

Instituts
thématiques



Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



**Découvertes annexes
et inattendues
lors de recherches
biomédicales**

Note
du Comité
d'éthique

Juin
2014

Découvertes annexes et inattendues lors de recherches biomédicales. Analyses des situations et propositions des modes de gestion

Groupe de travail : Marc Brodin, Dominique Daegelen, François Eisinger (coordinateur du groupe de travail), Anne Sophie Lapointe, Grégoire Moutel.

Ce travail s'intègre dans un cadre plus large qui est celui concernant les modalités d'organisation des relations entre les chercheurs et les personnes participant à la recherche biomédicale.

Une grande partie des recommandations éthiques et des règles juridiques existantes, visent à organiser *le processus* de cette recherche : information préalable, consentement, protection de la vie privée et confidentialité, protection de la santé etc. etc. Notre objectif initial est de réfléchir non pas à ce processus mais *aux résultats* de la recherche quitte à revenir secondairement à d'éventuelles modifications du processus.

On peut considérer que les recherches biomédicales sont susceptibles de produire 3 types d'informations :

1. Des résultats attendus, cibles de la recherche : Le médicament A est-il supérieur au médicament B ? Le facteur de risque A augmente-t-il le risque de la maladie B ? Etc. Il s'agit de résultats portant généralement sur la population étudiée *dans son ensemble*.
2. Des résultats attendus pour *un sous-groupe* de personnes acceptant de participer aux recherches (On pourrait peut-être, si l'information est disponible et fiable, les lister par ordre de fréquence et/ou de pertinence comme c'est le cas pour les effets secondaires des médicaments).
3. Des résultats inattendus

Le point central qui sera développé par la suite porte sur ce type de résultat, à savoir la découverte d'une *information individuelle* qu'elle provienne de marqueurs biologiques, anomalie d'examen d'imagerie, anomalie d'examen para-clinique (Electrocardiogramme par exemple).

La question posée est : quelle devrait être l'attitude de l'investigateur face à cette situation ?

Pour faciliter la contextualisation de cette situation nous listons ici quelques exemples :

- Découverte d'une mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition à une pathologie donnée
- Découverte d'une tumeur lors d'un examen d'imagerie (« incidentalome » (1, 2))
- Découverte d'extrasystole ou de trouble de la conduction lors d'un ECG
- Découverte d'une hypercalcémie lors d'un bilan biologique

Selon nous, c'est la multiplicité potentielle de ces situations qui impose une réflexion préalable. En effet, si elles étaient peu nombreuses un retour systématique serait possible avec un niveau de qualité d'information et d'accompagnement a posteriori élevé.

L'option du retour systématique de nombreuses informations non expliqué, non commenté et sans nuance (« Informer et laisser faire ») serait sans doute, même avec l'accord des personnes, une distanciation manquant de bienveillance et induisant parfois plus de risques que de bénéfices et, sans doute pour la société dans son ensemble, une surcharge considérable de consommation de temps et de ressources médicales.

Notre grille d'analyse repose sur la valeur, la pertinence de l'information. Pour cela un bref rappel de la théorie de l'information peut être utile (3). Une information est quelque chose qui modifie notre connaissance du monde et donc doit être interprété en fonction de notre connaissance préalable et de la valeur spécifique, intrinsèque de l'information obtenue. Ainsi il ne nous apparait pas possible de déconnecter d'un côté notre connaissance a priori du monde et de l'autre l'information produite par la recherche. Dans cette perspective le concept de test « positif » ou « négatif » ne suffit pas (et parfois même est inadapté) et l'interprétation doit tenir compte à la fois d'une dimension souvent quantitative des résultats du test (« plus ou moins positifs ») et du contexte (4).

Cependant pour des raisons analytiques et parce que c'est cet élément que le chercheur aura à gérer, une partie importante de ce texte porte sur l'analyse de l'information en elle-même.

Notre position de principe est la suivante : la gestion de la découverte d'information annexe ou inattendue de la recherche médicale doit se baser sur 2 facteurs principaux : le souhait de la personne concernée d'être informée et la pertinence médicale de l'information.

Comment connaître la position des personnes

Deux situations peuvent être distinguées :

1. La question est posée aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale avant la découverte de l'information annexe ou inattendue.

Il convient de poser la question de manière générique pour les informations inattendues. Deux circonstances sont à envisager : Question posée lors de l'inclusion versus question posée par mailing/lors de visite systématique pour des protocoles déjà implémentés.

Que souhaitez-vous en cas de découverte d'information sur votre état de santé ou sur des risques potentiels découverts lors de cette recherche ?

- Etre prévenu systématiquement de toute anomalie (option simple pour les chercheurs extrêmement délicate pour les personnes qui auraient à chercher à donner du sens à ces informations). Cependant cette option est dans le contexte actuel de la primauté de l'autonomie de décision des personnes ne peut être refusée par le chercheur sauf si la société édicte des règles limitant cette possibilité.
- Etre prévenu en cas d'information qui pourrait être pertinente (pertinence jugée par les chercheurs et les cliniciens en charge de l'étude)
- Ne pas être prévenu sauf si une prise en charge médicale était très souhaitable (perte de chance significative)
- Ne jamais être prévenu

En cas de réponse positive. Qui souhaitez-vous voir informé de ces éléments ?

- Uniquement votre médecin traitant (ce qui impose d'avoir ses coordonnées)
- Uniquement vous même
- Vous et votre médecin traitant

Pour les informations annexes (c'est-à-dire celles attendues pour un sous-groupe plus ou moins important de personnes) deux possibilités s'offrent : soit appliquer la même règle que pour les découvertes inattendues, soit une liste préétablie doit être proposée (en homologie avec la liste des effets secondaires possibles). Le risque avec les technologies modernes types NGS c'est que cette liste risque d'être très longue.

2. La question est posée aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale après la découverte de l'information annexe ou inattendue.

La position de notre groupe est de se ramener à la solution du mailing général (et non pas uniquement de la personne concernée) pour les informations « pertinentes ». Le message serait construit de la sorte (et ce, afin de donner la possibilité au droit de ne pas savoir de s'exercer réellement).

Monsieur, Madame

Dans le cadre de la recherche ..., un petit nombre d'entre vous pourrait être porteur de ... Cette anomalie n'est pas une maladie, mais selon le contexte individuel et au cas par cas pourrait justifier des examens complémentaires qui seraient discuter avec votre médecin. Si vous étiez dans ce cas souhaitez-vous...

Dans le cas de découverte jugée préoccupante, en dehors du mailing général, un contact personnel apparaît nécessaire. Il serait difficile de faire autrement car la loi sur l'information des apparentés impose, en cas de découverte d'une mutation, aux personnes porteuses de mettre en place un processus d'information (direct ou indirect) de leur apparentés. Les chercheurs ne peuvent s'exonérer d'une charge imposée aux personnes par loi.

Analyse de la pertinence de l'information produite par la recherche

Préalable : qu'est-ce qu'une information pertinente ? Pour répondre à cette interrogation nous proposons deux sous questions : Qui définit une information pertinente et comment définir une information pertinente ?

Qui décide ce qu'est une information pertinente ?

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées :

- La personne elle-même (légitimité morale basée sur l'autonomie)
- L'investigateur principal/Comité de pilotage (légitimité organisationnelle)
- Le Comité de Protection des Personnes (structure légale)
- L'IRB (structure éthique)
- Une structure ad hoc non encore formalisée. A noter qu'en ce qui concerne la génétique, certaines équipes anglo-saxonnes envisagent la création d'une liste de gènes dont les variations pathologiques devraient faire l'objet d'un retour d'information vers les personnes. Si le processus semble attractif, le contenu de cette liste, à notre connaissance, n'a jamais été établi.
- Un expert désigné a priori : clinicien exemple imageur (légitimité technique)

Comment définir une information pertinente (par ordre de légitimité décroissante) ?

Il s'agit-là de donner aux décideurs (cf. supra) une boîte à outils pour les aider dans leur choix.

Marqueurs utilisés en clinique (HAS, NICE...) ou, les tests recommandés comme tests de dépistage systématique (le plus souvent pour une sous population donnée). Pour ce dernier point qui est sans doute le plus adapté à notre réflexion, les travaux de certains groupes pourraient être utilisés (USPSTF).

Marqueurs recommandés par des positions de sociétés savantes

Règle ACCE, il s'agit-là d'une grille de lecture structurée validée par le CDC (5) et qui pose 4 questions

- Quelle est la **validité analytique** du paramètre jugé sur les éléments suivants ?
 - Variabilité intrinsèque (exemple tension artérielle)
 - Reproductibilité intra observateur
 - Reproductibilité inter observateur
 - Caractère anormal ou pas (et ce, indépendamment du contexte qui participe à la valeur sémiologique de l'information). Le cas plus emblématique étant pour les analyses génétiques la frontière plus ou moins nette entre variation délétère et variation de signification inconnue (6)
 - Il existe ou non un test de confirmation, valide, non dangereux...
- Quelle est la **validité clinique** jugée sur
 - Les valeurs prédictives positives et négatives du paramètre sur la pathologie envisagée
- Quelle est l'**utilité clinique**
 - Quel est l'impact d'un diagnostic précoce sur la capacité à modifier l'histoire naturelle de la maladie ou limiter les conséquences négatives
- Existe-t-il des **risques Ethique, légaux ou sociaux**
- Le recours à des expertises (rôle de l'INSERM ?)

Deux fois deux grandes catégories (aux frontières floues) peuvent s'individualiser permettant de distinguer 3 circonstances principales

- La pertinence est connue par la communauté scientifique ET par l'investigateur c'est le cas le plus simple
- La pertinence est connue par la communauté scientifique MAIS PAS par l'investigateur
- La pertinence n'est connue ni de la communauté scientifique NI par l'investigateur

Pour les 2 derniers cas, il serait souhaitable qu'une base d'expertise pour ce type de situation soit créée (remplaçant ou complétant le réseau informel d'experts que tous les cliniciens possèdent).

Peut être également est-il souhaitable de vérifier si les chercheurs ont la conscience de l'utilité possible pour les personnes d'un retour d'information.

Pour éviter un travail inutile de ré-analyse, notre groupe de travail préconise **la création d'un centre de ressource informationnelle si possible unique et d'accès simple. Cette base contiendrait les informations (en particulier les variations de séquences) ayant été jugé non pertinente/pertinente/critique avec sans doute inclus dans la base, les arguments ayant été utilisés pour retenir ce statut.** L'Inserm pourrait participer à la gestion de cette base de données. Pour les données de génétiques constitutionnelles, une

réflexion en partenariat avec les administrateurs de la data base Orphanet serait sans doute à explorer de même peut être qu'un partenariat avec l'HAS.

Comment gérer une information pertinente ?

Il ne s'agit pas là de définir les modalités de prise en charge de ces anomalies (vérification, examens complémentaires, procédures diagnostiques...) mais de savoir qui, après le signalement, va interpréter cette information en la contextualisant et ainsi informer les personnes du sens qu'il faut donner à ces résultats, puis s'il y a lieu amorcer une prise en charge.

Il apparaît évident qu'il faut avoir recours à un clinicien : Il s'agit-là de l'option préférentielle retenue par notre groupe de travail. Qu'il s'agisse d'un médecin référent dans l'étude et/ou du médecin traitant qui au mieux devrait donc être informé en parallèle avec le patient (cf le passage sur le consentement).

Enfin et indépendamment de ce que pourrait être une « bonne » solution il faut analyser et anticiper des problèmes « logistiques » qui seraient susceptibles de se poser.

- Comment gérer les circonstances où l'on est en situation d'anonymat non réversible ?
- Traçabilité des informations au niveau individuel (risque de pool de data ne permettant pas de connecter certaines informations avec les personnes sur lesquelles elles portent)
- Déménagement des personnes ou changement de médecin traitant
- Changement d'avis sur le souhait d'être informé
- Décès et ayant droit (pour les analyses génétiques)
- Délai et évolution des connaissances, une information non pertinente peut le devenir. Il s'agit- là d'un débat entre deux risques : conserver pendant un délai long des informations, sans doute nombreuses, sur une personne et de l'autre faire disparaître des informations qui secondairement pourraient être utiles. En effet, l'évolution des connaissances peut modifier l'interprétation des données en particulier des séquences génétiques : des variants de significations inconnus (« VSI ») peuvent être requalifiés secondairement en mutation délétère et ainsi passer du statut d'information neutre à un statut d'information utile/pertinent. Un délai court de conservation des données brutes peut être envisagé mais il faut sans doute une date limite et, en tout état de cause, certainement inférieure à 10 ans (délai de conservation des blocs anapath de tumeurs)
- Enfin, faut-il prévoir des procédures différentes pour les cas et les témoins patients/personnes.

En revenant au point initial de l'interaction entre la connaissance a priori et la connaissance a posteriori de l'état de santé des personnes après une information complémentaire obtenue de manière fortuite, lors de procédures de recherche, trois grandes situations peuvent être décrites.

1. L'information est peu pertinente car ne pouvant modifier que de manière très faible la prise en charge préventive ou thérapeutique des personnes. Exemple : mise en évidence d'un polymorphisme génétique jugé à ce jour non délétère. La liste de cette situation est bien sûr considérable par exemple TP53BP1 Glu353Asp (7). De plus, il faut être extrêmement prudent et ne pas considérer comme délétères des polymorphismes sur la base d'une seule étude (8).
2. L'information est pertinente en soi, le contexte ne modifiant que peut sa valeur sémiologique exemple extra systole ventriculaire avec critère de gravité

(bigeminisme, salve, précocité...), glycémie à jeun > ?, de mutation constitutionnelle clairement délétère des gènes BRCA ou MMR.

3. Enfin, l'information mérite une contextualisation clinique. C'est le cas par exemple de la découverte à l'ECG de troubles de la repolarisation qui auront un sens très différent chez une jeune femme de 30 ans sans facteur de risque particulier et chez un homme de 60 ans avec plusieurs facteurs de risque.

Il apparaît ainsi que, sous réserve d'un accord des personnes, les situations 2 et 3 nécessitent un processus d'information des patients. Les courriers qui pourraient être adressés aux patients doivent avoir été au préalable décrits aux personnes comme étant possibles. Lors du processus d'information initial visant à obtenir le souhait des personnes, il doit être également explicité que ces courriers ne signalent pas l'existence d'une maladie avérée mais une anomalie qui, selon les cas, pourrait nécessiter une confirmation, des tests complémentaires ou aucune action et que le médecin traitant du patient doit être un partenaire de ce processus de gestion d'information à caractère médical. Si le médecin traitant apparaît comme un partenaire important, il ne doit pas être abandonné mais des informations d'aide à la gestion de ces informations doivent lui être fournies.

Points principaux

1. Une question centrale est celle de savoir si l'on doit limiter (si la société doit le faire, non les chercheurs), l'offre faite aux personnes d'avoir accès à certaines informations ou si l'ensemble des données produites peut être accessible aux personnes
2. Demander aux personnes leur position théorique, leur souhait avant de les informer
3. En cas d'accord, conseiller l'information en parallèle du médecin traitant et de la personne
4. Dans ce cas, signaler au médecin traitant pour les résultats annexes, la valeur sémiologique connue et, s'il a été désigné au début de l'étude, un spécialiste référent. En effet, pour que cette organisation ne soit pas un simple transfert de responsabilité des investigateurs vers le médecin traitant, il faut que ce dernier se voit informer de la valeur sémiologique connue (en particulier pour les polymorphismes).
5. Prévoir une logistique pour assurer ces éléments

Place de l'INSERM

1. Enquête sur la confrontation avec cette situation dans le passé ?
2. Enquête auprès des gestionnaires des grandes cohortes et grandes bio-thèques ?
3. Quantification et qualification des processus d'informations tel qu'ils apparaîtront à l'avenir ?
4. Pool d'expertises pour juger du caractère pertinent des informations (préconisation faible). Il apparaît utile pour les polymorphismes génétiques de s'appuyer sur des data bases existantes comme Orphanet.
5. Pour éviter un travail inutile de ré-analyse, notre groupe de travail préconise la création d'une « data base » qui contiendrait les informations (en particulier les variations de séquences) ayant été jugé non pertinente/pertinente/critique avec sans doute inclus dans la base, les arguments ayant été utilisés pour retenir ce statut (préconisation forte). A minima, les chercheurs ayant procédé à l'analyse d'un cas renseigneraient cette base, d'autres moyens de l'enrichir pourraient être envisagés (partenariat avec les sociétés savantes).
6. Générer en amont pour les chercheurs une culture du retour d'information vers les personnes
7. Enquêtes sur le fonctionnement et la satisfaction ?

1. Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clinical endocrinology*. 1997;46(1):29-37.
2. Stone JH. Incidentalomas--clinical correlation and translational science required. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2748-9.
3. Benish WA. Relative entropy as a measure of diagnostic information. *Med Decis Making*. 1999;19(2):202-6.
4. Rifkin RD, Hood WB, Jr. Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. *N Engl J Med*. 1977;297(13):681-6. Epub 1977/09/29.
5. Valdez R, Yoon PW, Qureshi N, Green RF, Khoury MJ. Family history in public health practice: a genomic tool for disease prevention and health promotion. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:69-87 1 p following Epub 2010/01/15.
6. Eggington JM, Bowles KR, Moyes K, Manley S, Esterling L, Sizemore S, et al. A comprehensive laboratory-based program for classification of variants of uncertain significance in hereditary cancer genes. *Clin Genet*. 2013. Epub 2013/12/07.
7. Liu L, Jiao J, Wang Y, Zhang D, Wu J, Huang D. Lack of Association of the TP53BP1 Glu353Asp Polymorphism with Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90931. Epub 2014/03/08.
8. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet*. 2001;29(3):306-9.