

(2007) 5:2 *GenEdit*, 1-10

LE CONSENTEMENT À LA RECHERCHE EN PHARMACOGÉNOMIQUE

Michael S. Phillips PhD¹, Yann Joly LLM², Tina Silverstein³, Denise Avard PhD⁴

Cet article analyse les pratiques éthiques et légales en matière de consentement éclairé dans le domaine de la recherche en pharmacogénomique. Les auteurs y examinent la manière dont les politiques internationales, régionales et nationales répondent aux nouveaux enjeux éthiques suscités par la pharmacogénomique. Ils concluent que le cadre éthique servant à guider les chercheurs dans ce domaine est encore en développement et nécessite un approfondissement pour répondre aux enjeux soulevés par cette importante discipline.

Les principes d'autonomie et d'intégrité de la personne sont, depuis longtemps, à la base du concept de consentement éclairé. Ces principes soutiennent l'importance d'obtenir un consentement libre et éclairé dans le contexte de la recherche médicale. Cependant, à l'ère de la génétique et de la génomique, plusieurs auteurs soulèvent l'importance d'entreprendre une mise à jour des exigences relatives à l'obtention d'un consentement éclairé afin de prendre en considération les nouveaux enjeux auxquels les chercheurs et les participants à la recherche sont confrontés.¹ Cette

actualisation nécessaire du processus permettant d'obtenir un consentement éclairé provient du fait que les recherches rendues possibles par le séquençage du génome humain impliquent souvent, en sus du participant, sa famille, sa communauté, voire même l'ensemble de la société. Selon certains éthiciens, un processus d'obtention du consentement qui tiendrait compte à la fois des enjeux sociaux et individuels de la participation d'un individu à la recherche², en facilitant l'utilisation d'échantillons biologiques, permettrait d'accélérer les progrès accomplis dans le traitement des maladies.

La pharmacogénomique, c'est-à-dire l'étude de la relation entre la génétique et la réponse pharmacologique, est un exemple de secteur où la recherche présente un potentiel important de retombées bénéfiques pour l'ensemble de la société. Elle doit donc, de ce fait, s'articuler autour d'une définition des

1. Directeur de la Pharmacogénomique, Génome Québec, Centre de pharmacogénomique Génome Québec & Institut de Cardiologie de Montréal, Université de Montréal.
2. Chef de projet, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal.
3. Assistante de recherche, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal.
4. Directrice de recherche, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal.

exigences relatives au consentement éclairé basée sur des valeurs communautaires. Par l'entremise d'une analyse comparative de documents nationaux, régionaux et internationaux, ce numéro du *GenEdit* tente de déterminer l'importance donnée, par les éthiciens et décideurs dans leur encadrement de la recherche en pharmacogénomique, aux valeurs communautaires telles la réciprocité, la solidarité, l'universalité et la citoyenneté. Sans vouloir développer un modèle spécifique de consentement, cet éditorial a pour objectif d'aborder certains enjeux relatifs au consentement éclairé qui émergent de ce champ de recherche novateur. Ce texte cherche spécifiquement à déterminer si les exigences relatives au consentement, dans le contexte particulier de la pharmacogénomique, tendent à diminuer pour favoriser la recherche ou si, pour répondre à une perception de risque accru, elles augmentent. Enfin, nous évaluerons si l'encadrement actuel est suffisant pour que les chercheurs œuvrant en pharmacogénomique puissent respecter leurs obligations éthiques eu égard au consentement éclairé.

La pharmacogénomique et le consentement: une étude comparative

La pharmacogénomique risque d'améliorer grandement tant le développement que l'utilisation des médicaments. Cependant, elle suscite, à l'instar de nombreux domaines de recherche médicale, d'importants questionnements éthiques. Ceci implique-t-il que la recherche en pharmacogénomique devrait avoir son propre encadrement éthique? Les défenseurs de la recherche le croient. Selon eux l'objet de la pharmacogénomique étant limité à l'étude de la réponse d'un individu à un médicament, aucune information potentiellement stigmatisante n'est générée par les données obtenues quant à la susceptibilité d'une maladie; par conséquent, la pharmacogénomique devrait être gouvernée par des règles moins contraignantes que celles régissant les recherches de susceptibilité génétique.³ Bien entendu, la validité de cet argument demeure controversée et, à ce jour, aucun consensus n'a été trouvé entre les principaux acteurs de la recherche en pharmacogénomique.⁴

Néanmoins, l'importance croissante de la pharmacogénomique dans la découverte de nouvelles molécules, pour les études cliniques ou pour le processus d'approbation des médicaments, amène à s'interroger sur la meilleure façon de gérer l'enjeu présenté par le consentement à la recherche en pharmacogénomique. Dans cette étude, nous tenterons de mettre à jour les différentes tendances qui se dégagent des documents directeurs publiés aux niveaux national, régional et international. La partie (A) décrira la méthodologie de l'étude; la partie (B) expliquera les résultats obtenus en référence à chacun des enjeux identifiés dans la méthodologie. Enfin, en guise de conclusion, nous isolerons les principales tendances relevées dans les lignes directrices et expliquerons à l'égard de quels enjeux un encadrement plus élaboré s'avère nécessaire pour assurer un développement éthique et efficace de la pharmacogénomique.

(A) Méthodologie

Utilisant la *Banque de texte normatifs internationale de HumGen*,⁵ *Medline*, *PubMed*, *Google*, *Google Scholar*, *Lexis Nexis* et le *Recueil international de Législation sanitaire de l'OMS*, nous avons identifié des lignes directrices et des recommandations de quatre organisations internationales,⁶ de trois organisations européennes régionales et de 16 pays.⁷ Étonnamment parmi ceux-ci, peu de documents (quatre documents internationaux,⁸ deux documents européens,⁹ et sept documents nationaux¹⁰) font référence explicitement ou implicitement à la pharmacogénomique. Grâce à ces documents, nous avons néanmoins analysé les tendances éthiques émergentes à partir de cinq enjeux propres au consentement dans le contexte pharmacogénomique, notamment : (i) la portée du consentement, (ii) la durée du consentement, (iii) la confidentialité et le codage des échantillons de recherche, (iv) le retour des résultats de recherche et (v) le consentement aux études additionnelles lors d'essais cliniques.

(B) Résultats

(i) La portée du consentement

La portée du consentement réfère à l'ampleur des recherches permises dans une étude

pharmacogénomique donnée. Alors que certaines lignes directrices reconnaissent la validité d'un consentement large obtenu à des fins de recherches indéterminées,¹¹ d'autres adoptent une approche plus restrictive, exigeant des explications claires et spécifiques à l'égard de recherches potentielles futures.¹² La majorité des textes adoptent une position mitoyenne visant le respect des droits des participants et la préservation de la liberté de recherche en évitant les clauses de consentement indument spécifiques.¹³ Selon l'*European Pharmaceutical Industry Association*, la portée du consentement devrait tendre vers «un équilibre entre la description de la recherche[...] sans diminuer la flexibilité nécessaire à des utilisations futures [notre traduction].»¹⁴ Le *US Consortium on Pharmacogenetics* soutient que «l'obtention d'un consentement visant un ensemble

d'études liées entre elles pour une certaine durée est une conduite raisonnable [notre traduction].»¹⁵ Au Royaume-Uni, l'usage illimité des échantillons anonymisés, ne permettant pas l'identification du donneur, est une autre solution proposée. Le *Nuffield Council on Bioethics* favorise cette approche, affirmant qu'il «est permis de requérir un consentement large lors de l'utilisation d'échantillons anonymes ou anonymisés [notre traduction].»¹⁶ Le rapport du *Nuffield Council* prévoit la validité du consentement à des usages futurs dans la mesure où ce consentement fait l'objet d'un formulaire de consentement distinct. Ainsi, on constate que malgré l'absence d'un consensus général sur la portée du consentement des solutions intermédiaires sont préconisées par la majorité des lignes directrices abordant cet enjeu.

TABLEAU 1

Document	Recommandation relative à la portée du consentement
International: Pharmacogenetics Working Group (2002): <i>Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research</i>	«Le but spécifique de l'étude devrait être clairement décrit et inclure tant les objectifs à court-terme que les applications potentielles futures » [notre traduction]
International: Conseil des organisations internationales des sciences médicales (2005) : <i>Pharmacogenomics: Towards improving treatment with medicines</i>	«En ce qui concerne les documents d'information relatif au consentement, il est recommandé que le "domaine d'utilisation" soit bien décrit mais qu'une utilisation étendue appropriée soit permise » [notre traduction]
Europe: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2006): <i>Key Messages Surrounding Pharmacogenetics</i>	«Le processus de consentement doit établir un équilibre raisonnable en donnant une description suffisamment détaillée des buts et méthodes de la recherche sans pour autant devenir exagérément restrictif et limiter la flexibilité nécessaire à l'utilisation future des échantillons permise par l'évolution des techniques et connaissances scientifiques » [notre traduction]
Belgique: Comité consultatif de Bioéthique de Belgique (2003): <i>Avis (No. 26) du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux</i>	«Situation 3. Une analyse génétique initiale est décrite dans le protocole, mais une conservation prolongée de l'échantillon est prévue, sous une forme anonymisée ou non, pour utiliser ultérieurement celui-ci dans un but non spécifié. L'intention d'utiliser l'échantillon à long terme et les limites de cet usage doivent figurer dans le protocole»
Italie: A collaboration of research groups (2002): <i>Italian Proposed Guidelines for the Evaluation of Pharmacogenetic Research</i>	«La collecte d'échantillons biologiques sans but précis ou pour une utilisation future indéterminée doit être prohibée.» Cependant, le patient peut autoriser l'utilisation de ses échantillons dans une étude liée au même domaine de recherche dans la mesure où ceux-ci sont anonymisés. Si l'échantillon est identifiable, un nouveau consentement est requis » [notre traduction]
Royaume-Uni: Nuffield Council on Bioethics (2003): <i>Pharmacogenetics: Ethical Issues</i>	«Il est permis de requérir un consentement large pour l'utilisation d'échantillons qui sont anonymes ou anonymisés. Lorsque les échantillons[...] sont codés ou identifiés, un consentement large [...] peut être autorisé, mais il devrait être obtenu séparément du consentement initial» [notre traduction]
Irlande: Irish Medicines Board (2006): <i>IMB Guidelines for Pharmacogenetic Research</i>	«Le document relatif au consentement devrait inclure «les différentes options quant à l'utilisation future, dans d'autres recherches, des données obtenues» [notre traduction]
États-Unis: Consortium on Pharmacogenetics (2002): <i>Pharmacogenetics: Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice</i>	«Dans la plupart des cas, l'obtention d'un consentement visant un ensemble d'études liées entre elles pour un certain temps est une conduite raisonnable» [notre traduction]

(ii) Durée du consentement

La durée du consentement réfère à la période de temps pendant laquelle les échantillons et données peuvent être conservés, tant pour la recherche initiale que future. À ce jour, seulement quatre documents identifiés abordent cette question en lien avec la recherche en pharmacogénomique. Évidemment, un aussi petit nombre de lignes directrices nous empêche de conclure à un consensus; on note néanmoins que les textes établissent tous que la période de temps pendant laquelle les échantillons peuvent être

conservés et étudiés doit être énoncée dans le document relatif au consentement remis aux participants. Aucune des lignes directrices n'indiquent cependant la période jugée appropriée pour la conservation des échantillons. Par exemple, la recommandation du Conseil des Organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) est très vague, suggérant que «la durée de conservation des échantillons peut correspondre à la durée de l'étude ou se poursuivre pendant plusieurs années [notre traduction]».¹⁷

TABLEAU 2

Document	Recommandation relative à la durée du consentement
International: Pharmacogenetics Working Group (2002): <i>Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research</i>	«La date d'échéance pour la destruction des échantillons doit être incluse dans le formulaire de consentement, cependant, aucune durée de conservation spécifique n'est prévue» [notre traduction]
International: Conseil des organisations internationales des sciences médicales (2005): <i>Pharmacogenomics: Towards improving treatment with medicines</i>	«La durée de conservation des échantillons peut correspondre à la durée de l'étude ou se poursuivre pendant plusieurs années» [notre traduction]
Belgique: Comité consultatif de Bioéthique de Belgique (2003) : <i>Avis (No. 26) du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux</i>	«Le protocole doit définir les périodes durant lesquelles l'échantillon sera conservé soit sous une forme identifiable, soit après codification et/ou anonymisation»
Irlande: Irish Medicines Board (2006): <i>IMB Guidelines for Pharmacogenetic Research</i>	Le protocole de consentement doit définir «ce qui advient des échantillons une fois la recherche terminée; s'ils sont ou non détruits, et s'ils ne le sont pas, qui les conserve et pour combien de temps» [notre traduction]

(iii) Confidentialité et codage des échantillons de recherche

La protection de la confidentialité et son corollaire, la protection des renseignements personnels et des échantillons génétiques, sont des considérations primordiales pour la recherche en pharmacogénomique.¹⁸ Une avancée majeure dans l'harmonisation des approches de protection de la confidentialité a eu lieu lorsqu'en 2002, le *Pharmacogenetics Working Group*¹⁹ et le *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*²⁰ se sont entendus sur la terminologie à utiliser pour décrire la conservation des échantillons. En 2006, cette terminologie était également adoptée par le *International Conference on Harmonization*.²¹ En a découlé une standardisation dans le codage et la manipulation des échantillons, répondant de ce fait aux préoccupations relevées dans

plusieurs lignes directrices relative à la pharmacogénomique.

À l'égard de la confidentialité et du codage des échantillons, de nombreux énoncés de principes encouragent une certaine flexibilité quant au niveau de protection applicable à la conservation des échantillons biologiques. Il est souvent soutenu que le niveau de protection approprié doit être déterminé de façon casuistique. Les facteurs influant le niveau de codage sont : la nature de la recherche, l'utilisation projetée des échantillons, la durée de conservation des échantillons, leurs utilisations secondaires, le contexte juridique, les préoccupations spécifiques des chercheurs, des comités et des subventionnaires et, enfin, l'adoption du plus important niveau de protection de la vie privée compatible avec les objectifs de la recherche.²²

Tant l'utilisation d'échantillons identifiés que d'échantillons anonymes est déconseillée. En général, on considère que les échantillons identifiés n'offrent pas de garanties suffisantes de protection de la vie privée aux participants à la recherche. Quant aux échantillons anonymes, leur utilisation pose de nombreuses difficultés, notamment d'ordre éthique, en raison de l'impossibilité de recontacter les participants à la recherche et de leur divulguer des résultats potentiellement pertinents pour leur santé. Se posent aussi des questions d'ordre méthodologique

puisque'il est impossible de vérifier et de valider les résultats d'une étude, obtenus à partir d'échantillons anonymisés et des questions d'ordre technique, étant donné que l'utilité des échantillons anonymisés est limitée aux stades exploratoires de la recherche. Dans la majorité des cas, les échantillons peuvent être codés, double-codés ou anonymisés, dans la mesure où le niveau de protection choisi est justifié et que les participants en soient informés lors du processus de consentement.

TABLEAU 3

Document	Recommandation relative à la confidentialité et au codage
International: Pharmacogenetics Working Group (2006): <i>Returning Genetic Research Results to Individuals: Points to Consider</i>	L'anonymisation des échantillons n'est pas recommandée pour des raisons à la fois éthiques (les participants ne peuvent ni se retirer de l'étude ni en obtenir des résultats) et méthodologiques (les résultats ne peuvent être vérifiés) [notre traduction]
International: Pharmacogenetics Working Group (2002): <i>Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research</i>	Le niveau de codage dépend de l'étude et doit être inclus dans le processus de consentement [notre traduction]
International: Conseil des organisations internationales des sciences médicales (2005): <i>Pharmacogenomics: Towards improving treatment with medicines</i>	«Le document d'information relatif au consentement devrait décrire les modes d'accès et de conservation des échantillons, de même que les restrictions applicables et les exigences légales» [notre traduction]
Europe: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2006): <i>Key Messages Surrounding Pharmacogenetics</i>	Le choix de la méthode de codage des échantillons dépend de cinq facteurs : 1) la nature de la recherche, 2) l'utilisation projetée des données, 3) les contraintes légales et normatives, 4) la position du comité d'éthique à la recherche (CER), et 5) les besoins des chercheurs et subventionnaires de l'étude [notre traduction]
Belgique: Comité consultatif de Bioéthique de Belgique (2003) : <i>Avis (No. 26) du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux</i>	Il est souhaitable que l'anonymisation des données ne se fasse qu'au moment où il n'est plus nécessaire de valider les données
Italie: A collaboration of research groups (2002): <i>Italian Proposed Guidelines for the Evaluation of Pharmacogenetic Research</i>	«Le niveau d'anonymisation des échantillons et données... doit être décrit et justifié. Chaque niveau d'anonymat a des avantages et des inconvénients et l'évaluation de l'approche préférable doit se faire de façon casuistique» [notre traduction]
Royaume-Uni: Nuffield Council on Bioethics (2003): <i>Pharmacogenetics: Ethical Issues</i>	«Nous considérons que, pour la protection de la vie privée des participants, le niveau le plus élevée d'anonymat compatible avec l'atteinte des buts de la recherche doit être appliqué aux échantillons» [notre traduction]
Irlande: Irish Medicines Board (2006): <i>IMB Guidelines for Pharmacogenetic Research</i>	Le formulaire de consentement doit définir «le niveau d'anonymat des échantillons et données » [notre traduction]
États-Unis: Consortium on Pharmacogenetics (2002): <i>Pharmacogenetics: Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice</i>	Le codage, simple ou double, des échantillons est préférable à l'utilisation d'échantillons identifiés ou anonymisés. Le double-codage protège mieux la confidentialité, mais est plus dispendieux, il faut donc évaluer les risques encourus par le participant en cas de divulgation de l'information [notre traduction]

(iv) Retour des résultats de recherche

Plusieurs textes recommandent que les participants aient systématiquement accès aux résultats généraux de la recherche et qu'ils n'aient accès aux résultats individuels les concernant que dans la mesure où ceux-ci contiennent de l'information scientifiquement

valide et cliniquement pertinente. Toutefois, quelques textes exposent plutôt que les participants à la recherche, individuellement, sont titulaires d'un "droit de savoir" et qu'ils devraient, conséquemment, se voir systématiquement offrir le choix d'obtenir les résultats individuels qui les concernent, sans égard à l'utilité ou à la validité de tels

résultats.²² Malgré ces divergences, la position majoritaire est à l'effet que les participants doivent être informés, lors du processus de consentement, du fait que les résultats leur seront ou non accessibles.

Parmi les lignes directrices analysées, plusieurs suggèrent que la possibilité d'un retour des résultats individuels n'est pas applicable à la recherche en pharmacogénomique. Cette proposition, basée sur l'idée selon laquelle il est improbable que des résultats cliniquement pertinents soient générés dans la phase exploratoire actuelle de la pharmacogénomique, a pu être fondée par le

passé. Aujourd'hui, plusieurs études en cours risquent, au contraire, de pouvoir générer des données cliniques. D'ailleurs, la probabilité augmentera avec le temps que les études pharmacogénomiques produisent des données valides et pertinentes. Les décideurs doivent donc non seulement abandonner l'idée selon laquelle la recherche pharmacogénomique demeurera exploratoire, mais également adopter la prémisse selon laquelle de l'information utile pourrait en découler. En somme, il est impératif d'élaborer un cadre approprié pour déterminer le moment où les participants pourraient avoir accès à leurs résultats individuels et la manière de leurs communiquer.

TABLEAU 4

Document	Recommandation relative au retour des résultats
International: Pharmacogenetics Working Group (2006): <i>Returning Genetic Research Results to Individuals: Points to Consider</i>	«Dans la mesure où la recherche est exploratoire, il est raisonnable d'établir qu'aucun résultat ne fera l'objet d'un retour actif aux participants. La réponse aux demandes d'accès pourra d'abord être la divulgation des résultats généraux de l'étude, puis de la divulgation de résultats individuels tel que prescrit par la loi» [notre traduction]
International: Pharmacogenetics Working Group (2002): <i>Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research</i>	«Il est important de décrire les différents résultats pharmacogénomiques attendus de l'étude et d'expliquer aux participants les attentes réalistes qu'ils peuvent développer face à de tels résultats et les implications pour leur santé. Dans plusieurs études pharmacogénomiques, les résultats sont obtenus à partir d'un ensemble de données, comme lors d'une analyse populationnelle; l'interprétation des résultats obtenus peut être applicable aux populations étudiées sans pour autant être individuellement applicable aux participants» [notre traduction]
International: Conseil des organisations internationales des sciences médicales (2005): <i>Pharmacogenomics: Towards improving treatment with medicines</i>	«Étant donné que la pharmacogénomique n'en est qu'à ses débuts, la recherche pharmacogénétique ne donnera lieu qu'occasionnellement à de l'information précise, valide et utile» [notre traduction]
Europe: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2006): <i>Key Messages Surrounding Pharmacogenetics</i>	Bien que cela soit improbable à ce stade-ci de la recherche en pharmacogénomique, si de l'information individuelle utile est obtenue dans le cadre de l'étude, les participants devraient avoir l'opportunité de l'obtenir [notre traduction]
Belgique: Comité consultatif de Bioéthique de Belgique (2003) : <i>Avis (No. 26) du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux</i>	«Le protocole doit également préciser dans quelle mesure le sujet sera informé des résultats de l'étude, s'il aura accès à ses données personnelles ou s'il recevra des conclusions générales»
Italie: A collaboration of research groups (2002): <i>Italian Proposed Guidelines for the Evaluation of Pharmacogenetic Research</i>	«Une fois la nature préliminaire et l'absence d'utilité clinique des résultats expliquées, chaque participant a le droit de requérir et le droit d'avoir accès à l'ensemble des informations dérivées de ses données génétiques... Le degré et le mode d'accès des participants à leurs données génétiques... doivent être décrits» [notre traduction]
Royaume-Uni: Nuffield Council on Bioethics (2003): <i>Pharmacogenetics: Ethical Issues</i>	«Bien que nous soyons sensibles à l'argument selon lequel les participants devraient pouvoir obtenir de l'information utile et validée à propos de leur traitement médical, nous considérons que l'obtention de pareille information dans le cadre de recherches en pharmacogénomique sera exceptionnelle» [notre traduction]
Irlande: Irish Medicines Board (2006): <i>IMB Guidelines for Pharmacogenetic Research</i>	Le participant devrait avoir l'opportunité «d'être informé de tout résultat futur obtenus grâce à ses échantillons» [notre traduction]
États-Unis: Consortium on Pharmacogenetics (2002): <i>Pharmacogenetics: Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice</i>	«L'obligation du chercheur de divulguer l'information potentiellement profitable au sujet ayant exercé ce choix ne s'applique qu'aux informations fiables» [notre traduction]

(v) Consentement aux études additionnelles lors d'essais cliniques

Les études pharmacogénomiques additionnelles sont des études menées parallèlement aux essais cliniques, auxquelles il n'est habituellement pas nécessaire de s'engager pour participer à l'étude clinique principale. Ces études additionnelles peuvent être divisées en deux catégories. D'une part, certaines d'entre elles visent l'étude de variants génétiques spécifiques dont on présume l'influence sur la réponse aux médicaments étudiés dans l'essai clinique principal. L'information génétique nécessaire à l'étude des variants est liée à l'histoire personnelle et médicale de l'individu : l'échantillon est donc identifiable ou codé. Par ailleurs, d'autres études additionnelles cherchent plutôt à conserver les échantillons obtenus lors d'un essai clinique, pour une période généralement longue, parfois illimitée, afin de les utiliser dans des recherches futures dont l'objet reste encore indéterminé. Dans ces deux contextes, la question de la gestion des formulaires de consentement se pose : un seul formulaire de consentement suffit-il pour satisfaire aux exigences tant de l'essai clinique que de l'étude pharmacogénomique y étant attachée?

Comme le démontre le Tableau 5, la majorité des lignes directrices recommandent l'utilisation d'un formulaire de consentement

distinct pour la portion pharmacogénomique d'un essai clinique. L'objectif d'obtenir un consentement distinct est de mettre en relief que les participants sont libres de participer ou non aux études additionnelles et que leur refus, le cas échéant, n'a pas d'impact sur leur participation à l'étude principale. Selon le CIOMS, bien que cette façon de faire soit la norme en raison de la nouveauté que représente la pharmacogénomique, cette obligation disparaîtra vraisemblablement une fois que l'intégration de la pharmacogénomique au processus de développement et d'approbation de nouveaux médicaments sera bien établie.²³ Alors que Santé Canada suggère l'utilisation d'un formulaire de consentement distinct pour les études additionnelles à l'étude principale, l'organisme prévoit également une exception spécifique dans le cas où l'intégration de la pharmacogénomique à l'étude principale fait en sorte que d'y participer devient «une condition d'inclusion à l'essai clinique».²⁴ Par exemple, ce sera vraisemblablement le cas lorsque le génotypage, facilitant la sélection des participants en fonction de critères de sécurité, sera utilisé comme critère d'inclusion. Il sera intéressant d'observer la progression des lignes directrices à mesure que la pharmacogénomique évoluera et de constater si l'exigence d'obtenir un consentement distinct pour la conservation d'échantillons durant une période illimitée et à des fins indéterminés se maintiendra.

TABLEAU 5

Document	Recommandation relative au consentement additionnel
International: Pharmacogenetics Working Group (2002): <i>Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research</i>	Un formulaire de consentement distinct expliquant la composante pharmacogénomique de l'étude doit être utilisé à moins que l'étude n'exige à la fois la participation à l'essai clinique et à la composante pharmacogénomique [notre traduction].
International: Conseil des organisations internationales des sciences médicales (2005): <i>Pharmacogenomics: Towards improving treatment with medicines</i>	«Le consentement éclairé distinct est pratiquement devenu la norme... Cependant, avec le développement de ce domaine, davantage d'études incluront le génotype comme partie intégrante à la détermination du profil pharmacologique et/ou comme critère d'inclusion, déplaçant de ce fait la norme vers un formulaire de consentement unique» [notre traduction]

Italie: A collaboration of research groups (2002): <i>Italian Proposed Guidelines for the Evaluation of Pharmacogenetic Research</i>	«Il serait préférable que le participant soumette un consentement pour l'étude clinique et un second consentement pour l'étude génétique. Ceci permet au participant de participer à l'étude clinique sans participer à l'étude pharmacogénomique» [notre traduction]
Royaume-Uni: Nuffield Council on Bioethics (2003): <i>Pharmacogenetics: Ethical Issues</i>	Un consentement large «devrait être obtenu séparément du consentement à l'étude principale. Ce consentement distinct peut être obtenu lors du prélèvement des échantillons ou à une date ultérieure» [notre traduction]
Irlande : Irish Medicines Board (2006): <i>IMB Guidelines for Pharmacogenetic Research</i>	«Il est préférable que le participant émette un consentement pour l'essai clinique et un autre consentement pour l'étude génétique. Ceci permet au participant d'évaluer chaque composante de l'étude et lui permet de participer à l'essai clinique sans pour autant participer au volet pharmacogénétique» [notre traduction]
Canada : Santé Canada (2007) : <i>Ligne directrice : Présentation de l'information pharmacogénomique</i>	«Lorsque les promoteurs d'essais cliniques ont l'intention de prélever des échantillons pour des tests exploratoires en pharmacogénomique à l'extérieur du cadre d'un essai clinique principal, ils doivent obtenir un consentement éclairé, distinct de celui utilisé pour l'essai clinique principal.» Cependant, un consentement distinct n'est pas nécessaire lorsque les tests pharmacogénomiques sont réalisés dans le cadre d'un essai clinique principal et deviennent, par conséquent, «une condition de participation à l'essai clinique»
Belgique: Comité consultatif de Bioéthique de Belgique (2003) : <i>Avis (No. 26) du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux</i>	«Le consentement explicite du patient doit être obtenu pour le volet pharmacogénétique indépendamment de son accord à participer au protocole primaire»

Conclusion

Cette analyse comparative des exigences pour l'obtention d'un consentement éclairé dans le cadre de la recherche en pharmacogénomique soulève plusieurs enjeux associés à ce secteur, notamment : la portée du consentement, la durée du consentement, la confidentialité et le codage des échantillons de recherche, le retour des résultats et le consentement aux études additionnelles lors d'essais cliniques.

Bien que cette analyse du consentement éclairé s'inscrive dans le contexte précis de la recherche en pharmacogénomique, elle est aussi influencée par les exigences relatives au consentement éclairé dans la recherche générale en génomique. Cette analyse démontre d'ailleurs que peu de recommandations et de lignes directrices abordent spécifiquement la question des exigences relatives au consentement éclairé dans le cadre précis de la recherche en pharmacogénomique. Parmi les textes qui en parlent, rares sont ceux qui traitent adéquatement des avancées technologiques. Or, ces avancées permettent aujourd'hui le génotypage, à faible coût, de millions de polymorphisme d'un nucléotide simple.²⁵ Avec

l'expertise, l'équipement et les efforts nécessaires, l'information qui émanera de ces avancées aura un caractère unique, mais sera toujours théoriquement identifiable.²⁷

Comme cette analyse le démontre, il n'y a pas de consensus sur les exigences relatives au consentement éclairé dans la recherche en pharmacogénomique. En ce qui concerne la portée du consentement, les lignes directrices proposent une variété de solution cherchant à équilibrer les droits des participants à la recherche et l'importance de favoriser l'essor de la recherche. Quant à la durée du consentement, le sujet est rarement abordé dans les lignes directrices.²⁶ Les seules recommandations à cet effet concerne l'obligation de mentionner la période de temps prévue pour l'utilisation et la conservation des échantillons au formulaire de consentement.²⁷ Relativement à la confidentialité, on constate une friction entre deux objectifs valables : la volonté de protéger les renseignements personnels fournis par les participants et celle de favoriser la conduite de recherches propres à mener à un transfert de connaissance, ces recherches étant facilitées par le maintien d'un lien entre l'information phénotypique nécessaire et le participant. Peu de directives existent à ce sujet, notamment parce que la

conciliation de ces deux objectifs doit se faire selon une approche casuistique.²⁸ Eu égard au retour des résultats individuels, on reconnaît aux participants le droit de savoir (ou de ne pas savoir), particulièrement lorsque ces résultats individuels sont cliniquement pertinents. Il semble y avoir un consensus à l'effet que le retour des résultats individuels au stade de la recherche exploratoire est prématuré en raison de l'absence de validité scientifique et d'utilité clinique de ces résultats. Cependant, cette situation évoluera au rythme des progrès de la recherche; l'enjeu du retour des résultats individuels devra donc être réévalué dans un proche avenir. Finalement, en ce qui a trait aux études additionnelles, les chercheurs doivent obtenir un consentement éclairé distinct pour les études qui ne sont pas partie prenante à l'essai clinique principal. Cette exigence risque toutefois d'être abandonnée lorsque l'intégration de la pharmacogénomique au processus d'approbation des médicaments sera plus avancée.²⁹

En résumé, la recherche en pharmacogénomique suscite un nombre important de défis éthiques pour la définition des exigences du consentement éclairé. Cette analyse indique que, pour favoriser l'accueil de la pharmacogénomique par les décideurs et le public, de plus amples lignes directrices répondant à ces considérations éthiques sont nécessaires. Il est de plus en plus difficile pour les chercheurs en génomiques de se frayer un chemin à travers les recommandations génériques pour la recherche en génétique dont l'application à la pharmacogénomique risque fort d'être inappropriée, l'insuffisance de normes spécifiques propres à ce domaine et, au surplus, le besoin de réviser ces normes afin de les adapter à une réalité scientifique en constante évolution. Davantage d'études, de discussions, de recommandations et de lignes directrices sont maintenant nécessaires pour permettre à la recherche en pharmacogénomique d'évoluer tant efficacement qu'harmonieusement au plan éthique.

¹ Knoppers BM, Chadwick R, “Human Genetic Research: Emerging Trends in Ethics” (2005) 6 *Nature Reviews: Genetics* 75.

² Chadwick R, Berg K, “Solidarity and equity: new ethical frameworks for genetic databases” (2001) 2 *Nature Reviews: Genetics* 318; Beskow LM, Burke W, Merz JF, et al., “Information Based Research for Population-Based Research Involving Pharmacogenomics” (2001) *JAMA* 286:18 2316; Réseau de médecine génétique appliquée, *Énoncé des principes sur la conduite éthique de la recherche en génétique humaine concernant des populations* (Montréal: Réseau de médecine génétique appliquée, 2003).

³ Sass HM, “Bioethical Issues in Genetic Screening and Patient Information” (2004) 12:1 *J Med Ethics, Law and History* 1; Middleton L, Freeman A, Brewster S, et al., “From Gene-Specific Tests to Pharmacogenetics” (2000) 3 *Community Genet* 198.

⁴ Netzer C, Biller-Andorno N, “Pharmacogenetic Testing, Informed Consent and the Problem of Secondary Information” (2004) 18:4 *Bioethics* 349.

⁵ Une banque de données contenant plus de 3000 textes normatifs portant sur les enjeux éthiques, juridiques et sociaux de la génétique humaine: <http://www.humgen.umontreal.ca/int/>.

⁶ Conseil des organisations internationales des sciences médicales, HUGO (Human Genome Organization), Organisation mondiale de la santé, UNESCO.

⁷ Afrique du Sud, Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Corée du Sud, États-Unis, Inde, Irlande, Israël, Italie, Japon, Nouvelle-Zélande, Singapour, Suède, Royaume-Uni.

⁸ *Pharmacogenetics Working Group*, Conseil des organisations internationales des sciences médicales, HUGO (Human Genome Organization).

⁹ Commission européenne, *European Federation of Pharmaceutical Companies*.

¹⁰ Allemagne, Belgique, Canada, États-Unis, Irlande, Italie, Royaume-Uni.

¹¹ Comité consultatif de Bioéthique de Belgique, *Avis (No. 26) du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux* (Bruxelles: Comité consultatif de Bioéthique, 2003).

¹² Alberti MP, Barale R, Brignoli O, et al., *Italian Proposed Guidelines for the Evaluation of Pharmacogenetic Research* (Verona: Italian Society of Hospital Pharmacists, 2002); Study Commission on Law and Ethics in Modern Medicine, *Final Report for the German Bundestag* (Berlin: German Bundestag, 2002); Irish Medicines Board, *IMB Guidelines for Pharmacogenetic Research* (Dublin: Irish Medicines Board, 2006).

¹³ Voir tableau 1.

¹⁴ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), *Key Messages Surrounding Pharmacogenetics* (Brussels: EFPIA, 2006).

¹⁵ Consortium on Pharmacogenetics, *Pharmacogenetics: Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice* (Minneapolis: Consortium on Pharmacogenetics, 2002).

¹⁶ Nuffield Council on Bioethics, *Pharmacogenetics Ethical Issues* (London: Nuffield Council on Bioethics, 2003).

¹⁷ Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), *Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines* (Genève: CIOMS, 2005).

¹⁸ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), *Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics* (London: EMA, 2002), entrée en vigueur en juin 2003.

¹⁹ Pharmacogenetics Working Group, “Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research” (2002) 2:5 *Pharmacogenetics Journal* 284.

²⁰ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), *Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics*, (London: EMA, 2002), entrée en vigueur en juin 2003.

²¹ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Final Concept Paper E15: Terminology in Pharmacogenomics* (Geneva: ICH, 2006), disponible en ligne: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3099.pdf>.

²² Joly Y, Knoppers BM, Nguyen, M-T “Stored Tissue Samples: Through the Confidentiality Maze” (2005) 5 *Pharmacogenomics Journal* 3.

²³ Voir tableau 4.

²⁴ Santé Canada, *Ligne directrice: Présentation de l'information pharmacogénomique* (Ottawa: Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2007); Voir tableau 4.

²⁵ Ragoussis J, “Genotyping technologies for all” (2006) 3:2 *Drug Discovery Today* 115.

²⁶ Voir tableau 1.

²⁷ Voir tableau 2.

²⁸ Voir tableau 3.

²⁹ Voir tableau 5.