

Directives concernant le traitement des découvertes fortuites dans la recherche médicale

Bases légales

Le droit d'une personne à l'autodétermination comprend le droit d'être informé des résultats de la recherche se rapportant à sa santé¹. Ce droit va au-delà de la simple possibilité d'accéder à ces résultats et implique l'obligation pour les chercheurs de fournir activement cette information².

Selon le message du Conseil fédéral sur la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain, le droit à l'information est limité au sens où le résultat en question doit être fiable dans une large mesure. En outre, le chercheur dispose d'une certaine marge de manœuvre pour décider, selon la pertinence médicale des résultats, si et dans quelle mesure la personne concernée doit en être informée³.

Une personne peut renoncer à son droit à l'information ; en d'autres termes, elle a non seulement le droit de savoir, mais aussi celui de ne pas savoir⁴.

Pour pouvoir exercer ses droits de manière différenciée, une personne doit, avant son intégration dans un projet de recherche, être explicitement informée⁵ de son droit à l'information ou de son droit de renoncer à l'information⁶.

Un devoir d'information comparable s'applique aux chercheurs lorsqu'une anonymisation du matériel biologique et des données personnelles génétiques est envisagée dans la perspective de projets de recherche ultérieurs⁷ ; en effet, si des résultats pertinents sont obtenus à partir de ces données ou de ces échantillons dans le cadre de tels projets, leur traçabilité ne sera plus possible.

La « portée » des découvertes fortuites

Les découvertes fortuites sont des résultats incidents obtenus à l'occasion d'exams pratiqués sur des participants à un projet de recherche et qui concernent leur santé ou leurs propriétés reproductives. Elles n'ont pas de rapport avec la raison principale pour laquelle ces exams ont été réalisés. Des découvertes fortuites peuvent notamment être faites lors de recherches sur le cerveau, en raison du recours à des techniques d'imagerie médicale, ou à l'occasion d'analyses génétiques. Il faut noter que la grande majorité des découvertes fortuites génétiques sont asymptomatiques. Le présent document se concentre sur les découvertes

¹ Art. 8 de la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH)

² Poledna T. Kommentar zu HFG Art. 8, in Bernhard Rütsche (dir.), Stämpfli Handkommentar zum Humanforschungsgesetz, Berne : Stämpfli Verlag, 2015, pp. 192 ss

³ Message sur la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain, FF 2009 7314 ss

⁴ Art. 8 LRH

⁵ Art. 16, al. 2, let. e, LRH

⁶ Art. 7, al. 1, let. f, de l'ordonnance sur les essais cliniques (OClin) ; art. 8, al. 1, let. e, de l'ordonnance relative à la recherche sur l'être humain (ORH)

⁷ Art. 30, let. c, ORH

fortuites qui sont obtenues dans le contexte de la recherche médicale et qui présentent une pertinence clinique.

Indépendamment d'un risque pour la santé du participant à un projet de recherche (indication d'une tumeur, p. ex.), les découvertes fortuites peuvent avoir d'autres conséquences sur sa situation personnelle, sur sa situation familiale et ses projets de vie, par exemple, en raison de l'obligation de communiquer cette information lors de la souscription d'une assurance-vie ou d'une assurance-maladie complémentaire. Elles peuvent également affecter des personnes qui lui sont génétiquement apparentées, par exemple, lorsqu'une prédisposition génétique à développer une maladie est mise en évidence. Enfin et surtout, les découvertes fortuites peuvent révéler la mise en danger de tiers et avoir une incidence, par exemple, sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à exercer une profession.

Si cette portée considérable des découvertes fortuites souligne l'importance du droit à l'autodétermination, c'est-à-dire du respect de l'autonomie d'une personne et de la protection de sa sphère privée, elle soulève aussi la problématique des conflits éthiques et met en évidence les limites de ce droit à l'autodétermination⁸.

Lorsqu'il existe une suspicion ou une indication d'un état médical grave et, le cas échéant, d'une possible mise en danger de tiers, le droit de ne pas savoir entre en conflit avec le devoir de bienfaisance des médecins et, en particulier, avec l'obligation légale d'assistance à laquelle ils sont soumis⁹. Le droit de ne pas savoir n'est donc pas absolu.

Pour l'appréciation d'une découverte fortuite, il faut tenir compte du fait que celle-ci n'a généralement pas été obtenue lors d'un acte à visée diagnostique et dans les conditions auxquelles doit normalement satisfaire un diagnostic médical. Un exemple pourrait être l'analyse de séquences d'IRM qui ne sont pas adaptées à un diagnostic spécifique. Une découverte fortuite ne constitue pas un diagnostic clinique fiable. Il faut donc suggérer aux participants à un projet de recherche, voire leur recommander vivement, de faire examiner le résultat obtenu. La communication, sans autre explication, d'une découverte fortuite qui appelle des examens complémentaires n'est pas admissible.

Lorsque des analyses génériques permettent d'obtenir des données secondaires¹⁰, la procédure conforme aux standards internationaux consiste à ne communiquer que des résultats scientifiquement valides et confirmés par un laboratoire agréé¹¹. Lorsque les résultats des laboratoires de recherche ne sont pas validés, ce qui est généralement le cas, des examens diagnostiques supplémentaires sont nécessaires, et le participant à un projet de recherche doit en être préalablement informé.

Un autre aspect de l'appréciation a trait à la pertinence d'une découverte fortuite pour la personne concernée. Nombre de découvertes fortuites n'ont aucune pertinence médicale. Même si le participant à un projet de recherche fait valoir son droit à l'information, le chercheur n'est pas tenu de communiquer des résultats qui ne requièrent pas d'examens complémentaires. Les éléments décisifs sont ici le degré de gravité de la condition médicale,

⁸ Andorno R. The right not to know: an autonomy based approach. J Med Ethics 2004 ; 30 : 435-440

⁹ Art. 128 du code pénal suisse (CP) ; art. 40 de la loi sur les professions médicales (LPMéd)

¹⁰ Comme les analyses génétiques se caractérisent par une recherche active d'informations, la notion de données secondaires est plus appropriée, dans ce contexte, que celle de découvertes fortuites.

¹¹ En Suisse, les données génétiques secondaires doivent être confirmées par un laboratoire agréé par l'OFSP. Voir aussi Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P, Robiński J. Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. Ethik in der Medizin 2014 ; 26 : 105-119.

la prévisibilité de l'évolution et l'existence ou non d'options thérapeutiques. Lorsque les options thérapeutiques font actuellement défaut, il faut tenir compte des progrès de la médecine. Il se peut qu'une observation ne devienne pertinente pour une personne que des années plus tard ; les examens complémentaires et la consignation d'une observation peuvent donc revêtir une signification particulière dans certaines circonstances.

Devoirs des chercheurs

La participation à un projet de recherche n'établit pas automatiquement une relation de médecin à patient. La recherche n'a pas pour but de poser un diagnostic médical individuel, et les devoirs d'un chercheur, dans la mesure où celui-ci n'est pas lié par un mandat thérapeutique, sont limités¹². Cet aspect doit être explicitement souligné aux participants à un projet de recherche lors de la phase d'information de façon à éviter de fausses attentes (éviter un *malentendu diagnostique*).

Il n'en demeure pas moins que la plupart des projets de recherche se déroulent dans le cadre d'une relation de médecin à patient. Les obligations médicales de bienfaisance et d'assistance revêtent donc une importance essentielle. En outre, il faut tenir compte du fait qu'un patient ne fait pas la distinction, en pratique, entre les deux rôles de médecin traitant et de chercheur.

Le chercheur doit respecter le principe d'autonomie (*principe d'autodétermination informationnelle*) et les droits correspondants des participants à un projet de recherche. Il lui incombe d'informer adéquatement ces derniers de la possibilité de découvertes fortuites et de leurs conséquences médicales et sociales, mais aussi des conséquences de l'information (le poids psychologique qui lui est associé, p. ex.) comme de celles d'un recours au droit de ne pas savoir (*ignorance éclairée*)¹³.

Le chercheur doit également respecter le *principe de non-malfaisance*. Il doit veiller à ce que l'identification ou la communication d'une découverte fortuite ne porte pas préjudice aux participants à un projet de recherche¹⁴. Dans une recherche prospective, les données émanant de l'imagerie cérébrale, par exemple, doivent être évaluées de façon minutieuse et dans les meilleurs délais. La procédure à suivre en cas de découvertes fortuites doit être convenue avec les participants à un projet de recherche au moment d'obtenir leur consentement éclairé. Outre la question fondamentale de la communication des découvertes fortuites, celle des examens diagnostiques complémentaires doit également être abordée. Ne pas tenir compte des observations suspectes – que ce soit en retardant arbitrairement la communication d'une découverte fortuite ou en omettant de procéder en temps utile à des examens diagnostiques complémentaires – revient à enfreindre le principe de non-malfaisance¹⁵.

Des formulaires d'information et de déclaration de consentement ne sauraient remplacer ni un entretien personnalisé ni une information complète et correspondant aux attentes et aux capacités de compréhension du participant à un projet de recherche.

¹² Voir aussi Miller FG, Mello MM, Joffe S. Incidental findings in human research subjects: what do investigators owe research participants? J Law Med Ethics 2008 ; 36 : 271-281.

¹³ Klinkhammer G. Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen – Eine klare Vereinbarung treffen. Deutsches Ärzteblatt 2012 ; 109 : A1688

¹⁴ Heinemann T, Hoppe C, Listl S, et al. Zufallsbefunde bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung. Deutsches Ärzteblatt 2007 ; 104 : A1982-A1987

¹⁵ *Ibid.*

Le traitement des découvertes fortuites doit non seulement être pris en compte dans les documents d'information, mais aussi décrit de façon détaillée dans le protocole de l'étude (plan de recherche).

Si des échantillons doivent être envoyés à l'étranger et que l'on peut s'attendre à des découvertes fortuites, il faut prévoir comment cette situation doit être traitée.

Recommandations des commissions cantonales d'éthique

- Lorsque l'on peut s'attendre à des découvertes fortuites dans le cadre d'un projet de recherche, les documents d'information devraient idéalement préciser le type de découvertes fortuites, leur probabilité, les conséquences médicales, et éventuellement professionnelles et sociales, qui leur sont associées, les modalités des examens diagnostiques complémentaires et une indication de la période d'évaluation des données¹⁶. Le cas échéant, les participants à un projet de recherche doivent être informés du fait que seuls certains résultats leur seront communiqués. En ce qui concerne les examens diagnostiques complémentaires, le droit de choisir son médecin doit être respecté, et il convient de clarifier la prise en charge financière de ces examens, par exemple, pour le conseil génétique.
- Les découvertes fortuites peuvent conduire à des conflits éthiques lorsque le principe d'autonomie entre en tension avec les principes de bienfaisance ou de non-malfaisance¹⁷. Lorsque des découvertes fortuites étaient attendues et sont médicalement pertinentes, qu'elles nécessitent des examens diagnostiques urgents et une intervention médicale ou qu'elles sont associées à une possible mise en danger de tiers, les commissions d'éthique partent généralement du principe que les chercheurs ont l'obligation de les communiquer. Dans ce cas, il est légitime de conditionner la participation à un projet de recherche à la communication des découvertes fortuites¹⁸, que ce soit directement au sujet de recherche ou, le cas échéant, à son médecin de famille (défini comme critère d'inclusion). Les participants qui souhaitent faire valoir leur droit de ne pas savoir doivent alors être exclus du projet.
- Lorsque l'on peut s'attendre à des données génétiques secondaires dans le cadre d'un projet de recherche, par exemple, par le biais d'un séquençage du génome, l'évaluation et la communication des résultats « significatifs sur le plan médical » (altérations génétiques associées à un risque accru de cancer du sein ou du colon, p. ex.) sont généralement préconisées¹⁹. L'information préalable au consentement devrait mobiliser des exemples concrets et préciser quels résultats ne seront ni évalués ni communiqués.

¹⁶ Voir, p. ex. Wolf SM, Lawrenz FP, Nelson CA et al. Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *J Law Med Ethics* 2008 ; 36 : 219-248.

¹⁷ Schmücker R. Zufallsbefunde – was gebietet die Menschenwürde? Preprints and Working Papers of the Centre for Advanced Study in Bioethics 36. Westfälische Wilhelms-Universität Münster : 2012

¹⁸ Ogbuka C. Managing serious incidental findings in brain-imaging research: when consent for disclosure is declined. *J Cognition Neuroethics* 2014 ; 2 : 51-59

¹⁹ Cf. Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung (EURAT) Projektgruppe. Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Genomsequenzierung. Heidelberg : juin 2013. https://www.marsilius-kolleg.uni-heidelberg.de/md/einrichtungen/mk/presse/stellungnahme_heidelberger_praxis_der_ganzgenomsequenzierungl_2013-06-12.pdf. Consulté le 27.9.2018.

Lorsqu'il donne son consentement, le participant à un projet de recherche doit avoir explicitement la possibilité ne pas vouloir être informé des résultats, en particulier si cette communication est de nature à entraîner des contraintes psychosociales ou des restrictions d'accès à certaines assurances et d'exercice de certaines professions²⁰.

Les résultats dont la signification n'est pas claire, en particulier, les variants génétiques dont la pathogénicité est discutable, sont problématiques. La capacité même à faire valoir un droit à l'information dans ce cas est controversée²¹. Une solution utile peut consister à classer les résultats potentiels dans différentes catégories selon la pertinence d'une communication²² et de convenir avec les participants à un projet de recherche des catégories qui doivent ou non faire l'objet d'une information.

- De manière générale, il importe de ne pas promettre aux participants à un projet de recherche des informations qu'il n'est pas possible, pour des raisons organisationnelles, de fournir. Si des découvertes fortuites ne sont disponibles que longtemps après le prélèvement d'un échantillon, il peut être légitime de ne pas les communiquer. Ce point doit être traité en conséquence lors de la phase d'information préalable au consentement.

La présente prise de position s'appuie sur les travaux préparatoires de M. Peter Kleist, directeur de la Commission cantonale d'éthique de Zurich.

Les personnes ci-après ont également apporté une contribution précieuse sous forme de conseils et de compléments :

Prof. Anita Rauch

Directrice de l'Institut de génétique médicale, Université de Zurich

Prof. Andreas Luft, Prof. Sven Schippling, Prof. Dominik Straumann

Clinique de neurologie, Hôpital universitaire de Zurich

Prof. Effy Vayena

Directrice de l'Institut für Bioethik und Health Policy, EPF Zurich

²⁰ Rudnik-Schöneborn S, Langanke M, Erdmann P, Robiński J. Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. Ethik Med 2014 ; 26 : 105-119

²¹ Hofmann B. Incidental findings of uncertain significance: to know or not to know – that is not the question. BMC Medical Ethics 2016 ; 17:13

²² Voir, p. ex. Fisher E, Achilles S, Tönnies H, Schmidtke J. Konzepte zur Mitteilung genetischer Zusatzbefunde in der medizinischen Diagnostik und Forschung. Bundesgesundheitsblatt 2015 ; 58 : 166-173.