

Comité Consultatif de Bioéthique

Avis n° 26 du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux

*Demande d'avis en date du 25 février 2003,
du Dr F. Demeulemeester, Président du comité d'éthique de l'hôpital psychiatrique Sint-Camillus à Sint-Denijs-Westrem ;*

*Demande d'avis en date du 11 juin 2003,
du Prof. P. Hermans, Président du comité d'éthique de l'hôpital Saint-Pierre à Bruxelles ;*

*Demande d'avis en date du 25 juin 2003,
du Dr J. Boland, Président du comité d'éthique du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège.*

Saisine du Comité

Le Bureau du Comité Consultatif de Bioéthique a reçu successivement plusieurs courriers émanant de Présidents de comités d'éthique ayant trait à l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans des essais cliniques de médicaments à usage humain.

1. Le 25 février 2003 le Dr F. Demeulemeester, Président du comité d'éthique de l'hôpital psychiatrique Sint-Camillus à Sint-Denijs-Westrem, nous signale que son comité a émis un avis négatif concernant une étude de la réponse à un neuroleptique chez des patients souffrant de schizophrénie et nous demande notre avis. Un échantillon d'ADN était requis pour analyser dans un premier temps s'il existait des facteurs identifiables modulant la réponse au médicament testé. Cet échantillon devait être conservé par la firme pour étudier ultérieurement d'autres facteurs héréditaires qui pourraient être associés à la schizophrénie.
2. Une lettre circulaire du 15 avril 2003 a été adressée aux présidents des comités d'éthique locaux de la part de la firme GlaxoSmithKline (GSK) concernant les études de pharmacogénétique que la firme compte réaliser (Annexe 1). Deux présidents de comités d'éthique locaux nous ont transmis ce courrier en y joignant une demande d'avis :
 - a) Le Prof. P. Hermans, Président du comité d'éthique de l'hôpital Saint-Pierre à Bruxelles, dans une lettre datée du 11 juin 2003;
 - b) Le Dr J. Boland, Président du comité d'éthique du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège, dans une lettre datée du 25 juin 2003.

La lettre circulaire de GSK fait état de l'intérêt de la pharmacogénétique pour prédire la réponse à un médicament en terme de sécurité, de tolérance et d'efficacité. Dès lors, la société GSK a pris la décision d'incorporer depuis le mois de janvier 2003 un volet pharmacogénétique, à savoir la collecte d'échantillons de sang, dans **toutes** ses études phase I et II et dans certaines de ses études de phase III¹ : « *Cette collecte de sang se fera donc SYSTÉMATIQUEMENT, qu'une hypothèse de variation individuelle pouvant être la cause d'une réponse inattendue, inexpliquée, ait été émise a priori ou non. La participation d'un centre au volet pharmacogénétique sera donc obligatoire si celui-ci souhaite participer à une étude clinique de phase I ou II et à certaines études de phase III* » .

La circulaire signale par ailleurs que des experts indépendants en matière d'éthique ont été consultés, et que chaque patient sera libre de refuser de participer au volet pharmacogénétique de l'étude.

Le Président du Comité Consultatif de Bioéthique a adressé le 19 juin 2003 une lettre à tous les Présidents des comités d'éthique locaux dans laquelle il annonce que, suite à ces courriers, le Comité Consultatif rédigera un avis sur la problématique de la recherche en pharmacogénétique dans le cadre des essais cliniques de médicaments à usage humain. La

¹ Les termes « études cliniques de phase I, II et III » caractérisent différentes phases du développement d'un nouveau médicament ; phase I : administration du médicament chez un petit nombre de personnes, d'habitude des volontaires sains ; phase II : administration chez un petit nombre de patients atteints par l'affection concernée ; phase III : administration chez un grand nombre de ces patients.

préparation de l'avis a été confiée aux commissions restreintes 2000/2bis (Application de la génétique à des fins médicales) et 97/8bis (Recherche clinique).

A. Pharmacogénétique : définitions et terminologie

La recherche en pharmacogénétique repose sur l'observation fréquemment répétée que tous les patients exposés à un médicament n'y répondent pas de la même manière, et que ces différences peuvent être, du moins en partie, d'origine génétique. Les différences peuvent affecter soit la pharmacocinétique du médicament et dès lors ses concentrations dans l'organisme, soit la sensibilité des organes cibles, modifiant ainsi soit la réponse thérapeutique, soit encore l'incidence et la sévérité des effets secondaires.

Dans ce domaine de recherche récent, il est important de définir les termes utilisés. Dans la littérature, il n'y a pas de consensus à propos de la signification des termes pharmacogénétique et pharmacogénomique. Ceux-ci sont fréquemment employés de manière interchangeable. Cependant l'« European Agency for the Evaluation of Medicinal Products » (EMA)², ainsi que certaines revues anglo-saxonnes³ définissent ces termes comme suit :

- La « pharmacogénétique » correspond à l'étude des variations interindividuelles de séquences d'ADN en relation avec la réponse au médicament.
- La « pharmacogénomique » correspond à l'étude de la variabilité de l'expression des gènes individuels en relation avec la réponse au médicament aux niveaux cellulaire ou tissulaire, tant au niveau individuel qu'à celui d'une population. Le terme peut être appliqué d'une manière très large à la conception d'un médicament, à sa découverte et à son développement clinique.

Dans la circulaire envoyée par la firme GSK, le terme « pharmacogénétique » correspond probablement aux deux aspects de la recherche concernant les relations entre génétique et médicament. C'est dans ce sens très général que le terme sera utilisé dans cet avis.

Le Comité Consultatif de Bioéthique est conscient de l'intérêt majeur du développement de la pharmacogénétique. Par une analyse génétique durant les essais cliniques réalisés lors de la phase de développement d'un nouveau médicament, il deviendrait possible d'identifier les patients susceptibles de présenter l'effet souhaité (*responders*) et de les distinguer de ceux qui ont moins de chance de présenter la réponse attendue (*non responders*). De la même manière, il devrait être possible d'identifier les sujets particulièrement susceptibles de présenter des effets secondaires (*adverse responders*). A terme, la pharmacogénétique devrait permettre une prescription thérapeutique individualisée. Actuellement, cependant, son application reste du domaine de la recherche et est limitée à quelques centres de référence. Une utilisation plus large dans l'avenir ne semble pas poser de difficulté majeure sur le plan technologique, mais soulève de multiples questions sur le plan éthique, social et légal.

La manière dont les échantillons sont prélevés, conservés et identifiés en vue d'une étude pharmacogénétique a une importance considérable sur le questionnement éthique et sur les

² "Position paper on terminology in pharmacogenetics" (EMA/CPMP/3070/01)

³ GOLDSTEIN D.B. "Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic", N.Eng. J. Med. (editorial), vol. 348, pp. 553-556 (2003);

EVANS W.E. and HOWARD L.M. "Pharmacogenomics – Drug disposition, drug targets, and side effects", N. Eng. J. Med. (editorial), vol. 348, pp. 538-549 (2003).

obligations de l'investigateur et du promoteur. L'investigateur, le promoteur, les autorités et les comités d'éthique doivent avoir la même compréhension des termes utilisés.

Le terme **anonyme** signifie qu'il est impossible d'établir un lien entre l'échantillon et l'identité du donneur et ce, dès le stade initial de l'expérimentation. Il n'est toutefois pas exclu que des caractéristiques individuelles ou cliniques demeurent attachées à l'échantillon tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le lieu de prélèvement, la nature de l'affection, ...

Le terme **anonymiser** s'applique à une rupture ultérieure du lien entre l'identité du donneur et l'échantillon, et implique que pendant une partie de l'expérimentation l'échantillon soit identifiable. Les procédures d'anonymisation ont évidemment pour conséquence que si, après anonymisation, une observation importante pour le sujet est faite, il devient impossible de restaurer le lien entre l'échantillon et lui et, dès lors, de le faire profiter à titre individuel de la découverte.

Le terme **codé** signifie que l'échantillon n'est plus identifié par référence au donneur, mais uniquement par le biais de listes codées. Il reste cependant possible de rétablir un lien avec l'identité du donneur par l'usage de ces listes de codification. Dans ce cas, il est primordial de connaître le gardien de ces listes, de savoir qui dispose de l'accès aux codes, et dans quelles conditions on peut rétablir le lien entre l'échantillon et le donneur. Des échantillons codés peuvent évidemment être anonymisés à un moment donné par destruction des listes de codification.

Il est recommandé que la codification soit basée sur des nombres ou des lettres attribués de manière aléatoire en évitant tout système qui permettrait l'identification aisée du patient, par exemple l'usage du numéro du centre. En effet, si ce centre n'a enrôlé qu'un nombre réduit de sujets, il peut être possible d'établir aisément le lien entre ceux-ci et leurs données.

Même après anonymisation ou codification, en raison des données qui restent liées aux échantillons, il peut s'avérer que ceux-ci soient associés à des populations spécifiques quant à leurs origines ethniques ou géographiques, leurs niveaux socio-économiques, voire leurs habitudes de vie. D'où l'importance de connaître avec précision la nature des informations qui restent jointes à l'échantillon.

B. Réflexions éthiques

Après analyse du problème, le Comité Consultatif de Bioéthique a jugé utile de discuter *trois questions éthiques principales*. La discussion ne s'est pas limitée au problème spécifique posé par les lettres reçues, mais elle s'est étendue à l'ensemble des questions éthiques soulevées par le développement de la pharmacogénétique dans le cadre des études des médicaments à usage humain.

1. Est-ce qu'un promoteur peut, avant tout avis du comité d'éthique, imposer une partie du protocole, et en faire une condition *sine qua non* de la participation de l'institution à l'essai clinique?
2. Le prélèvement d'un échantillon de sang en vue d'une étude pharmacogénétique nécessite-t-il un questionnement éthique différent de celui qui est posé par des échantillons classiquement prélevés, par exemple pour déceler un éventuel effet toxique ?

3. Quelles sont les recommandations à formuler aux comités d'éthique, aux expérimentateurs et aux autorités? Quelles sont les informations préalables dont devrait disposer le volontaire, sain ou malade, participant à l'étude ?

1. Est-ce qu'un promoteur peut, avant tout avis du comité d'éthique, imposer une partie du protocole, et en faire une condition *sine qua non* de la participation de l'institution à l'essai clinique?

La lettre circulaire de la firme GSK annonce non seulement la réalisation de l'étude pharmacogénétique dans toutes les études de phase I et II et dans certaines études de phase III, mais aussi que les prélèvements seront réalisés de manière systématique, qu'il y ait ou non une hypothèse a priori à préciser concernant le rôle d'une anomalie ou d'un polymorphisme génétique dans l'activité ou la tolérance au médicament testé. Elle signale aussi que la participation au volet pharmacogénétique sera obligatoire si le centre souhaite participer aux études concernées.

Le Comité Consultatif de Bioéthique considère que cette condition est une entrave aux missions dévolues aux comités d'éthique, telles qu'il les conçoit à travers les dispositions de l'Arrêté Royal du 12 août 1994⁴, la Loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987⁵, la Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, comme modifiée par la Loi programme du 24 décembre 2002⁶ et la Directive 2001/20/CE⁷, ainsi qu'à travers les règles éthiques régissant le fonctionnement des Comités d'Éthique (la Déclaration d'Helsinki- Edimbourg 2000⁸ de l'Association médicale mondiale et les International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects du Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)). Ces différentes recommandations précisent que le comité d'éthique consulté doit être indépendant à la fois du promoteur et du chercheur.

Certes, il peut être argumenté que le comité d'éthique a le droit de refuser le protocole pharmacogénétique. Mais, dans ce cas, la firme GSK signale que le centre ne pourra pas participer à la recherche prévue et qu'il risque de ne plus être contacté pour des protocoles ultérieurs, comportant la même recherche pharmacogénétique. Une telle façon de procéder

⁴ Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 23 octobre 1964 fixant les normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre.

⁵ « Le Comité exerce une fonction d'avis sur tous les protocoles d'expérimentation sur l'homme et le matériel reproductif humain », art. 70ter, 3° de la Loi sur les hôpitaux.

⁶ « ...l'avis favorable d'un comité d'éthique est obligatoire avant le commencement de tout essai clinique » (art. 6bis, §2 de la Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, comme modifié par la Loi programme du 24 décembre 2002 – MB du 31/12/02 – Ed. 1).

⁷ Le comité d'éthique a dans ses responsabilités de contrôler la justification scientifique des différents volets de l'étude qui lui est soumise. Il est de son devoir d'évaluer les risques et inconvénients prévisibles pour le sujet participant lors de chacune des phases du protocole (manipulations et prélèvements). Il doit dans ce cadre s'assurer que les risques physiques, sociaux ou psychologiques encourus par la participant volontaire restent raisonnables et proportionnés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai ou pour d'autres patients actuels ou futurs (Directive 2001/20/CE, art. 3, §2).

⁸ « La conception et l'exécution de CHAQUE phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et le cas échéant pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence induite. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches » (Déclaration d'Helsinki-Edimbourg 2000, art. 13).

constitue une pression morale inacceptable sur le comité d'éthique local et sur l'investigateur sollicité. Il faut savoir que la participation à des phases précoces (I ou II) de la mise au point d'une nouvelle médication présente beaucoup d'attrait et des avantages professionnels non négligeables pour le chercheur, et valorise l'image de marque de son institution. C'est parfois également la seule possibilité d'avoir un accès précoce à une nouvelle médication, accès qui peut être important dans des domaines tels que le traitement de certains cancers ou du SIDA. L'obligation de participation au volet pharmacogénétique paraît d'autant plus en contradiction avec les missions du comité d'éthique que la lettre circulaire prévoit que de tels prélèvements seront effectués, même si a priori il n'existe pas d'hypothèse concernant leur utilisation pour prévoir la cause d'une réponse inattendue, inexplicée. L'avis du comité d'éthique local devrait donc être donné tout en ignorant l'usage précis qui sera fait ultérieurement du prélèvement. C'est également en ces termes que se pose le problème de l'utilisation ultérieure des échantillons prélevés dans l'étude chez les patients atteints de schizophrénie, soulevé dans la lettre du Dr F. Demeulemeester.

2. Le prélèvement d'un échantillon de sang en vue d'une étude pharmacogénétique nécessite-t-il un questionnement éthique différent de celui qui est posé par des échantillons classiquement prélevés, par exemple pour déceler un éventuel effet toxique ?

Le Comité Consultatif de Bioéthique s'est interrogé sur les différences qui existent entre un prélèvement traditionnel, par exemple le dosage d'enzymes hépatiques, et un prélèvement destiné à une étude de pharmacogénétique dans le cadre d'un essai de médicament à usage humain.

La crainte la plus fréquemment exprimée est que l'information génétique soit détournée de son but initial, par exemple pour orienter la recherche pharmaceutique au détriment d'une population présentant des caractéristiques rares, ou pour refuser l'accès aux médicaments à certains groupes de population. Si on ne peut exclure de telles hypothèses, il faut reconnaître que sur ce point les données obtenues par les études de pharmacogénétique ne diffèrent pas fondamentalement de celles qui sont obtenues par l'observation clinique traditionnelle.

Cependant, les données génétiques n'ont pas d'importance que pour le sujet étudié ; elles peuvent aussi en avoir pour son entourage qui partage les mêmes caractéristiques génétiques. Aujourd'hui, c'est déjà le cas, par exemple lorsque, par des tests conventionnels, on met en évidence des affections héréditaires, telles qu'une hémoglobine anormale ou une hémophilie.

La différence fondamentale entre les études de pharmacogénétique et l'approche traditionnelle est que l'échantillon d'ADN prélevé a une durée de conservation extrêmement longue, probablement illimitée, sans qu'il soit nécessaire pour cela de recourir à des techniques particulières de conservation. Ceci implique que l'échantillon reste facilement utilisable après la fin de l'étude pour laquelle il a été prélevé. Cette situation alimente la crainte que cet échantillon soit utilisé à des fins autres que l'objectif initial, et pose sur le plan éthique, les deux questions suivantes : l'attitude à adopter vis-à-vis d'une application non prévue dans le protocole initial et les limites du consentement éclairé donné par le patient dans un tel contexte.

3. Quelles sont les recommandations à formuler aux comités d'éthique, aux expérimentateurs et aux autorités? Quelles sont les informations préalables dont devrait disposer le volontaire, sain ou malade, participant à l'étude ?

Les études cliniques d'un médicament requièrent le respect des différents points repris dans les recommandations internationales, p. ex. les recommandations de bonnes pratiques cliniques, la Déclaration d'Helsinki, les International Guidelines du CIOMS, les avis 13 et 23 du Comité Consultatif de Bioéthique, Lorsque le protocole comporte un volet pharmacogénétique, les différents acteurs participants prêteront une attention particulière à un certain nombre d'aspects plus spécifiques qui concernent principalement la protection de la confidentialité des données, l'information et le consentement éclairé du patient.

3. 1. Recommandations au niveau des comités d'éthique locaux

Si le protocole comporte un volet pharmacogénétique et sur la base des remarques formulées sous le point 2, le comité d'éthique local sera particulièrement attentif aux points suivants.

- Il évaluera le but principal de l'expérimentation et l'importance de l'étude génétique par rapport à celui-ci. Différentes situations sont possibles.
 - Situation 1. Il est exclusivement question d'une analyse génétique dans un but clairement spécifié dans le protocole avec destruction de l'échantillon immédiatement après l'étude. Par exemple, étude des gènes contrôlant les enzymes responsables de la métabolisation d'un nouvel antimitotique utilisé dans le traitement du cancer du colon.
 - Situation 2. Une analyse génétique est décrite dans le protocole, mais l'échantillon n'est pas détruit et on prévoit la possibilité spécifiée d'emblée de l'utiliser ultérieurement dans un but en rapport avec l'objectif de l'étude initiale. Par exemple, étude des gènes contrôlant les enzymes responsables de la métabolisation d'un nouvel antimitotique utilisé dans le traitement du cancer du colon avec la possibilité d'étudier ultérieurement d'autres gènes jouant un rôle non encore précisé « dans le domaine » du cancer du colon. C'est en fait la situation décrite dans le protocole concernant les patients atteints de schizophrénie (cfr. lettre du Dr. Demeulemeester). Ce protocole présente cependant une particularité supplémentaire, à savoir que l'étude porte sur des fonctions psychiques.
 - 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.
- Le comité d'éthique analysera en détail l'identification de l'échantillon, sa codification ou son anonymisation. En cas de codification, le détenteur de la liste de codification doit être précisé. Idéalement, ce devrait être une société de confiance – Trusted Third Party (A. R. du 13.02.2001 portant exécution de la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel – M.B. 13.03.2001). En son absence, cette responsabilité revient à l'investigateur, qui doit exercer cette mission en toute indépendance. Il n'est pas admissible que cette liste soit en possession du promoteur. Si les échantillons sont

anonymisés, le moment et les modalités de la procédure d'anonymisation doivent être fournis dans le détail.

- Le comité d'éthique sera attentif aux détails concernant la personne en charge de l'échantillon et le lieu de conservation. Le protocole doit définir les périodes durant lesquelles l'échantillon sera conservé soit sous une forme identifiable, soit après codification et/ou anonymisation.
- Le comité d'éthique vérifiera l'identité et les qualifications du chercheur ou de l'équipe qui assureront les analyses génétiques. Il doit savoir si l'échantillon ne sera utilisé que par cette équipe ou s'il est susceptible d'être transmis ou partagé ultérieurement avec d'autres chercheurs. Le protocole doit préciser si cet échantillon est susceptible d'être intégré dans une bibliothèque d'ADN mise à la disposition des chercheurs intéressés, par exemple, une bibliothèque d'ADN de patients porteurs d'un cancer du colon. Le Comité Consultatif de Bioéthique s'associe aux recommandations contenues dans la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines de l'UNESCO du 16 octobre 2003 et souligne qu'il est important que de telles banques d'ADN soient gérées par des responsables indépendants de toute organisation commerciale.

L'importance de ces différents points varie évidemment en fonction de l'objectif pour lequel l'échantillon est prélevé, et de la forme de conservation de celui-ci (identifiable, codée ou anonymisée).

3. 2. Recommandations au niveau de l'investigateur

L'investigateur doit s'assurer que les informations nécessaires au comité d'éthique soient fournies de manière complète et sincère.

Il veillera à ce que les procédures de l'essai et la récolte des données soient effectuées telles que décrites dans le protocole. Il vérifiera également que, dans le formulaire de consentement éclairé, le patient ou le volontaire sain trouve tous les détails concernant les objectifs de l'étude, y compris le volet pharmacogénétique et les données concernant l'utilisation ultérieure éventuelle de l'échantillon d'ADN. Il donnera au sujet participant tous les éclaircissements nécessaires pour comprendre la procédure et donner son consentement en parfaite connaissance de cause.

Par ailleurs, soucieux de la confidentialité des données, l'investigateur s'assurera que les listes de codification ne soit pas accessible au promoteur.

3.3. Quelles sont les informations préalables dont devrait disposer le volontaire, sain ou malade, participant à l'étude ?

Le sujet doit disposer de toutes les informations utiles sous une forme compréhensible pour lui afin de donner un consentement éclairé concernant sa participation à l'étude.

Si la recherche pharmacogénétique poursuit un but précis et s'accompagne de la destruction rapide de l'échantillon (situation 1), le consentement est recueilli selon la procédure habituelle. On recommande cependant que les données pour le volet pharmacogénétique soient donnés sur des formulaires séparés, afin de s'assurer que le patient est parfaitement

informé des particularités de l'étude pharmacogénétique. Cette procédure permet en outre au patient de donner son consentement pour sa participation au reste de l'étude, à l'exclusion du volet pharmacogénétique.

Si, comme décrit dans la situation 2, l'échantillon n'est pas détruit mais est conservé - sous une forme identifiable ou sous une forme anonymisée - pour une analyse ultérieure dont la nature et l'objectif sont prévus dans le protocole initial, la procédure habituelle de consentement paraît suffisante. Il n'est pas indispensable de solliciter un nouveau consentement auprès du sujet ou un nouvel avis du comité d'éthique lors de la mise en œuvre de la seconde phase de l'étude, à condition qu'à l'occasion de l'examen du protocole original, ce comité ait pu porter une attention suffisante à l'ampleur et au descriptif de la nouvelle recherche.

Enfin, s'il s'agit d'échantillons destinés à être conservés et utilisés cette fois dans un but non spécifié d'emblée et sans relation avec le protocole initial (situation 3), il n'est pas nécessaire de prévoir un nouveau consentement du sujet d'expérimentation si celui-ci a marqué son accord pour cette modalité. Le patient doit cependant être informé de la possibilité de limiter son consentement à une partie de l'étude et de refuser l'usage de son échantillon pour un objectif non précisé d'emblée. La demande d'un nouveau consentement serait d'ailleurs impossible, si cet échantillon est conservé sous une forme anonyme. Il y aura cependant lieu de s'assurer de la parfaite compréhension du protocole et de la destinée de l'échantillon par le sujet participant. Dans cette situation, le nouveau projet non précisé dans le protocole initial devra faire l'objet d'une nouvelle requête auprès d'un comité d'éthique indépendant du promoteur.

Le patient ou le volontaire participant à l'étude d'un médicament doit disposer, comme prévu dans la lettre circulaire de la firme GSK, du droit, soit de refuser de participer au volet de pharmacogénétique dans son ensemble, soit de limiter sa contribution à une partie de celui-ci, par exemple l'utilisation immédiate de l'échantillon dans un but précis en relation avec la pathologie étudiée. Il doit avoir la possibilité de s'opposer à l'utilisation ultérieure de l'échantillon sous une forme identifiable ou de restreindre cette utilisation ultérieure à un échantillon anonymisé. Enfin, il doit avoir également le droit d'interdire l'usage de son échantillon pour certains types d'études, par exemple des études concernant des troubles du comportement.

Le participant doit également disposer de la possibilité de révoquer à tout moment le consentement donné, de demander la destruction de son échantillon et d'en obtenir la preuve. Il doit cependant savoir avant le début de l'étude que, si l'échantillon est anonymisé, cette option ne sera plus possible.

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. De toutes manières, il faut se rappeler que le patient a le droit de savoir, mais aussi de ne pas savoir. S'il désire savoir, il doit également préciser s'il souhaite être informé des résultats directement ou par un intermédiaire, par exemple son médecin traitant. Une fois encore, l'utilisation d'échantillons anonymisés ne permettra pas de répercuter auprès du patient une observation susceptible d'être utile pour lui ou pour son entourage. Dans ce cas, les observations pertinentes pour les sujets participants ou éventuellement pour la population dans son ensemble doivent être transmises le plus rapidement possible à l'investigateur, à charge pour lui de les répercuter de la manière la plus appropriée auprès des sujets intéressés.

Le promoteur autant que l'investigateur ont l'obligation morale de diffuser le plus rapidement possible les observations faites et de ne retenir aucune des informations obtenues.

3.4. Recommandations aux autorités

Dans le domaine de la recherche sur l'homme et en particulier dans la recherche en génétique, les autorités ont un rôle important à jouer, en définissant clairement dans des lois, le rôle et les responsabilités de chacun des acteurs. Pour une efficacité optimale, les directives légales devraient être uniformisées au niveau européen. Il serait dangereux que la législation de certains états soit plus laxiste que celle d'autres. Une telle situation pourrait exposer les volontaires participant à l'étude à un risque accru.

Les autorités doivent également mettre en place des structures de contrôle ou d'audit indépendant de l'industrie pharmaceutique. Ces inspections devraient vérifier que les droits des patients, les dispositions légales de même que les procédures décrites dans le protocole concernant particulièrement l'utilisation et l'identification des échantillons ainsi que la confidentialité des données sont strictement respectées.

Les données primaires de l'étude ainsi que les documents originaux doivent être disponibles de manière d'une part à valider les conclusions présentées, d'autre part à permettre de s'assurer que les procédures qui ont été réalisées correspondent effectivement à celles qui ont été décrites dans le protocole soumis au comité d'éthique. Dans ce cadre, il est indispensable de pouvoir faire le lien entre les données et le patient. Il est dès lors souhaitable que l'anonymisation des échantillons ne se fasse qu'au moment qu'il n'y a plus de nécessité d'une telle vérification, p.ex. après l'enregistrement du médicament. Une anonymisation complète des échantillons diminuerait en effet l'utilité des résultats, en ce sens qu'une vérification de l'authenticité des données par l'autorité compétente deviendrait impossible. Il paraît souhaitable que les conclusions de ces évaluations figurent de manière obligatoire dans le dossier d'enregistrement d'un nouveau médicament.

Conclusions

Le développement de la pharmacogénétique représente une évolution importante de la thérapeutique médicamenteuse. Cette approche devrait permettre d'une part de prévoir l'efficacité des médicaments sur les patients en déterminant ceux qui présenteront la réponse voulue au médicament et ceux qui seront résistants (*responders* versus *non responders*) et d'autre part d'identifier les patients les plus susceptibles de présenter des effets secondaires.

Quel que soit l'intérêt de l'approche pharmacogénétique, faire de l'acceptation de ce volet d'un protocole une condition de participation à une étude clinique constitue une pression morale inacceptable sur le comité d'éthique local et sur l'investigateur sollicité. Sur la base unanime des dispositions légales et des recommandations internationales, il appartient, en effet, à ces comités et à eux seuls d'évaluer en toute indépendance le bien-fondé de la recherche, en pesant « les risques et les inconvénients prévisibles au regard des bénéfices attendus » (Directive 2001/20/CE, art. 3.2.a).

Cette évaluation fait partie de la mission fondamentale du comité d'éthique local, en tant qu'«organe indépendant et chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole de l'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants en vue d'obtenir leur consentement éclairé » (Directive 2001/20/CE, art. 2.k).

Le comité d'éthique local doit s'assurer que le protocole contient toutes les informations pour remplir les différents aspects de la mission qui lui est confiée. Plus particulièrement en ce qui concerne la recherche pharmacogénétique, le comité d'éthique devra être informé des objectifs pour lesquels l'échantillon est prélevé, des modalités de conservation de celui-ci et de la confidentialité des données qui pourraient découler de son analyse. Il sera particulièrement vigilant pour ce qui concerne la qualité des informations destinées au patient : leur rédaction en termes clairs et compréhensibles et leur caractère exhaustif.

Le consentement explicite du patient doit être obtenu pour le volet pharmacogénétique indépendamment de son accord à participer au protocole primaire. Ce consentement devra porter sur chacune des étapes prévues de l'étude pharmacogénétique, sur la conservation et sur l'utilisation ultérieure de l'échantillon. Le patient doit disposer de la possibilité de donner son accord pour certaines étapes de l'étude. Il doit aussi pouvoir retirer son consentement sans que cela n'entraîne aucun désavantage.

Le traitement des données génétiques doit se faire dans le respect de la plus grande confidentialité. Ces données ne demeureront associées à une personne identifiable que dans la mesure où cette identification est nécessaire à l'objectif de la recherche et à condition que le protocole comporte toutes les précautions pour que l'identité du patient ne soit connue que des chercheurs directement impliqués.

Même après anonymisation ou codification, l'usage de ces données sera strictement limité au protocole pour lequel le patient a donné un accord de participation.

L'utilisation de l'échantillon à d'autres fins que celles définies dans le protocole (situation 3) nécessite un nouveau consentement du patient si l'échantillon reste identifiable, sauf si le

patient avait préalablement donné son accord pour l'utilisation de ses données à toute autre recherche. L'accord du Comité d'Éthique est bien entendu indispensable, même s'il s'agit d'échantillons anonymisés ou codifiés, pour le nouveau protocole de recherche.

Les échantillons doivent être détruits dès qu'il est évident qu'il n'y aura plus de nouvelles recherches dans le cadre décrit.

Le chercheur de son côté veillera au respect des procédures décrites dans le protocole lors de la collecte des données et des échantillons. Ce devoir s'inscrit dans le contrat de collaboration entre le volontaire participant à l'étude et l'investigateur (voir avis 13 du Comité Consultatif de Bioéthique).

Les autorités publiques devront mettre en place les mesures prévues dans la Directive 2001/20/CE afin de s'assurer tout particulièrement que les procédures réalisées correspondent effectivement à celles qui ont été décrites dans le protocole approuvé par le comité d'éthique local. Ces mêmes autorités devraient définir un cadre légal en vue du suivi et de gestion des données génétiques collectées dans le cadre d'une expérimentation sur l'homme, et définir les droits et les responsabilités de chacun des acteurs de ces expérimentations.

Il est particulièrement recommandé que les diverses questions soulevées par la gestion des banques de données génétiques soient gérées au niveau européen.

L’avis a été préparé en commissions restreintes 97/8bis et 2000/2bis composées de :

Coprésidents	Corapporteurs	Membres	Membres du Bureau
M. Bogaert M.-L. Delfosse G. Evers- Kiebooms G. Lebeer G. Rorive	M. Bogaert G. Rorive	M. Abramowicz A. André P. Cosyns E. De Groot M. Dumont Y. Englert S. Friart Y. Galloy R. Haché J. Herremans R. Lallemand R. Lambotte L. Leunens T. Locoge G. Verdonk E. Vermeersch	M. Roelandt J.-A. Stiennon

Membre du Secrétariat : L. Dejager

Experte extérieure permanente : I. Liebaers, professeur au Vrije Universiteit Brussel

Les **documents de travail** des commissions restreintes 97/8bis et 2000/2bis – question, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés - sont conservés sous forme d’Annexes 97/8bis et 2000/2bis au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.