a été utilisée dans cette étude car elle me permet de considérer les tests génétiques au sens large.

Il existe différents types de tests génétiques : certains n'examinent qu'une partie spécifique du génome à la recherche d'un gène particulier ou d'une mutation de celui-ci, d'autres plus récents permettent d'établir la carte du génome entier (whole-genome sequencing study). Dans ce travail de recherche, aucune étude sur le génome entier n'a été incluse.

Un nouveau paradigme : la citoyenneté scientifique

Bartha Maria Knoppers et Ruth Chadwick ont identifié cinq nouveaux principes éthiques émergeant de la recherche en génétique humaine : réciprocité, mutualité, solidarité, citoyenneté et universalité.(2) La bioéthique s'éloigne ainsi d'une approche basée sur l'autonomie pour s'intéresser à une approche participative.

Réciprocité :

Le consentement éclairé trouve dans la recherche sur le génome humain, son expression la plus complète. C'est dans ce contexte, que la notion d'échange et de réciprocité est la plus intéressante. La réciprocité n'intègre pas seulement l'autonomie de la personne mais aussi les valeurs individuelles et culturelles de celle-ci. Étendue aux études génétiques de populations homogènes ou isolées, elle implique une discussion préalable avec ces communautés.(3)

Mutualité :

La recherche en génétique a pour particularité de ne pas engager que les sujets d'étude mais aussi leurs proches, questionnant ainsi le devoir de retour de résultats pour les membres de la famille à risque et ouvrant une brèche dans le secret médical.(4) Parallèlement, certains proposent de considérer la famille comme une entité sociale distincte dont l'ADN et l'information qu'il contient est la propriété.(2) La nature familiale du génome et par là, le besoin de mutualité ou autrement dit de partage, au sein de la famille, justifient cette position adoptée afin de permettre aux héritiers d'accéder à l'information génétique d'un autre membre de la famille même après le décès de celui-ci.(5)

Solidarité :

L'éthique médicale moderne centrée autour de l'individu et de son autonomie s'ouvre aujourd'hui à un débat communautaire ce qui entraîne l'émergence d'une réflexion sur la solidarité et la responsabilité. La solidarité prend en effet une place importante dans les discussions autour du droit de savoir ou de ne pas savoir, des assurances et des biobanques.

La question du droit de savoir ou de ne pas savoir, peut se résumer ainsi : a-t-on la responsabilité de connaître notre matériel génétique afin de prendre des décisions responsables, par exemple en terme de procréation. La volonté de partager l'information avec les autres pour le bien de la communauté implique plus la solidarité que l'autonomie de l'individu et ses propres bénéfices.

Une différence est faite entre solidarité commune et solidarité constitutive.(6) La solidarité commune lie un groupe de personnes qui partagent un intérêt commun (par exemple, disposer d'eau potable), alors que la solidarité constitutive rassemble un groupe de personnes qui poursuivent un même but sans que celui-ci ne naisse de la nature de la condition humaine. Le débat est directement lié à la question asséurologique. En effet, notre modèle d'assurance est basé sur le principe de solidarité et de ce fait, pour certains, l'information génétique ne devrait pas être utilisée pour discriminer. Dans cet argument, c'est la solidarité commune (morale) qui relie les individus. En d'autres termes, en raison du partage des vulnérabilités humaines, les gens ont un intérêt commun : contribuer au système d'assurance, et cet intérêt donne lieu à une responsabilité morale vis-à-vis de l'autre. D'autres prétendent que dans cette situation, ce n'est pas de la responsabilité morale partagée, mais la recherche de l'avantage: les individus ont un but en commun et s'associent afin de le protéger en rejoignant l'assurance (solidarité constitutive). De ce point de vue, cependant, la contribution des individus doit être en accord avec leur niveau de risque connu.(2)

La réflexion est la même en ce qui concerne les biobanques. Il prévaut de la solidarité constitutive. Les individus s'accordent sur un but commun : améliorer l'état de santé, et ils choisissent de s'associer pour créer une base de données pour le bien collectif.(7)

Citoyenneté :

Depuis une vingtaine d'années, l'importance croissante de l'avis du public dans les débats scientifiques ainsi que les avancées technologiques récentes ont amené la nécessité d'éduquer le public et permis à la notion de citoyenneté en éthique de se développer.(8) L'éducation et l'information de la communauté sont devenues un sujet de recherche à part entière (9,10), et sont à la base du développement communautaire de l'éthique vers les consultations publiques, groupes de travail et jurys de citoyens.(11,12)

Universalité :

Le génome est par définition universel et décrit comme un héritage commun de l'humanité (13) impliquant un devoir de justice envers les générations futures.

Issues de ces principes les questions suivantes vont être développées : le consentement et la restitution des résultats.

Le consentement dans la cadre de la recherche

L'importance du consentement dans la recherche sur les êtres humains a été reconnue depuis longtemps. Le premier article du code de Nuremberg établit que le consentement libre et éclairé est fondamental.(14) Le consentement éclairé doit permettre au sujet informé de faire le libre choix de participer ou non à une étude spécifique.

Les biobanques remettent, en quelque sorte, ce précepte en question par l'amplitude de leur consentement.(15) Cela va-t-il pousser à l'abandon de ce type de consentement ? **Comment définir le consentement général (*blanket consent*) ?**

Il ressort de différentes études que le consentement permettant « toute » recherche pose problème.(16) Dans ce contexte, il serait préférable que le consentement soit obtenu pour un type défini de recherche ou alors qu'il remplisse certains critères minimum relatifs à la protection des données des participants, à la restitution des résultats et à la possibilité de retrait.(17)

En effet, bien qu'il existe un consensus sur la nécessité pour le consentement d'assurer l'intégrité du participant à la recherche, il est parfois difficile d'établir les éléments d'information essentiels requis pour que le consentement soit clairement éclairé en particulier dans un domaine en constante évolution comme la génétique humaine. La question est complexe d'un point de vue scientifique mais aussi légal et éthique.(18) Aujourd'hui, les formulaires de consentement sont accompagnés d'une feuille d'information remise aux participants décrivant les aspects pertinents de la recherche et servant d'outil pour stimuler le dialogue entre les chercheurs et les potentiels participants. Ce sont ces documents qui ont été analysés plus tard dans ce travail.

La restitution des résultats dans la cadre de la recherche

La recherche en génétique devient de plus en plus courante. Parmi les questions éthiques qui ont été soulevées précédemment, le débat autour de la restitution des résultats est vif. **Une première question se pose : faut-il, oui ou non, transmettre des résultats ?** Ensuite si oui, de quelle façon ? De manière générale ou individuelle ? Quels résultats faut-il partager ? Par qui et à qui doivent-ils être communiqués ?

Plusieurs études se sont penchées sur ces questions. De manière générale, il ressort qu'il existe à l'heure actuelle un devoir éthique de communiquer individuellement les résultats des recherches en génétique lorsque ceux-ci ont été validés et sont significatifs.(19) La difficulté étant que les facteurs génétiques découverts n'ont souvent pas encore atteint la validation clinique générale.(20) Ainsi, la recherche en génétique se calque de plus en plus sur le modèle de la recherche « classique » prônant le retour de tout résultat *peer reviewed* qu'il soit positif ou négatif. BM. Knoppers y voit plusieurs explications.(19) D'abord, la distinction entre les découvertes en science fondamentale et les résultats d'essai clinique n'est pas claire dans les guidelines éthiques. La recherche en génétique est sous l'influence de ces guidelines, ordinairement appliquées à la recherche générale, et de la législation en matière de transmission de résultats. Il existe aussi la volonté de donner une image positive au public et de lutter contre les allégations de « biopiracy ».(21)

Concernant les résultats globaux, dans la déclaration d'Helsinki (révisée en 2000), il est inscrit que « les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs devraient être publiés ou rendus publics par un autre moyen. »(22) Les principes éthiques de respect de la personne, de bienfaisance et de justice obligent le chercheur à transmettre les résultats de façon claire et

compréhensible pour le participant à l'étude, mais ce n'est pas équivalent à des résultats individuels.

Avant de parler de retour individualisé de résultats, il faut discuter le **droit de ne pas savoir**. En effet, il découle de notre volonté de transmettre le maximum de résultats un débat sur la volonté de recevoir tous ces résultats. Existe-t-il donc un devoir éthique de retour des résultats ou plutôt le devoir d'offrir la possibilité d'une restitution des résultats ? Ce droit de ne pas savoir, dépend directement du processus de consentement et cela doit être discuté, avant même, que la recherche commence. Il existe cependant des exceptions : lorsque la vie d'une autre personne peut être préservée par cette information.(23)

En suisse, le « droit de ne pas être informé » est inscrit dans la LAGH.(24)

Mais est-il éthique de refuser des résultats individualisés aux participants ? P. Affleck s'est penché sur la question et pour lui, il ressort que la notion de base de respect des personnes oblige la transmission des résultats ayant une utilité clinique claire ou une importance pour des décisions vitales.(25,26) La réponse est moins claire en ce qui concerne les résultats non validés mais dans tous les cas, il insiste pour que les facteurs pris en compte dans la décision de rendre ou non des résultats au participant lui soit communiqués.

En conclusion, BM. Knoppers et al. établissent que le devoir de retour de résultats est déterminé par le type d'étude, la relevance et la validité clinique des informations, et le type de participants (patients, familles à risque de prédisposition génétique, volontaires sains).(19) La question doit être adressée dans tous les cas et si possible en avance.

L'information génétique est partagée par les membres de la famille. Cette nature héréditaire de l'information pose une dernière question. **L'équipe de recherche pourrait-elle se trouver légalement ou moralement tenue de divulguer l'information génétique qu'elle possède, sans le consentement du participant dans le cas d'une question vitale ?** L'exemple de la province de Québec au Canada est intéressant. Les autorités y autorisent la divulgation de l'information génétique d'une personne décédée aux personnes liées par le sang « dans la mesure où une telle communication est nécessaire afin de vérifier l'existence d'une maladie génétique ou héréditaire ». Ce règlement permet même de passer outre le refus du défunt. Les droits de la famille pourraient l'emporter sur ceux de la personne décédée.(27)

Dans les situations où un adulte vivant refuserait de transmettre l'information génétique à ses proches, la tendance actuelle dans les guidelines éthiques est d'autoriser les chercheurs à avertir les membres de la famille à risque dans des circonstances limitées. Dans le cas d'un tel refus (de la part du participant), l'information ne pourrait être divulguée à la famille biologique par le professionnel de santé, que s'il y avait une probabilité élevée d'un risque sérieux pour un membre identifiable de la famille, et si les risques pouvaient être évités par des mesures préventives ou un traitement.(2)

Le cadre légal en Suisse pour la restitution des résultats

Pour examiner la situation en Suisse, il est primordial de faire la différence entre les tests génétiques effectués dans le cadre de la recherche sur l'être humain et les tests génétiques effectués dans la pratique médicale courante, car chacune de ces deux situations est régie par une loi propre.

En mars 2010, la Suisse a adopté une nouvelle loi concernant la recherche sur l'être humain qui devrait entrer en vigueur en août 2014 et unifier ainsi les pratiques sur tout le territoire. La Loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) régulera la recherche portant sur les personnes

vivantes ou décédées, les embryons et fœtus in vivo et issus d'interruptions de grossesse et d'avortements spontanés, le matériel biologique d'origine humaine ainsi que les données personnelles sur la santé.(28)

Plusieurs des questions adressées précédemment y trouvent une réponse juridique. Tout d'abord concernant le retour des résultats, « la personne concernée a le droit d'être informée des résultats de la recherche se rapportant à sa santé. » (LRH, art. 8, al. 1) Le retour des résultats fera donc partie des obligations du chercheur envers les participants à l'étude, mais il restera à définir quels résultats se rapportent à la santé de celui-ci.

En effet, en cas de restitution des résultats dans le cadre de la recherche, on se retrouve dans une situation similaire à la clinique. C'est pourquoi, il est nécessaire de développer, ici, les conditions qui garantiraient une prise en charge adéquate et qui sont explicitées dans la LAGH qui s'applique normalement.

« La Loi relative à la recherche sur l'être humain accorde une importance particulière aux données génétiques, car l'analyse du génome permet, le cas échéant, de se prononcer sur l'avenir d'une personne. »(28) En effet, la protection des données génétiques et la protection des données non génétiques y sont traitées de façons séparées (LRH, art 32 et 33). Dans l'article 32, il est explicitement indiqué que toute réutilisation du matériel biologique et des données génétiques doit faire l'objet d'un nouveau consentement.

De nombreux principes édités dans cette loi – tels que le consentement éclairé, le droit de ne pas être informé, les dispositions concernant les personnes incapables de discernement – se retrouvent dans la Loi sur l'analyse génétique humaine qui règlemente, elle, les analyses génétiques effectuées dans le cadre de la médecine, du travail, de l'assurance et de la responsabilité civile, ainsi que pour l'établissement de profils d'ADN visant à déterminer la filiation ou l'identité d'une personne. (LAGH, art. 1) Les buts de la LAGH sont:

- a. d'assurer la protection de la dignité humaine et de la personnalité
 - b. de prévenir les analyses génétiques abusives et l'utilisation abusive des données génétiques
 - c. de garantir la qualité des analyses génétiques et de l'interprétation de leurs résultats.
- (LAGH, art. 2)

Elle rappelle les principes de l'auto-détermination et par là, le droit à l'information, le consentement éclairé et le droit de ne pas être informé. L'article 14 pose le cadre du conseil génétique. Lors d'une consultation de ce type, les points suivants devraient être abordés :

- a. le but, le type et la signification de l'analyse ainsi que les mesures complémentaires;
- b. les risques possibles liés à l'analyse ainsi que la fréquence et le type des anomalies à détecter;
- c. la possibilité de découvrir des résultats inattendus;
- d. les répercussions physiques et psychiques possibles de l'analyse;
- e. la prise en charge des coûts de l'analyse et des mesures complémentaires;
- f. les mesures de soutien possibles en fonction des résultats de l'analyse;
- g. l'importance des anomalies qui peuvent être découvertes et les mesures thérapeutiques et prophylactiques envisageables.

Toutes les informations pertinentes pour permettre au patient de prendre une décision libre et informée devraient lui être transmises et un temps de réflexion suffisant doit lui être accordé.

Ceci d'autant plus que l'Académie suisse des sciences médicales a publié, en 2004, à l'intention du personnel médical, un guide des pratiques dans le domaine de la génétique en Suisse. Cet ouvrage, révisé en 2011, établit la liste des points à considérer lors de la prescription d'un test génétique : gain d'information grâce au test génétique, répercussion des résultats sur la personne testée, consentement éclairé, interprétation des résultats des tests, sensibilité limitée

d'un test génétique, erreurs de laboratoire, non paternité, échantillon adéquat, durée d'analyse.(28)

Dans ce travail, nous allons nous intéresser au traitement de l'information lors des tests génétiques et plus particulièrement, à ce qui se passe avant le test: l'information fournie aux participants des études impliquant des analyses génétiques et le consentement obtenu de ceux-ci, puis à ce qui se passe après: le retour des résultats. L'hypothèse de travail étant que l'information génétique est une nouvelle donnée biologique individuelle dont il faut tenir compte dans la prise en charge des participants à la recherche. Ainsi mérite-t-elle une information spécifique ? Faut-il informer sur ses risques intrinsèques ? Comment communiquer les résultats de telles recherches ?

Pour entamer la réflexion, une revue de la littérature, effectuée entre les mois de juin 2011 et août 2012 à l'aide des moteurs de recherche PubMed et GoogleScholar avec les termes de recherche (français et anglais): éthique, médecine personnalisée, tests génétiques, retour de résultats et consentement éclairé, a permis de mettre en évidence les spécificités de la recherche en génétique puis dans un deuxième temps, une analyse comparative des feuilles d'information et des formulaires de consentement destinés aux participants à des protocoles de recherches impliquant des tests génétiques au CHUV permettra de faire un état des lieux des pratiques actuelles dans la région et sera le point de départ d'une mise en perspective des enjeux de la question.

Méthodologie

L'analyse des feuilles d'information et de consentement des études ayant lieu au CHUV s'est faite à la lumière de formulaires de consentement types issus de la revue de littérature. Les documents types qui serviront ici d'outils de référence apparaissent dans les articles suivants "Human genetic research, DNA banking and consent, a question of « form » ?" de M. Deschênes, G. Cardinal, BM. Knoppers et KC. Glass (27), et "Informed consent for population-based research involving genetics" de L. Beskow, W. Burke et al.(29) Ces deux articles proposent des directives sur le contenu minimum des feuilles d'information et des formulaires de consentement pour les études impliquant des tests génétiques et proposent des exemples de formulation (en anglais).

Il n'existe pas de consensus général équivalent à un *gold standard* pour les formulaires d'information et de consentement mais ces deux articles, cités par exemple par BM. Knoppers lorsqu'elle parle de la réciprocité dans son article au sujet des nouvelles tendances en éthique liées à la recherche en génétique (27), en esquissent les contours. L'article de L. Beskow et al. est une référence pour la question du retour de résultats.(30–32) M. Deschênes est évoqué à plusieurs reprises dans la littérature comme l'atteste l'article de A. Cambon-Thomsen au sujet du consentement éclairé et de l'implication dans les décisions de plus en plus importante des participants à la recherche.(33)

Les feuilles d'information et les formulaires de consentement ont été récoltés soit par contact direct avec l'investigateur principal, soit par l'intermédiaire de l'équipe du Prof. Mooser qui avait déjà fait le travail de collection de ces documents dans le cadre du projet de « biobanque institutionnelle ». Les deux études dont l'investigateur principal a été contacté directement ont actuellement lieu au CHUV ; une en pharmaco-génétique et l'autre en génétique de l'hypertension. Les documents ont été traités de manière confidentielle.

Les études analysées dans ce travail répondent à différents critères d'inclusion. Pour être retenue, il fallait que la feuille d'information de l'étude pour laquelle le participant donnait son consentement indique explicitement que le protocole de recherche implique une analyse génétique des échantillons récoltés, mais aussi que l'étude ait eu lieu au CHUV et se soit déroulée entre 2002 et 2012 ou qu'elle soit encore en cours. L'échantillon est ainsi limité dans le temps et l'espace. Les critères de choix sont peu restrictifs en raison de la petite taille de l'échantillon.

Une fois sélectionnés, les feuilles d'information et formulaires de consentement ont été lus selon une grille d'analyse reprise de l'article "Qualitative thematic analysis of consent forms used in cancer genome sequencing" de C. Allen et W. D. Foulkes (34), qui a analysé les formulaires de consentement de 30 études en génétique du cancer. L'analyse qualitative des feuilles d'information et formulaires de consentement étudiés a permis de mettre en évidence :

- 1) les sujets de l'étude,
- 2) l'étendue du consentement,
- 3) les mesures de protection des données,
- 4) les protocoles de partage des données avec d'autres centres de recherche,
- 5) la description des risques et des bénéfices liés à la participation à l'étude,
- 6) la restitution des résultats,
- 7) le *recontact* des participants
- 8) et le droit de retrait.

Analyse et Résultats

Les résultats analysés et résumés dans les tableaux 1, 2, 3 et 4, sont utilisés pour soutenir une réflexion éthique autour de l'information. En raison de la taille limitée de l'échantillon, ils ne sont utilisés que dans un but illustratif.

Note concernant la présentation des résultats sous forme de tableau :

Le tableau 1 est un descriptif de l'échantillon. Il donne une description succincte de chaque étude et montre les caractéristiques intrinsèques de celles-ci, telles que le domaine de recherche, les sujets d'étude et l'année de parution du protocole. Le chiffre attribué à chaque étude permet de revenir à la description à partir des tableaux 2, 3 et 4. Les études ont été classées par domaine de recherche (génétique, pharmacogénétique et génétique du cancer) et par ordre chronologique.

Le tableau 2 montre quelle est l'étendue du consentement obtenu, comment la confidentialité des données est abordée ainsi que le partage des données avec d'autres études et s'il est question des risques et des bénéfices dans la feuille d'information et en particulier si le risque de discrimination en lien avec l'analyse génétique est discuté.

Le tableau 3 résume les questions autour de la restitution des résultats.

Le tableau 4 présente le *recontact* des participants par les investigateur, la constitution d'une biobanque, la participation possible à de recherches futures et la façon dont le droit de retrait est expliqué.

Tableau 1. Résumé des résultats – Détails de études analysées.

	Domaine de recherche	Descriptif de l'étude	Année	Sujets d'étude
1	Génétique	Etude portant sur le rôle des facteurs génétiques et moléculaires du tissu adipeux humain dans l'obésité	2002	Patients
2	Génétique	Etude portant sur les composants génétiques des facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires	2003	Population
3	Génétique	Réutilisation des prélèvements sanguins envoyés au laboratoire d'hématologie	2004	Patients
4	Génétique	Réutilisation de matériel biologique et de données à des fins de recherche	2006	Patients
5	Génétique	Etude portant sur le VIH	2006	Patients
6	Génétique (uniquement HLA)	Etude clinique portant sur le profil des lymphocytes T dans les maladies neuro-inflammatoires	2006	Patients
7	Génétique	Etude portant sur la prédisposition aux infections chez les patients neutropéniques	2008	Patients
8	Génétique	Etude clinique portant sur les causes génétiques influençant le développement d'un sepsis sévère ou la progression vers un choc septique	2008	Patients
9	Génétique	Etude portant sur les facteurs héréditaires de la sclérose en plaques	2008	Familles
10	Génétique	Etude portant sur l'influence des facteurs héréditaires sur le cours de la transplantation	2009	Patients
11	Génétique	Etude portant sur les marqueurs immunitaires et endocriniens de l'endométriose	2009	Patients
12	Génétique	Etude portant sur la génétique de l'hypertension et du rein	2012	Familles
13	Pharmaco-génétique	Etude clinique et pharmco-génétique portant sur les antipsychotiques atypiques	2012	Patients
14	Génétique du cancer	Etude clinique portant sur le profil d'expression des gènes dans le mélanome de l'uvée	2006	Patients
15	Génétique du cancer	Etude portant sur les facteurs pronostics dans les neuroblastomes	2006	Patients pédiatriques
16	Génétique du cancer	Etude portant sur la réponse immunitaire spontanée contre le mélanome malin	2007	Patients
17	Génétique du cancer	Etude clinique portant sur la génétique des tumeurs du cerveau	2008	Patients

Tableau 2. Résumé des résultats – Etendue du consentement, confidentialité et discussion des risques et des bénéfices.

	Etendue du consentement	Confidentialité - Détenteur de la clé de décodage	Partage des données (autres études/ biobanques)	Information sur les risques et les bénéfices	Discussion du risque de discrimination en lien avec l'analyse génétique
1	Autres études dans le même domaine	Anonymisation complète et irréversible des données génétiques	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Complète	Oui
2	Autres études dans le même domaine	Anonymisation complète et irréversible des données génétiques	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Pas de bénéfice direct	Non
3	Consentement général	Anonymisation (détenteur de clé non mentionné)	Non mentionné	Oui Pas de bénéfice direct	Non
4	Consentement général	Données codées / Responsables de la biobanques (pas les chercheurs)	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Pas de bénéfice direct	Non
5	Autres études dans le même domaine	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Etude suisse Partage de données avec les autres centres	Oui Seulement les risques liés au prélèvement	Non
6	Autres études dans le même domaine	Anonymisation (détenteur de clé non mentionné)	Non mentionné	Non	Non
7	Autres études dans le même domaine	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Pas de bénéfice direct	Non
8	Etude seule	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Non	Non	Non
9	Autres études dans le même domaine	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Complète	Oui
10	Etude seule	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Etude suisse Partage de données avec les autres centres Pas de mention de partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Pas de bénéfice direct	Non
11	Etude seule	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Non mentionné	Oui Pas de bénéfice direct	Non
12	Etude seule	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Etude internationale Partage de données anonymisées avec les autres centres Pas de mention de partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Seulement les risques liés au prélèvement	Non
13	Etude seule	Secret médical	Non mentionné	Oui Complète	Non
14	Autres études dans le même domaine	Anonymisation (détenteur de clé non mentionné)	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Pas de bénéfice direct	Non
15	Autres études dans le même domaine	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Seulement les risques liés au protocole	Non
16	Autres études dans le même domaine	Données codées / Investigateur principal + Autorités compétentes	Partage avec d'autres groupes de recherche	Oui Pas de bénéfice direct	Non
17	Autres études dans le même domaine	Secret médical Anonymisation après 30ans	Partage avec d'autres groupes de recherche	Non	Non

Tableau 3. Résumé des résultats – Retour des résultats.

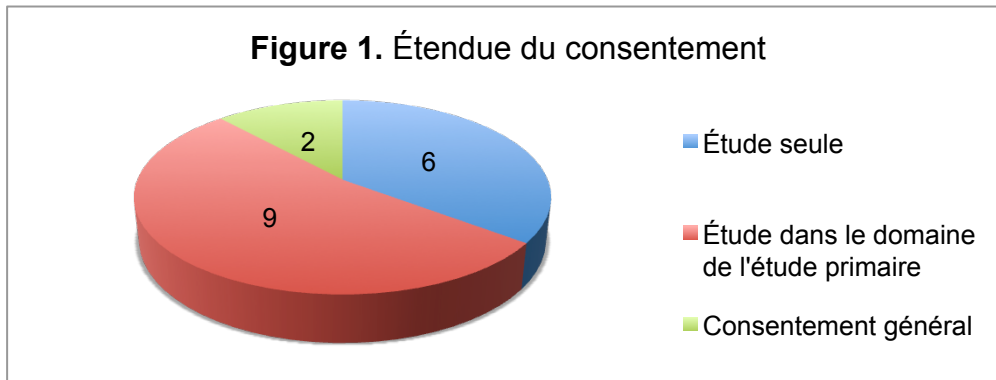
	Restitution des résultats des analyses génétiques?	Modalités de restitution des résultats	Type de résultats restitués
1	Non	–	–
2	Oui	Non spécifiée	Résultats généraux des progrès de la recherche
3	Non	–	–
4	Oui	Par le médecin	Résultats individuels
5	Oui	Non spécifiée	Résultats utiles Résultats individuels
6	Non	–	Résultats utiles –
7	Non	–	–
8	Oui Question subsidiaire du formulaire de consentement.	Non spécifiée	Résultats individuels Résultats particulièrement significatifs
9	Oui Question subsidiaire du formulaire de consentement.	Conseil génétique	Résultats individuels Mutation ou facteur de prédisposition dans la famille.
10	Oui	Consultation avec médecin expert en transplantation	Résultats individuels Résultats utiles
11	Non	–	–
12	Non	–	–
13	Oui Question subsidiaire du formulaire de consentement.	Résultats conservés dans le dossier médical	Résultats individuels Tous les résultats
14	Non	–	–
15	Oui	Non spécifiée	Résultats individuels
16	Oui	Par le médecin	Résultats utiles Résultats individuels
17	Non	–	Résultats utiles –

Tableau 4. Résumé des résultats – Recontact, constitution d'une biobanque, recherches futures et droit de retrait.

	Les participants seront-ils recontactés ?	Modalité de « Recontact »	Constitution d'une collection / d'une biobanque ?	Les échantillons et/ou les données peuvent être utilisés pour de futures recherches.	Droit de retrait est-il mentionné ? Si oui, quelles en sont les conséquences.
1	Non	–	Oui Durée de l'étude	Oui Echantillons anonymes.	Oui Conséquences non expliquées
2	Oui	En fonction des résultats, proposition de participation à d'autres études.	Oui 50 ans	Oui <i>Question subsidiaire du formulaire de consentement.</i>	Oui Echantillons et données détruits
3	Non	–	Oui Durée indéterminée	Oui	Oui Echantillons et données détruits
4	Non mentionné	Oui	Oui Durée indéterminée	Oui	Oui Echantillons et données détruits
5	Oui	Suivi médical	Oui Durée indéterminée	Oui	Oui Echantillons et données détruits sur demande
6	Non mentionné	–	Oui Durée indéterminée	Non mentionné	Oui Echantillons détruits sur demande
7	Non mentionné	–	Oui Durée indéterminée	Oui Données anonymes.	Oui Conséquences non expliquées
8	Non mentionné	–	Oui 25 ans	Oui Nouveau consentement	Oui Echantillons détruits sur demande
9	Non mentionné	–	Oui Durée indéterminée	Oui <i>Question subsidiaire du formulaire de consentement.</i>	Oui Echantillons détruits
10	Oui	Suivi médical	Oui Jusqu'à la fin de l'étude.	Non mentionné	Oui Echantillons et données détruits sur demande
11	Non mentionné	–	Oui 5 ans	Non	Oui Conséquences non expliquées
12	Oui	Suivi de l'état de santé	Oui 15 ans	Oui	Oui Echantillons et données détruits sur demande
13	Non mentionné	– Consentement pour contact avec le MT	Oui Durée indéterminée	Oui Question subsidiaire du formulaire de consentement.	Oui Echantillons détruits sur demande
14	Non mentionné	–	Oui Durée indéterminée	Oui Données anonymes.	Oui Conséquences non expliquées
15	Oui	En fonction des résultats, proposition de participation à d'autres études.	Oui Durée indéterminée	Oui Nouveau consentement	Oui Conséquences non expliquées
16	Oui	En fonction des résultats, proposition de participation à d'autres études.	Oui Durée indéterminée	Oui Données anonymes.	Oui Conséquences non expliquées
17	Non mentionné	–	Oui Durée indéterminée	Oui	Oui Echantillons et données détruits

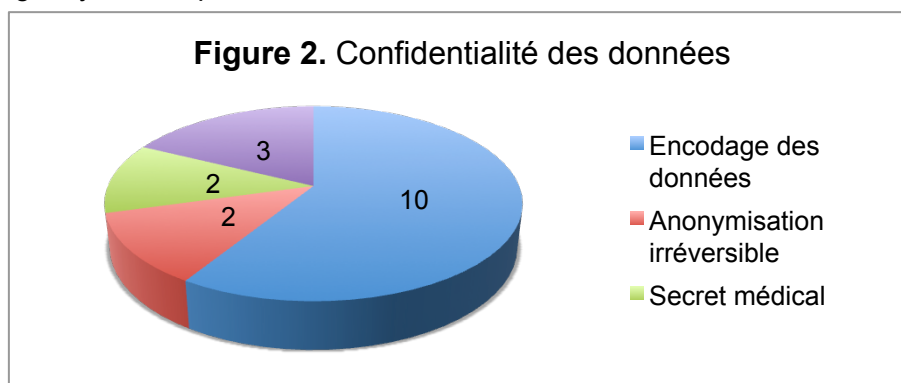
Dix-sept feuilles d'information et formulaires de consentement ont été retenus. Les documents analysés proviennent tous d'études réalisées au CHUV ; trois sont issus des projets de recherche en collaboration avec d'autres centres : deux à l'échelle nationale et un international. Ils s'étalent sur une période de 10 ans entre 2002 et 2012. Les résultats clés de cette recherche qualitative sont présentés sous forme résumée dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Concernant les domaines de recherche, quatre protocoles s'intéressent à la génétique du cancer, douze proviennent de recherches cliniques incluant des analyses génétiques sur un système ou un tissu particulier et une étude traite de pharmacogénétique. Les sujets d'étude sont principalement des patients (n=14), mais aussi des familles (n=2) ou la population générale (n=1).



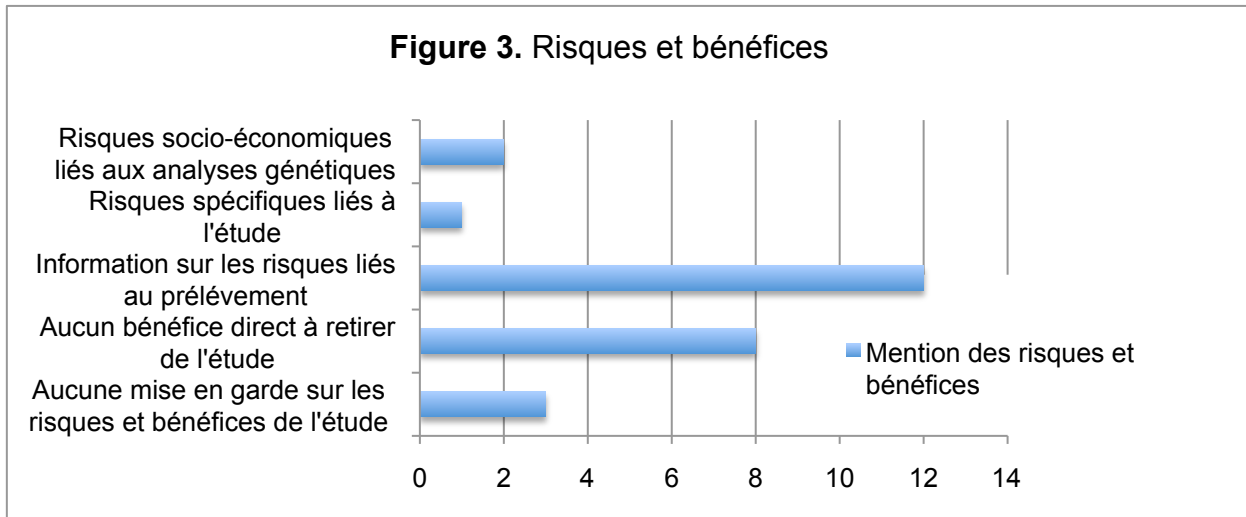
Le consentement obtenu s'étend, dans certains cas, au-delà du but primaire de la recherche. Dans cet échantillon, six consentements ne couvrent que la recherche pour laquelle ils sont sollicités, neuf élargissent leur consentement aux recherches dans le même domaine et deux ne spécifient pas la recherche qui va découler de la mise à disposition du matériel collecté et demandent ainsi un consentement général.

La confidentialité des données peut être assurée de différentes façons. J'ai résumé celles-ci en quatre catégories. L'encodage des données est la méthode la plus courante (n=10). Il implique que les données et les informations permettant d'identifier les participants ne soient pas conservées ensemble et que seules certaines personnes aient accès à la clé de décodage, le plus souvent l'investigateur principal et en Suisse, les autorités de surveillance. Parmi les études dont les données sont codées, neuf ont désigné l'investigateur principal comme détenteur de la clé et une, les responsables de la biobanque et non les chercheurs. Autrement, les données peuvent être anonymisées de façon irréversible ce qui est le cas dans deux des protocoles ou alors, les données sont sous le joug du secret médical (n=2) car incluses dans la relation médecin-patient. Dans trois des documents analysés, il était mentionné que les documents seraient anonymisées mais ni l'irréversibilité du processus, ni le cas échéant, le détenteur de la clé de décodage n'y étaient précisés.



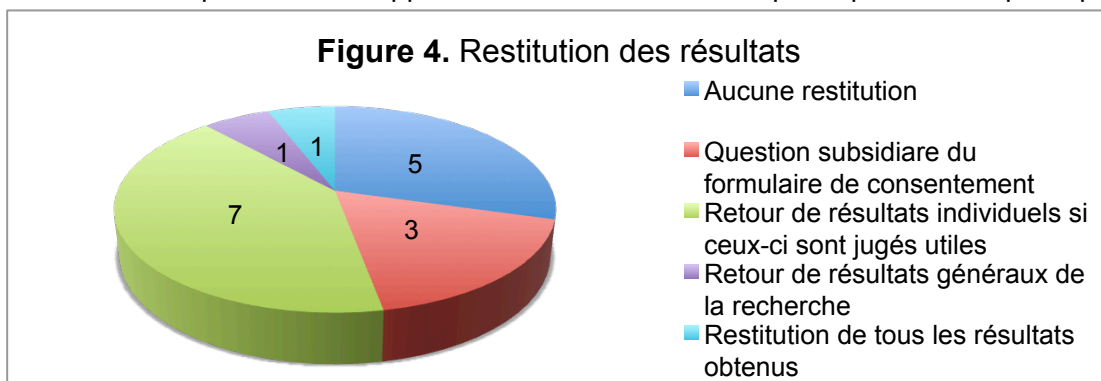
Comme mentionné précédemment, trois des études analysées sont effectuées en collaboration avec d'autres centres ce qui implique le partage de données avec ceux-ci, mais d'autres feuilles d'information expliquent que les données recueillies peuvent être partagées avec d'autres groupes de recherche (n=9). Quatre ne mentionnent pas cette possibilité alors qu'une explicite qu'il n'y aura pas d'échange d'information avec d'autres études.

Les feuilles d'information contiennent le plus souvent un paragraphe traitant des risques et des bénéfices liés à l'étude (n=14), mais le niveau de communication n'est pas toujours le même. Deux feuillets annoncent uniquement les risques liés au prélèvement des échantillons. Un document déclare des risques spécifiques à l'étude (sous-traitement d'un sous-groupe de patients participants à l'étude). Huit indiquent qu'il n'y a aucun bénéfice direct à tirer de la participation à l'étude. Trois ne font pas mention des risques et bénéfices liés à leur recherche.



Les tests génétiques comportent des risques intrinsèques de par leur nature. Seuls deux des dix-sept documents mentionnent les risques socio-économiques liés à ce type d'information (discrimination, assurances,...) et parmi ceux-ci un ne communique aucun résultat aux participants.

Les différentes études analysées ici font le choix de donner la possibilité aux participants de recevoir une certaine forme de retour sur les résultats ou non. Dans environ la moitié des protocoles (n=9), des résultats seront rendus. Trois formulaires de consentement contiennent une question subsidiaire qui interroge le participant sur sa volonté ou non de recevoir des résultats. Parmi les résultats rendus : sept seront des résultats individuels si ceux-ci sont jugés utiles pour le participant, dans un cas, ils seront généraux et dans un autre cas, tous les résultats obtenus seront transmis. Les résultats ne sont pas non plus tous restitués avec les mêmes modalités : quatre feront appel au médecin traitant du participant alors qu'un passera



Réflexion autour de l'information aux participants à la recherche en génétique

par l'intermédiaire du conseil génétique et quatre des neufs études qui rendront une certaine forme de résultats ne précisent pas la manière dont ceux-ci le seront.

Les investigateurs gardent la possibilité de reprendre contact avec les participants de l'étude dans huit des études, parmi celles-ci, deux recontacteront les participants d'office. Neuf des documents ne mentionnent pas cette possibilité.

La participation à de futures recherches est implicite dans onze des dix-sept cas. Quatre protocoles demandent un nouvel accord pour de nouvelles recherches. Trois ne déboucheront pas sur d'autres recherches. Dans trois documents, il n'y a pas de commentaire.

Toutes les études de cette recherche constituent une collection des échantillons récoltés. La durée de conservation du matériel n'est pas décrite dans plus de la moitié des cas (n=11) et sinon elle diffère beaucoup d'une étude à l'autre, entre 5 et 50 ans.

L'utilisation du matériel ou des données pour des recherches futures est très variable. Seule, une étude déclare de manière explicite qu'il n'y aura pas de recherche effectuée dans le futur avec le matériel collecté. Quatorze traitent la question de la réutilisation des données et deux des documents ne font pas mention d'une utilisation future. Plus précisément parmi les feuilles d'information qui mentionnent l'emploi futur du matériel : cinq ne précisent pas la façon dont cela pourrait avoir lieu, trois en font une question subsidiaire de leur formulaire de consentement, quatre déclarent que des recherches auront lieu mais à partir de données anonymisées définitivement et enfin deux indiquent que si les échantillons ou les données devaient servir pour de futures recherches alors les participants seraient recontactés et devraient signer un nouveau consentement.

Le droit de retrait de l'étude est mentionné dans toutes les feuilles d'information, mais, dans six des documents, les conséquences de celui-ci ne sont pas expliquées. En effet, il n'est pas dit si les échantillons et/ou les données seront détruits et ce qu'il advient des résultats déjà obtenus.

Discussion des résultats

Dans son article sur les biobanques et le consentement général, T. Caufield établit que les formulaires de consentement doivent décrire les objectifs et les buts de l'étude, les potentiels risques et bénéfices liés à la participation, le traitement confidentiel des données, le partage des échantillons et/ou des données avec d'autres chercheurs ainsi que la façon dont les résultats seront rendus publics. (35) Afin d'évaluer nos résultats et mettre ceux-ci en perspective avec les standards de la littérature en particulier les modèles proposés dans les articles de Laura M. Beskow (29) et M. Deschênes (27), nous allons formuler chacune de ces questions séparément puis conclure en montrant les tendances ayant cours actuellement dans notre échantillon tout en mettant en évidence les points qui, au vu de la qualité particulière de la recherche médicale en génétique méritent une attention particulière.

A. Confidentialité

Laura M. Beskow et ses collègues déclarent que les documents d'information et de consentement doivent confirmer que la *privacy* des participants sera préservée et détailler la façon dont la confidentialité sera maintenue.

En génétique, le débat soulevé par la confidentialité des données est compliqué par la nature même de cette information. L'information génétique d'un individu acquise dans le cadre de la recherche demande une protection spéciale. En effet, les données pourraient fournir des informations relevant de la santé future du participant mais aussi de sa famille. Finalement, le code génétique d'une personne est unique. (36) Pour toutes ces raisons, il faut que les données de la recherche en génétique et/ou des biobanques soient traitées de façon à protéger la confidentialité. C'est pour ces mêmes raisons qu'il faut que cela soit traité dans les feuilles d'information et de consentement.

La littérature établit qu'il existe différentes catégories d'échantillons en fonction du degré d'identification du participant permis. On peut recenser quatre grandes familles : 1) les données identifiables, 2) les données codées (retraçables), 3) les données anonymisées et 4) les données anonymes. La quatrième catégorie ne nous intéresse pas directement dans ce travail car elle ne concerne que marginalement les recherches dans le domaine de la santé. Les trois autres possibilités, par contre, se rencontrent dans notre échantillon.

Les données identifiables sont celles qui offrent la plus faible protection mais la plus grande liberté en terme de développement et de possible poursuite de la recherche, car elles permettent un lien direct avec les participants. Deux des études analysées ont choisi cette formule ; une dans le but d'utiliser les résultats de la recherche directement dans la pratique médicale (adaptation du traitement) et l'autre, pour une durée déterminée de 30 ans après quoi les échantillons seront anonymisés.

Mark Deschênes et al. estiment que pour créer une banque de données, il faut utiliser, au moins, des données codées dont l'accès à la clé de décodage est limité à l'investigateur principal. Les données sont alors retraçables ; les participants peuvent être recontactés afin de compléter les informations recueillies, de transmettre des résultats et/ou de prolonger la recherche, mais la confidentialité est mieux protégée par rapport à des données identifiables car seuls certains acteurs choisis ont accès aux informations permettant d'identifier les sujets de l'étude. C'est le cas dans la majorité de notre échantillon. Dix des dix-sept études se servent de données codées, neuf avec pour garant l'investigateur principal. Un seul des documents désigne le responsable de la biobanque comme détenteur de la clé de décodage et cela s'explique par la nature du consentement obtenu. En effet, il s'agit des feuilles d'information et de consentement d'une biobanque demandant par le biais d'un consentement général, le droit de collecter et d'utiliser du matériel biologique et les données y relatives. Ce matériel n'étant

plus utile pour les soins, il pourrait l'être pour la recherche, celle-ci n'étant pas encore définie. (voir p.6)

Les données anonymisées offrent le plus haut degré de protection de la confidentialité, mais limitent la recherche future en ce qu'elles ne permettent pas de « ré-identifier » les participants.(15) De par ce choix, les chercheurs répondent aussi de façon simple à la question du retour des résultats, car une fois anonymisées, les données ne peuvent plus être utilisées individuellement ainsi aucune des études de l'échantillon ayant choisi cette forme de protection des données ne rendra de résultats. Il peut aussi être intéressant de noter que ce sont les études les moins récentes (début des années 2000) qui ont pris cette option. Le débat étant toujours d'actualité, il semble que la tendance actuelle soit plus à l'encodage des données favorisant un certain retour des résultats et permettant de prolonger les recherches dans un domaine en progrès constant.(37)

B. Étendue du consentement

Le consentement est ordinairement limité à l'étude pour laquelle il est sollicité, mais on est forcé de constater qu'il est parfois étendu à d'autres études, le plus souvent dans le même domaine de recherche, ou même qu'il est obtenu sans que l'étude qui bénéficiera du matériel ne soit définie d'avance comme dans le cas d'une biobanque.

Là aussi, on peut noter que les protocoles les plus récents sont généralement plus restrictifs dans les limites du consentement. Ainsi aucun des documents analysés publiés après 2008, n'étend le consentement au-delà de l'étude.

C. Partage avec d'autres recherches

En lien avec la question de l'étendue du consentement apparaît celle du partage des données et/ou des échantillons avec d'autres centres de recherche. Parmi les dix-sept documents collectés à Lausanne, neuf parlent d'un potentiel partage des données. Il s'agit la plupart du temps de données anonymisées soit d'office, soit pour rendre le partage possible.

D. Collection / Biobanque

Tous les documents de mon échantillon constituent d'une façon ou d'une autre une collection de données ou une biobanque. La durée de conservation des échantillons ou des données est très variable et n'est pas toujours déterminée ou du moins déclarée dans les feuilles d'information. Il n'y a pas de consensus sur une durée raisonnable de conservation. Certains comités d'éthique proposent d'évaluer la situation au cas par cas alors que d'autres sont en faveur d'une limite claire.

Pour Mark Deschênes et al, quelque soit la position adoptée, la vraie difficulté réside dans l'information des participants sur cette durée et l'assurance qu'elle soit respectée car si les échantillons ou les données sont partagées avec d'autres recherches, il n'est pas toujours facile de maintenir les conditions de départ. C'est pour cette raison qu'ils proposent que dans le but de respecter les choix des participants, les chercheurs et les institutions soient responsables d'offrir un système permettant la confirmation de la destruction ou de l'anonymisation des échantillons même s'ils ne sont plus dans l'institution.

Le patrimoine génétique fait partie du patrimoine de l'humanité.(13) Sa propriété est une question épineuse qui n'a pas encore été tranchée (38), mais plusieurs tentatives ont abouti à faire du génome, une propriété du sujet non patentable, comme il ressort des débats au sein de HUGO (human genome organisation). Malgré tout, dans le domaine des biobanques, il persiste une interrogation importante sur la responsabilité et la propriété des données génétiques, aussi restent-elles propriété du participant, faisant des responsables de la biobanque des simples

gardiens de ce patrimoine, sont-elles cédées aux chercheurs ou entrent-elles dans le domaine public ?

Ces questions ne sont jamais traitées dans les documents que j'ai analysés mais il pourrait être intéressant de clarifier ce point distinctement du traitement confidentiel des données.

E. Risques et bénéfices

L'investigateur est chargé de mettre en évidence les risques et les bénéfices à attendre de son étude pour le participant, sans les surestimer ni les sous-estimer et de l'en informer. Cela fait partie des mentions obligatoires d'un formulaire de consentement pour M. Deschênes ainsi que L. Beskow et ses collègues. Ils proposent par ailleurs que la distinction entre les bénéfices et les risques soit faite et que les deux thèmes soient traités séparément. Dans notre échantillon, trois des dix-sept feuilles d'information n'en faisaient aucune mention. Elles sont issues d'études ayant eu lieu entre 2006 et 2008 ; toutes les feuilles plus récentes contiennent au moins un paragraphe à ce sujet.

Concernant les bénéfices, ils sont de 2 types. Il existe les bénéfices directs pour le participant comme par exemple, l'amélioration du traitement ou un nouveau diagnostic, et les bénéfices indirects, profitant d'abord à la société en général, par l'avancement des connaissances scientifiques. Huit des études analysées déclarent qu'il n'y a pas de bénéfice direct à attendre de la participation à l'étude, même si parmi celles-ci, certaines (n=3) proposent un retour des résultats au cas où ils seraient jugés utiles.

Les risques peuvent aussi être évalués à différents niveaux. Les risques physiques rencontrés par les participants dans la recherche fondamentale sont minimes. Ils sont généralement limités aux risques liés à la procédure utilisée pour obtenir l'échantillon d'ADN et sont le plus souvent communiqués dans les feuilles d'information (14/17 dans notre échantillon).(27)

Les risques liés à la recherche en génétique sont principalement dus à la divulgation des résultats. Celle-ci pourrait aboutir à des discriminations dans les domaines de l'emploi ou des assurances ou encore à une stigmatisation sociale ou à une crise familiale.(29) En effet, outre les formes de discrimination envers les « anormaux génétiques », la crainte de la diffusion des données génétiques est vive, en particulier, par rapport aux questions asséurologiques, même si dans le paysage juridique suisse, toute forme de discrimination de cet ordre est formellement interdite, le risque persiste d'une révélation volontaire ou non de ces données sensibles.

Il est certain que dès que l'information génétique d'une personne est recueillie, il existe un risque que celle-ci soit transmise à un tiers car aucun système de protection des données n'est infaillible, mais les conséquences d'une telle diffusion des résultats diffèrent d'une étude à l'autre. La commission nationale de conseil bioéthique nord-américaine (National Bioethics Advisory Commission, NBAC) propose quatre questions pour établir l'impact que cela pourrait avoir sur le participant.(39)

1. La source peut-elle être identifiée facilement ?
2. Quelle est la probabilité que la source soit retracée ?
3. Si la source est identifiée, quelle est la probabilité qu'une personne, autre que les chercheurs, obtienne les informations à propos de la source ?
4. Si une personne extérieure à l'étude obtenait les informations sur la source, quelle est la probabilité qu'un préjudice en découle, y compris les conséquences négatives liées à la déclaration d'un résultat clinique incertain ou ambigu ?

Ces questions peuvent être utiles aux chercheurs pour établir les retentissements d'une fuite des informations ainsi que les points à clarifier avec les participants.

Dans notre échantillon, seules deux études mentionnent les risques particuliers liés à la recherche en génétique tels que la discrimination ou la stigmatisation alors qu'elles ne font pas

partie du groupe d'études qui proposent un retour des résultats. Les autres ne parlent pas des risques spécifiques liés à la nature des tests génétiques. Ainsi, une des trois études qui ne traitent pas des risques et bénéfiques inclut un retour des résultats sans plus de détails sur les conséquences que celui-ci pourrait avoir.

Il est intéressant de noter par ailleurs que la recherche en génétique s'adresse parfois à une population particulière, ainsi tous les membres de la communauté étudiée pourraient être exposés aux mêmes risques de discrimination et de stigmatisation que les participants à l'étude par simple association.(40,41)

F. Communication des résultats

Pour M. Deschênes et al. le retour des résultats aux participants est une forme de remerciement pour leur collaboration. En effet, telle qu'établie précédemment (voir p.8), la tendance actuelle dans la recherche en génétique humaine est à la restitution individualisée des résultats (19), ce qui ne se vérifie pas forcément dans notre échantillon où l'on peut constater que les études les plus récentes n'en proposent pas. Par contre, parmi les sept études qui proposent des résultats individuels, trois en font une question subsidiaire de leur formulaire de consentement pour respecter le droit de ne pas être informé tel qu'il est inscrit dans la loi suisse (24) et celles-ci font partie des études ayant eu lieu entre 2008 et 2012.

Seule une des études analysées propose au participant un retour sur tous les résultats obtenus. Ces résultats seront conservés dans le dossier médical mais il n'est pas dit s'ils seront accompagnés d'une consultation médicale ou d'un conseil génétique. Les autres études qui proposent des résultats individuels s'engagent à transmettre les résultats utiles sans qu'il ne soit donné plus de détails sur les critères qui vont être utilisés pour juger si les résultats seront utiles au participant. Il n'y a pas une seule méthode de restitution des résultats. Lorsque celle-ci est explicitée, c'est le plus souvent par le médecin du participant que ces résultats transiteront. Seule étude de notre échantillon propose un conseil génétique à ses participants. Il se pose ici deux questions : quels sont les résultats jugés utiles et quelles sont les modalités de choix de restitution des résultats ? En effet, si l'on part du principe que le devoir du retour des résultats dépend du type de recherche, de la relevance clinique et de la fiabilité des informations, et qu'il incombe à l'investigateur de décider s'il y aura retour ou pas, il est important de souligner que cette question devrait être formulée à l'avance et incluse dans le consentement.(42) Une fois le parti pris de faire un retour sur les résultats, ce qui est le cas dans la moitié de notre échantillon, il faut régler les modalités de cette restitution et les types de résultats rendus.

AL. Bredenoord et son équipe ont travaillé sur la question de la restitution des résultats.(26,37) Ils établissent que l'évidence montre qu'il existe un devoir pour le retour des résultats d'importance vitale pour le participant s'il n'est pas en conflit avec une autre obligation. Ils proposent un modèle classifiant le contenu des résultats en quatre niveaux. Le participant pourrait choisir ceux qui l'intéressent, parmi les différents types d'information.

Par défaut	Informations d'importance vitale ou d'utilité clinique immédiate
Pack additionnel n°1	Informations d'utilité clinique potentielle ou modérée
Pack additionnel n°2	Informations significatives pour la reproduction
Pack additionnel n°3	Informations d'utilité personnelle ou récréative

Les offres sont faites en fonction du contexte. Elles permettent de ne pas donner la responsabilité de la décision de restitution des résultats uniquement au participant qui ne connaît pas tous les enjeux et n'a pas forcément les connaissances scientifiques suffisantes ni au chercheur qui est pris dans le conflit entre l'intérêt de la recherche et l'intérêt du patient.

Les critères décisifs pour la restitution des résultats sont : la validité analytique, la validité clinique, l'utilité clinique et l'utilité personnelle, mais la question de leur application fait toujours débat.(21,43–45)

Les résultats peuvent être rendus de différentes façons. La tendance actuelle est de favoriser un retour professionnel.(37) En Suisse, la règle suivante s'applique en clinique: « pas d'analyse génétique sans consultation génétique » (28), mais cela n'est pas valable dans le cas du retour des résultats de recherche. Cette règle mériterait-elle d'être élargie ? Dans tous les cas, il faut que les modalités de restitution soient établies à l'avance et communiquées dans les documents d'information.

L'apparition et la généralisation de techniques qui permettent la lecture du génome entier soulèvent encore d'autres interrogations. Les informations ainsi obtenues sont souvent difficiles à interpréter et peuvent donner des résultats inattendus comme la découverte d'une prédisposition pour une maladie neuro-dégénérative alors qu'on cherchait une mutation oncogène : les *incidental findings*. Pour B. Van Ness, réaliser le pouvoir prédictif de la génomique nécessite encore des recherches qui, à leur tour, reposent sur la confiance du public. Cette confiance repose sur la communication appropriée et respectueuse entre le chercheur et le participant.(46)

G. Recherches futures

Dans le monde de la recherche en général, mais en particulier dans le domaine de la génétique, qui évolue rapidement, il peut être difficile d'anticiper les progrès et les résultats. Le travail des chercheurs les oblige à se projeter dans le futur afin de prévoir les résultats récoltés et les conséquences que ceux-ci pourraient avoir pour le participant.(27)

La majorité des études de notre échantillon informe le participant que ses données pourront être utilisées dans de futures recherches. La plupart du temps, les données seront anonymisées et perdront donc théoriquement toute traçabilité vers le participant ou alors la nouvelle recherche fera l'objet d'un nouveau consentement. Cependant, il y a deux de nos protocoles qui proposent un consentement général, c'est-à-dire pour des études qui n'ont pas encore été définies et cela fait débat en particulier par rapport aux biobanques.(16,17) Toutes les questions formulées précédemment au sujet de la confidentialité ou de la restitution des résultats sont accentuées dans le cas du consentement général car elles doivent trouver réponse avant la création de la collection. Tout comme les questions du *recontact* et du droit de retrait qui sont compliquées par le fait que l'étude qui utilisera les données et/ou les échantillons n'est pas encore définie.

Le terme de futures recherches désigne des situations dans lesquelles un échantillon peut être utilisé à d'autres fins que l'objectif principal pour lequel le consentement a été demandé (par exemple, poursuivre les travaux sur un autre phénotype ou une autre maladie). C'est pourquoi la question est traitée séparément de l'étendue du consentement dans notre échantillon.

Le consentement est requis pour légitimer non seulement la prise des échantillons d'ADN, mais aussi son utilisation. Le fait qu'une personne a consenti à la recherche d'origine ne signifie pas nécessairement qu'il ou elle va consentir à une recherche ultérieure. Des recherches futures peuvent avoir des objectifs différents, auxquels le participant n'est pas prêt à souscrire. La poursuite d'autres recherches avec les échantillons originaux, sans autre consentement compromet l'équilibre qui est constamment recherché entre les droits du participant individuel et l'intérêt dans le développement de la connaissance qui peut être bénéfique pour la société. Une des difficultés dans l'élaboration des formulaires de consentement afin qu'ils soient entièrement informatifs est le fait que tous les usages potentiels futurs des échantillons ne sont pas connus au moment de la rédaction. Les individus et leurs familles peuvent vouloir que leurs échantillons soient disponibles pour de futures recherches ou pas.

M. Deschênes recense trois manières de répondre aux normes de divulgation de l'information et de consentement dans la littérature:

- 1) assurer le participant qu'aucune autre recherche ne sera effectuée sur leur échantillon ou
- 2) donner au participant l'occasion de consentir immédiatement à des utilisations futures de leur échantillon pour d'autres recherches sans les recontacter ou
- 3) promettre de reprendre contact avec le participant pour un nouveau consentement si d'autres recherches sur l'échantillon étaient à prévoir.(27)

En conclusion, les observations faites montrent que dans le développement d'un formulaire de consentement ainsi que de la feuille d'information qui l'accompagne, il est important de tenir compte d'une part des intérêts des participants et de l'autre de l'intérêt public pour la création de nouvelles connaissances. Avec une attention pour le respect de droit humain, il faut encourager un partenariat entre les chercheurs et les participants et développer leur collaboration.(22)

Limites

La taille et la diversité de l'échantillon m'obligent à m'interroger sur sa représentativité. Le parti pris de faire l'état des lieux des pratiques dans un seul centre de recherche (CHUV) ne permet pas de tirer des conclusions générales mais plutôt de mettre en évidence des tendances. Pour approfondir ce travail, il pourrait être utile de s'intéresser aux feuilles d'information d'autres centres.

Il faut noter aussi que les documents d'information sont normalement délivrés lors d'un entretien entre le participant et l'investigateur qui permet à celui-ci de poser de ses questions et éclaircir ses doutes. Dans l'analyse de la situation qui a été faite, il n'est pas tenu compte de la transmission orale de l'information.

La déclaration des conflits d'intérêt des investigateurs ainsi que la définition du consentement libre et éclairé et de la recherche clinique sont ordinairement aussi établies dans les feuilles d'information et de consentement, car ils font partie des informations jugées essentielles pour obtenir le consentement éclairé d'un sujet. Ils font l'objet d'un consensus dans le domaine la recherche en général. J'ai pris le parti de ne pas m'y attarder.

La commercialisation du matériel de recherche est un autre des thèmes normalement développés dans ces formulaires pour lequel la spécificité du matériel génétique a son importance, mais la question n'était que très peu abordée dans les différents documents récoltés de notre échantillon. Une étude centrée sur le sujet pourrait être intéressante.(47,48)

Conclusion

Pour conclure, il est important de noter que tous les points discutés précédemment semblent essentiels pour obtenir le consentement libre et éclairé des participants aux études dans le domaine de la génétique. La particularité de l'analyse génétique par rapport à la recherche standard, réside dans son caractère immuable, déterminé et héréditaire. Un consensus est entrain de naître quant au contenu minimal des feuilles d'information. La revue de la littérature a, en effet, démontré que le débat est vif tant dans le milieu de l'éthique que de la loi.

Concernant l'étendue du consentement, il ressort que celle-ci doit être établie avant la recherche. Si le consentement s'étend au-delà de l'étude principale, c'est-à-dire pour laquelle il

a été sollicité en premier lieu, il faut que certaines questions soient abordées de façon claire : le maintien de la confidentialité de données, le droit de retrait et la restitution des résultats.

Il est aussi convenu que les risques et les bénéfices liés à l'étude doivent être mentionnés aux participants afin qu'ils puissent prendre une décision éclairée. Les risques spécifiques de la recherche en génétique devraient aussi être abordés. Ces risques étant intimement liés à la question du retour des résultats et de la protection des données, il est important que ces deux thèmes soient aussi abordés indépendamment avec les participants.

La question du retour des résultats est à explorer de manière approfondie, car il n'existe pas encore de consensus quant au devoir de retour des résultats pour les chercheurs, même s'il est de plus en plus clair que les résultats d'importance vitale pour les sujets d'étude devraient être communiqués d'une façon ou d'une autre. Un débat sur la nature de ce qui doit être transmis est encore nécessaire ; de nombreuses questions restent en suspens. La question de la remise sur un mode volontaire des résultats. Il existe aussi une forme détournée de retour par une diffusion générale. Ou encore le niveau d'évidence à apporter pour justifier une transmission.

Le modèle de A. L. Bredenwood et al. (26) est intéressant car il propose une restitution « à la carte » dont les chercheurs pourraient s'inspirer pour établir leurs protocoles. Il ne reste alors qu'à déterminer la définition d'utilité clinique et d'importance vitale pour les résultats rendus par défaut.

Toute cette réflexion sur l'information naît de la spécificité de la recherche en génétique moderne. Il paraît important de souligner que le travail d'anticipation et de projection dans l'avenir des chercheurs est difficile. C'est pourquoi ces thèmes devraient être inclus dans leur formation afin de les sensibiliser à ces facteurs intrinsèques. Nous sommes actuellement en mesure de générer une énorme quantité de données génomiques, mais nous avons relativement peu d'appréciation de ses fonctions ou de sa signification. Comme une meilleure compréhension de la contribution de la variation génétique à la diversité humaine se développe, les questions sur l'identité personnelle et la diversité humaine vont émerger. C'est un moment excitant pour le domaine de la génomique, mais il est essentiel que, alors que nous avançons, que nous le fassions avec une certaine prudence et en tenant compte de la réflexion critique et l'étude attentive des nombreuses implications éthiques et sociales des nouveaux développements à chaque étape le long du chemin.

La mise à disposition de recommandations claires serait une ressource vers laquelle les chercheurs pourraient se tourner. Ces lignes directrices issues des débats en cours pourraient être présentées sous forme de *gold standard* avec des propositions concrètes de contenu et de formulation de l'information. L'importance de la langue dans laquelle ces directives sont formulées est aussi apparue comme importante car la littérature scientifique principalement anglophone ne permet pas de mettre en évidence les subtilités linguistiques.

Il s'agit donc de rendre l'information plus accessible aux participants d'études afin qu'ils puissent déclarer leur consentement éclairé mais aussi aux chercheurs pour les encourager à échanger.

Bibliographie

1. Yurkiewicz S. The Prospects for Personalized Medicine. *Hastings Cent Rep.* 2010;40(5):14–6.
2. Knoppers BM, Chadwick R. Human genetic research: emerging trends in ethics. *Nat Rev Genet.* 2005;6(1):75–9.
3. Knoppers BM. *Populations and Genetics: Legal and Socio-Ethical Perspectives.* Martinus Nijhoff: Leiden; 2003.
4. Guttmacher AE, Collins FS, Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med.* 2003;349(6):562–9.
5. World Health Organisation. *Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services.* Geneva: World Health Organisation; 1998.
6. Chadwick R, et al. Euroscreen 2: Towards Community Policy on Insurance, Commercialization and Public Awareness. *J Med Philos.* 2001;26:263–72.
7. Chadwick R, Berg K. Solidarity and equity: new ethical framework for genetic databases. *Nat Rev Genet.* 2001;(2):318–21.
8. Turney J. Public understanding of science. *Lancet.* 1996;347:1087–90.
9. Buchanan A, Brock D, Daniels N, Wikler D. *From Chance to Choice: Genetics and Justice.* Cambridge University Press. 2000.
10. Levitt M. Public Consultation in Bioethics. What's the Point of Asking the Public When They Have Neither Scientific Nor Ethical Expertise? *Health Care Anal.* 2003;11(1):15–25.
11. Koenig BA. *Trust & Community: Creating New Models of Governance for Biobanks.* CHUV, Lausanne; 2012.
12. Secko DM, Preto N, Niemeyer S, Burgess MM. Informed consent in biobank research: A deliberative approach to the debate. *Soc Sci Med.* 2009;68:781–9.
13. UNESCO International Bioethics Committee. *Universal declaration on the human genome and human rights.* UNESCO; Paris; 1997.
14. Ambroselli C. *Code de Nuremberg de 1947. Extrait de Ethique médicale et droits de l'homme.* Actes Sud/INSERM: Paris; 1988.
15. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers B. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J.* 2007;30:373–82.
16. Petrini C. "Broad" consent, exceptions to consent and the question of using biological samples for research purposes different from the initial collection purpose. *Soc Sci Med.* 2010 Jan;70(2):217–20.
17. Hansson MG, Dillner J, Bartram CR, Carlson JA, Helgesson G. Should donors be allowed to give broad consent to future biobank research? *Lancet.* 2006 Mar;7:266–9.
18. Knoppers BM, Laberge C. DNA sampling and informed consent. *CMAJ.* 1989;140(9):1023.
19. Knoppers BM, Joly Y, Simard J, Durocher F. The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives. *EJHG.* 1178;14:1170.
20. Renegar G, Webster C, Stuerzebecher S, Harty L, Ide S. Returning genetic research results to individuals. *Bioethics.* 2006;20(1):24–36.
21. Haga SB, Beskow LM. Ethical, legal, and social implications of biobanks for genetics research. *Adv Genet.* 2008;60:505–44.
22. Déclaration d'Helsinki. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [Internet]. Edimbourg; 2000 [cited 2012 Aug 29]. Available from: http://www.espace-ethique.org/doc2008/Helsinki_nouvelle_version_2008.pdf
23. Déclaration de Lisbonne de l'AMM sur les droits du patient. Association médicale mondiale; 2005.
24. Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH). Oct 8, 2004.
25. Affleck P. Is it ethical to deny genetic research participants individualised results? *J Med Ethics.* 2009 Apr 1;35(4):209–13.
26. Bredenoord AL, Kroes HY, Cuppen E, Parker M, Van Delden JJM. Disclosure of

- individual genetic data to research participants: the debate reconsidered. *Trends Genet.* 2011 Feb;27(2):41–7.
27. Deschenes M, Cardinal G, Knoppers BM, Glass KC. Human genetic research, DNA banking and consent: a question of “form”? *Clin Genet.* 2002;59(4):221–39.
 28. Antonarakis SE, Bartholdi D, Filges I, Gallati S, Imhasly P, Miny P, et al. La génétique dans la médecine au quotidien. Académie suisse des sciences médicales: Bâle; 2011.
 29. Beskow L, Burke W, Merz J, Barr P, Terry S, Penchaszadeh V, et al. Informed consent for population-based research involving genetics. *JAMA.* 2001;286(18):2315–21.
 30. Wallace SE, Kent A. Population biobanks and returning individual research results: mission impossible or new directions? *Hum Genet.* 2011;130(3):393–401.
 31. Henderson G. Introducing Social and Ethical Perspectives on Gene—Environment Research. *Sociol Methods Res.* 2008;37(2):251–76.
 32. McGuire AL, Beskow LM. Informed Consent in Genomics and Genetic Research. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2010 Sep;11(1):361–81.
 33. Cambon-Thomsen A. The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nat Rev Genet.* 2004 Nov;5:866–73.
 34. Allen C, Foulkes WD. Qualitative thematic analysis of consent forms used in cancer genome sequencing. *BMC Med Ethics.* 2011;12(1):14.
 35. Caulfield T. Biobanks and Blanket Consent: The Proper Place of the Public Good and Public Perception Rationales. *KLJ.* 2007;18:209–26.
 36. Maschke KJ. Wanted: Human Biospecimen. *Hastings Cent Rep.* 2010;40(5):21–3.
 37. Bredenoord AL, Onland-Moret NC, Van Delden JJM. Feedback of individual genetic results to research participants: in favor of a qualified disclosure policy. *Hum Mutat.* 2011 Aug;32(8):861–7.
 38. Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ, Aymé S. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. *EJHG.* 2003 Dec;11:88–122.
 39. National Bioethics Advisory Commission. Research involving human biological materials: ethical issues and policy guidance. 1999.
 40. Foster MW, Sharp RR. Ethical issues in medical-sequencing research: implications of genotype–phenotype studies for individuals and populations. *Hum Mol Genet.* 2006;15(Review Issue 1):R45–R49.
 41. Guttmacher AE, Collins FS, Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *NEJM.* 2003;348(1):50–8.
 42. European Commission. 25 Recommendations on the Ethical, Legal and Social Implications of Genetic Testing. Science and Society: Brussels; 2004.
 43. Kohane IS, Taylor PL. Multidimensional Results Reporting to Participants in Genomic Studies: Getting It Right. *Sci Transl Med.* 2010 Jun 23;2(37).
 44. Burke W, Laberge A-M, Press N. Debating Clinical Utility. *Public Health Genomics.* 2010;13(4):215–23.
 45. Miller FA, Christensen R, Giacomini M, Robert JS. Duty to disclose what? Querying the putative obligation to return research results to participants. *Journal of Medical Ethics.* 2008 Mar 1;34(3):210–3.
 46. Van Ness B. Genomic research and incidental findings. *J Law Med Ethics.* 2008;36(2):292–7.
 47. Jordan BR, Tsai DFC. Whole-genome association studies for multigenic diseases: ethical dilemmas arising from commercialization - the case of genetic testing for autism. *J Med Ethics.* 2010 Jun;36(7):440–4.
 48. Cardinal G, Knoppers BM. Lorsqu'en recherche génétique, financement privé ne rime plus avec santé. Dalloz: Québec. 2002;