l'équilibre entre les risques et les bénéfices de recevoir un résultat génétique. Avec une attention portée sur le maintien d'une bonne communication, les professionnels peuvent être en mesure de créer des conditions propices à un suivi méticuleux et anticipatoire. Cela nécessite une approche au cas par cas qui tienne compte de l'individualité des patients. Enfin, dans ce processus, on ne saurait nier l'importance des associations de patients qui, par leur expérience et leur expertise, pourraient être fort utiles advenant l'élaboration d'un code de divulgation professionnelle.

## CONCLUSION

La transmission des résultats de recherche et le recontact des sujets de recherche ou des patients élargissent le « devoir de soin continu » des professionnels de la santé en englobant les besoins informationnels des individus. Qui plus est, on tend vers un devoir de soins extensifs en englobant les besoins informationnels des individus sur une longue période, ainsi que ceux de leurs apparentés. De plus, la jurisprudence indique qu'il y a peu de chance que ces responsabilités émergentes s'estompent. De toute évidence, les développements technologiques ainsi qu'une sensibilisation croissante du public à l'égard de ces progrès amèneront une demande inévitable de services génétiques. De même, les individus à risque réclament que la recherche soit plus axée sur le patient. Dans un tel climat où la demande risque de dépasser l'offre de services, une démarche d'équité plutôt qu'un ensemble de principes à respecter coûte que coûte, s'avère prioritaire pour régir la divulgation professionnelle. Un processus transparent sur les fondements des décisions permet de faire appel à des logiques qui peuvent toutes être acceptées comme importantes pour répondre aux besoins de santé de manière juste au moment requis. Cette démarche devrait également inclure des procédures pour réviser les décisions à la lumière des défis posés par de telles logiques[23].

---

23 Norman DANIELS, « Accounting for reasonableness », (2000) 321 *British Medical Journal* 1300-01.

# LES ENJEUX ÉTHIQUES DU PARTAGE DES RÉSULTATS DE RECHERCHE : L'EXPÉRIENCE D'INHERIT BRCAs

Jacques SIMARD*, Yann JOLY**, Francine DUROCHER***, Bartha Maria KNOPPERS**** pour INHERIT BRCAs*****

Nous avons tous été témoins au cours des 25 dernières années du progrès considérable de notre compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement et la progression de diverses maladies[1]. L'impact potentiel de ces percées scientifiques, issues d'une meilleure connaissance du génome humain et des facteurs génétiques et environnementaux pouvant influencer son expression est d'autant plus évident que l'on estime que six personnes sur 10 développeront avant l'âge de 60 ans une maladie impliquant une susceptibilité génétique[2]. Malgré ces

---

* Chaire de recherche du Canada en oncogénétique; Laboratoire de Génomique des Cancers, Centre de Recherche du CHUQ/CHUL, Département d'anatomie-physiologie, Faculté de médecine, Université Laval.

** Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal.

*** Laboratoire de Génomique des Cancers, Centre de Recherche du CHUQ/CHUL, Département d'anatomie-physiologie, Faculté de médecine, Université Laval.

**** Chaire de recherche du Canada en droit et en médecine, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal.

***** The Interdisciplinary Health Research International Team on Breast Cancer Susceptibility (INHERIT BRCAs) est une équipe internationale de chercheurs avec un intérêt majeur pour le cancer du sein héréditaire. L'équipe est subventionnée par les Instituts de Recherche en Santé du Canada. Les autres membres et collaborateurs d'INHERIT BRCAs impliqués dans cette étude sont énumérés dans l'annexe I.

1 Muin J. KHOURY, Julian LITTLE and Wylie BURKE (eds), « Human Genome Epidemiology : A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease », (2004) *Oxford University Press*, 549 pages.

2 *Our Inheritance Our Future : Releasing the Potential of Genetics in the NHS. White paper.* Department of Health, United Kingdom, June 2003, 94 pages.

réalisations incontestables, l'on estime que le cancer deviendra au cours de la prochaine décennie, la principale cause de décès en Amérique du Nord, devançant ainsi les maladies cardiovasculaires. Cette situation représente un lourd fardeau non seulement pour les individus atteints, mais aussi pour leurs familles et la société. À titre d'exemple, le cancer du sein demeure le cancer le plus fréquent chez la femme, avec plus d'un million de nouveaux cas diagnostiqués annuellement dans les pays industrialisés, et il constitue la première cause de décès chez celles qui sont âgées entre 35 à 54 ans[3]. À cet égard, de nombreux organismes et associations reconnaissent l'urgence d'investir plus de ressources dans la prévention, le dépistage précoce et l'utilisation d'approches thérapeutiques mieux adaptées aux différents groupes de patients. Il va de soi qu'une approche interdisciplinaire et intégrée est requise afin de réduire la morbidité et la mortalité dues au cancer[4].

L'histoire familiale de cancer est reconnue comme l'un des principaux facteurs de risque et son utilisation en clinique facilite grandement l'identification des personnes à risque accru qui peuvent vraisemblablement bénéficier le plus des stratégies de prévention et de diagnostic précoce[5,6,7]. Généralement, l'augmentation du risque familial varie en fonction de l'âge au diagnostic du ou des cas de cancer et du nombre de personnes affectées dans la famille[8]. Cet accroissement du risque serait la conséquence d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Toutefois, les études chez les jumeaux ont mis en évidence un risque beaucoup plus élevé chez les jumeaux monozygotes comparativement aux jumeaux dizygotes, suggérant que la présence de plusieurs cas de cancer dans une famille

3 *Id.*

4 Scott M. LIPPMAN et al., « Cancer Prevention and the American Society of Clinical Oncology », (2004) 22 *Journal of Clinical Oncology* 1, 1-4.

5 M. J. KHOURY, J. LITTLE and W. BURKE (eds), *loc. cit.*, note 1, 549 pages.

6 Paula W. YOON et al., « Research Priorities for Evaluating Family History in the Prevention of Common Chronic Diseases », (2003) 24 *American Journal of Preventive Medicine*, 128-135.

7 Alan E. GUTTMACHER et al., « The Family History- More Important Than Ever », (2004) 351 *New England Journal of Medicine*, 2333-2336.

8 COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, « Familial Breast Cancer : Collaborative Reanalysis of Individual Data From 52 Epidemiological Studies Including 58,209 Women With Breast Cancer and 101,986 Women Without the Disease », (2001) 358(9291) *Lancet*, 1389-1399.



s'expliquerait principalement par l'existence d'une susceptibilité génétique plutôt que par des facteurs environnementaux ou du style de vie[9,10,11]. Ces facteurs de risques génétiques sont généralement responsables de certains syndromes héréditaires impliquant des mutations dans un ou quelques gènes de prédisposition conférant un risque élevé de cancer.

La transmission autosomique dominante d'un gène de susceptibilité au cancer de forte pénétrance serait impliquée dans 5 à 10 % des cas de cancer du sein, tout comme on l'observe d'ailleurs pour les cancers de l'ovaire, du côlon et de la prostate. Il est noté que c'est la prédisposition qui est héréditaire et non pas le cancer, puisque ce dernier ne se développera qu'après une succession d'événements impliquant plusieurs altérations moléculaires, dont la transmission d'un gène muté ne représente que l'une d'entre elles. Les connaissances actuelles nous suggèrent que les deux principaux gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l'ovaire, BRCA1 et BRCA2, sont responsables de 20 % des cas familiaux de cancer du sein, alors que les gènes TP53, ATM, PTEN et quelques autres gènes rares seraient responsables de moins de 5 % de ceux-ci[12]. Dix ans après la découverte des gènes BRCA1 et BRCA2, le nombre et les caractéristiques des autres facteurs génétiques responsables de 75 % des cas familiaux restant demeurent encore inconnus, mais les données récentes supportent un modèle polygénique impliquant une multitude de variations génétiques, chacune d'entre elles conférant une augmentation modeste ou modérée du risque de cancer[13,14,15]. En utilisant le modèle polygénique, on estime que 12 %

9 Paul LICHTENSTEIN et al., « Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer-Analyses of Cohorts of Twins From Sweden, Denmark, and Finland », (2000) 343(2) *New England Journal of Medicine*, 78-85.

10 Julian PETO et al., « High Constant Incidence in Twins and Other Relatives of Women With Breast Cancer », (2000) 26(4) *Nature Genetics*, 411-414.

11 Paul D.P. PHAROAH et al., « Association Studies For Finding Cancer-Susceptibility Genetic Variants », (2004) 4 *Nature Reviews Cancer*, 850-860.

12 *Id.*

13 P. D.P. PHAROAH et al., « Polygenic Suceptibility to Breast Cancer and Implications for Prevention », (2002) 31 *Nature Genetics*, 33-36.

14 P. D.P. PHAROAH et al., *loc. cit.*, note 11, p.850-860.

15 Richard S. HOULSTON et al., « The Search For Low-Penetrance Cancer Susceptibility Alleles », (2004) 23 *Oncogene*, 6471-6476.

des femmes possèdent un risque ≥ 10 % de développer un cancer du sein avant 70 ans et qu'environ la moitié de tous les cas de cancer du sein dans la population en général seront diagnostiqués dans cette sous-population[16]. Ainsi, la majorité des cas de cancer du sein se développeront chez une minorité de femmes, illustrant bien la variabilité du degré de susceptibilité génétique au cancer du sein.

L'état actuel de nos connaissances en ce qui a trait aux facteurs génétiques de susceptibilité au cancer du sein, illustre bien la complexité de ce phénomène. Cette constatation est d'autant plus importante sachant que l'impact des facteurs génétiques est influencé via des interactions avec d'autres gènes, des facteurs environnementaux et les habitudes de vie. Il est donc crucial de faire la distinction dès le départ, entre les variations génétiques associées à un risque élevé de cancer, de celles qui confèrent un risque modeste ou modéré de développer la maladie. Nous devons toutefois acquérir une compréhension approfondie de ces deux catégories afin de caractériser de façon rigoureuse la nature du profil génétique de risque de cancer du sein dans les diverses populations cibles.

La première catégorie, offre la possibilité de développer, à moyen terme, un test génétique de prédisposition hautement, mais pas complètement, prédictif permettant la détection d'une mutation chez les personnes possédant une histoire familiale de cancer significative. Une proportion substantielle des personnes porteuses d'une telle mutation développera la maladie, tandis que les individus apparentés n'ayant pas hérité de la mutation familiale montrent un risque équivalent à celui de la population en général. Dans un contexte de recherche de type « translational » ou d'une étude pilote ayant pour objectifs de mieux caractériser la validité clinique et l'utilité clinique d'un tel test génétique dans une population donnée, les participants devraient pouvoir exprimer leur choix d'obtenir ou non leur résultat de recherche individuel.

La deuxième catégorie pourrait conduire, à plus long terme, à un test de facteur de risque génétique ayant une valeur prédictive plus faible, influencée par une multitude de paramètres, incluant l'histoire naturelle de la maladie, la prévalence du variant génétique et de la maladie dans la population testée, la pénétrance et les interactions avec d'autres facteurs

16 P. D.P. PHAROAH et al., *loc. cit.*, note 13, 33-36.



de risques génétiques et/ou environnementaux, certains d'entre eux pouvant même exercer un effet protecteur, etc. Vu la nature exploratoire de ce type d'étude épidémiologique, le retour des résultats de recherche aux participants devrait alors se limiter aux conclusions générales et globales de l'étude. Malgré les limitations associées à ce type d'information génétique, il est envisageable de croire qu'éventuellement, il sera possible grâce à des études épidémiologiques robustes impliquant de très grandes cohortes internationales, de dresser un profil génétique du risque de cancer dont l'utilité clinique sera validée, à tout le moins, pour les personnes possédant une histoire familiale de cancer du sein.

Les nombreuses conditions nécessaires et les précautions à mettre en place afin de faciliter l'encadrement clinique et éthique de la communication des résultats de recherche (individuels ou généraux) seront discutées dans ce chapitre.

## 1. Que savions nous?

### *1.1 Découvertes des gènes BRCA1 et BRCA2.*

Afin d'accélérer le transfert et l'application des connaissances en oncogénétique pour le bénéfice des familles à risque élevé de cancer du sein, il nous apparaissait primordial au début de notre étude en 1996 de concentrer nos efforts en ce qui a trait aux mutations délétères dans le gène BRCA1 ou BRCA2, lesquelles augmentent substantiellement le risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. La pertinence clinique d'étudier l'impact de ces mutations dans ces gènes de prédisposition chez ces familles à risque élevé est d'autant plus évidente que la majorité des cas de cancer du sein sont diagnostiqués à un âge précoce, soit, en moyenne, dans la quarantaine.

La première évidence convaincante de l'existence d'un gène de susceptibilité au cancer du sein, a été démontrée par Hall et al., en 1990[17]. Subséquemment, les analyses de liaisons génétiques ont permis de circonscrire la

17 Jeff M. HALL et al., « Linkage of Early Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21 », (1990) 250 *Science*, 1684-1689.

position de BRCA1 à une région de moins d'un cM[18,19,20]. C'est à l'automne 1994 que la structure du gène BRCA1 a enfin été élucidée[21]. Le rôle de ce gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire a été très rapidement confirmé dans plusieurs cohortes internationales et même chez des familles canadiennes à risque élevé[22,23,24].

Presque simultanément, le Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) a localisé le locus BRCA2 sur le chromosome 13q12-13, dans une région de 6 cM, à l'automne 1994[25]. En décembre 1995, Wooster et al.[26] rapportaient la séquence partielle du gène BRCA2, c'est-à-dire environ les deux tiers de la séquence codante. En parallèle, la séquence codante complète, ainsi que la structure exonique du gène BRCA2, ont été déterminées par un consortium Nord-Américain[27].

18 Douglas F EASTON et al., « Genetic Linkage Analysis in Familial Breast and Ovarian Cancer: Results from 214 Families », (1993) 52 *American Journal of Human Genetics*, 678-701.

19 Jacques SIMARD et al., « Genetic Mapping of the Breast-Ovarian Cancer Syndrome to a Small Interval on Chromosome 17q12-21: Exclusion of Candidate Genes EDH17B2 and RARA », (1993) 2 *Human Molecular Genetics*, 1193-1199.2

20 Patricia TONIN et al., « The Gene for Hereditary Breast-Ovarian Cancer, BRCA1, Maps Distal to EDH17B2 in Chromosome Region 17q12-q21 », (1994) 3 *Human Molecular Genetics*, 1679-1682.

21 Yoshio MIKI et al., « A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1 », (1994) 266 *Science*, 66-71.

22 Jacques SIMARD et al., « Common Origins of BRCA1 Mutations in Canadian Breast and Ovarian Cancer Families », (1994) 8 *Nature Genetics*, 392-398.

23 Luchio H CASTILLA et al., « Mutations in the BRCA1 Gene in Families With Early-Onset Breast and Ovarian Cancer », (1994) 8 *Nature Genetics*, 387-391.

24 Lori S FREIDMAN et al., « Confirmation of BRCA1 by Analysis of Germline Mutations Linked to Breast and Ovarian Cancer in Ten Families », (1994) 8 *Nature Genetics*, 399-404.

25 Richard WOOSTER et al, « Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13 », (1994) 265 *Science*, 2088-2090.

26 Richard WOOSTER et al., « Identification of the Breast Cancer Susceptibility Gene BRCA2 », (1995) 378 *Nature*, 789-792.

27 Sean TAVTIGIAN et al., « The Complete BRCA2 Gene and Mutations in Chromosome 13q-Linked Kindreds », (1996) 12 *Nature Genetics*, 333-337.



Dix ans plus tard, les gènes BRCA1 et BRCA2 demeurent les deux principaux gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l'ovaire identifiés. L'analyse de la cohorte du BCLC incluant des familles avec au moins quatre cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 60 ans, ou de l'ovaire, a permis d'estimer qu'environ la moitié des familles avec une incidence élevée de cas de cancer du sein et 80 % des familles présentant des cas de cancer du sein et de l'ovaire pourraient être expliqués par un gène BRCA1 muté[28]. Un gène BRCA2 délétère serait responsable, pour sa part, d'environ un tiers des familles avec plusieurs cas de cancer du sein, cette proportion doublant chez celles ayant au moins six cas de cancer du sein, et serait responsable d'environ 75 % des familles à risque élevé ayant au moins un cas de cancer du sein chez l'homme. Finalement, il est important de noter que d'autres gènes de susceptibilité au cancer du sein, encore inconnus (BRCAX) seraient responsables de 60 % des familles n'ayant que quatre ou cinq femmes atteintes d'un cancer du sein[29]. Les porteurs d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 démontraient un risque accru de développer non seulement un cancer du sein ou de l'ovaire mais aussi certains autres types de cancers[30,31].

### *1.2 Variabilité de la prévalence, de la pénétrance et du profil des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, ainsi que de leur contribution relative selon les populations*

La proportion des familles à risque élevé présentant des cancers du sein ou de l'ovaire attribuables à une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 varie largement au sein des populations étudiées. De plus, la contribution relative des mutations délétères des gènes BRCA1 et BRCA2 chez les familles à risque élevé varie non seulement en fonction de la présentation clinique de ces familles comme nous l'avons mentionné ci-dessus,

28 Deborah FORD et al., « Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families », (1998) 62 *American Journal of Human Genetics*, 676-689.

29 *Id.*

30 Deborah THOMPSON et al., « Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers », (2002) 94 *Journal of the National Cancer Institute*, 1358-1365.

31 THE BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM, « Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers », (1999) 91 *Journal of the National Cancer Institute*, 1310-1316.

mais aussi en fonction de l'importance de l'effet fondateur chez ces peuples[32,33,34,35]. À titre d'exemple, la fréquence des allèles 185delAG du gène BRCA1 et 6174delT du gène BRCA2 a été estimée à environ 1 % et 1,36 %, respectivement, dans la population Juive Ashkénaze. Par ailleurs, la fréquence de la mutation 999del5 du gène BRCA2 serait de 0,6 % dans la population islandaise. Finalement, dans la population caucasienne en général, principalement de l'Europe du Nord, une femme sur 833 serait porteuse d'un allèle BRCA1 muté. Ces données montrent l'importance d'estimer la fréquence des mutations en présence d'un effet fondateur comme on l'observe au Québec.

Il existait aussi au début de notre étude une divergence importante quant aux estimations des valeurs de pénétrance associées aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. En effet, à titre d'exemple, les résultats des analyses du Breast Cancer Linkage Consortium à partir des familles à risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire suggèrent que les femmes porteuses d'une mutation délétère du gène BRCA1 ou BRCA2 ont plus de 80 à 87 % de risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans[36,37,38]. D'autres études estimaient que parmi une cohorte de volontaires Juifs Ashkénazes porteurs d'une des trois mutations fréquentes dans leur population, le risque cumulatif de développer un cancer du sein au cours de la vie serait de 56 %[39]. Une telle divergence entre les estimations des risques obtenus à partir du BCLC et d'une population en général a aussi été rapportée pour la mutation 999del5 du gène BRCA2 chez les Islandaises, suggérant un risque cumulatif de cancer du sein de 36 % à l'âge de 70 ans[40].

32 Csilla SZABO et al., « Population Genetics of BRCA1 and BRCA2 », (1997) 60 *American Journal of Human Genetics*, 1013-1020.

33 Peter DEVILEE, « BRCA1 and BRCA2 Testing : Weighing the Demand Against the Benefits », (1999) 64 *American Journal of Human Genetics*, 943-948.

34 Jeffery P. STRUEWING et al., « The Risk of Cancer Associated with Specific Mutations of BRCA1 and BRCA2 Among Ashkenazi Jews », (1997) 336 *New England Journal of Medicine*, 1401-1408.

35 Steinunn THORLACIUS et al., « A Single BRCA2 Mutation in Male and Female Breast Cancer in Families From Iceland with Varied Cancer Phenotypes », (1996) 13 *Nature Genetics*, 117-119.

36 D. FORD et al., *loc. cit.*, note 28, 676-689.

37 P. DEVILEE, *loc. cit.*, note 33, 943-948.

38 Douglas F. EASTON, « Breast Cancer Genes-What are the Real Risks? » (1997) 16 *Nature Genetics*, 210-211.

39 J. P. STRUEWING et al., *loc. cit.*, note 34, 1401-1408.



De nombreuses causes peuvent expliquer cette divergence[41,42,43]. D'une part, il existe des différences méthodologiques, que ce soit au niveau du recrutement ou au niveau des méthodes de calcul. D'autre part, il est possible que les estimations obtenues à partir de cohortes issues de certaines communautés soient influencées par i) l'existence d'une corrélation génotype-phénotype, c'est-à-dire que certaines mutations affecteraient plus spécifiquement le risque de cancer du sein et d'autres plus spécifiquement celui de cancer de l'ovaire; ii) des différences concernant le style de vie et les facteurs environnementaux; et iii) la présence d'allèles à faible pénétrance modifiant le risque de cancer, lesquelles seraient plus ou moins spécifiques pour une population.

## 2. De la recherche à la clinique : exemple d'un programme de recherche « translational » intégrée

Malgré les progrès des connaissances sur les gènes de susceptibilité BRCA1 et BRCA2, les données sur la contribution de ceux-ci dans la population canadienne française étaient au début de notre étude très limitées à plusieurs égards. Comme nous l'avons mentionné précédemment, il existe non seulement une divergence importante quant aux estimations concernant la contribution relative des gènes de susceptibilité BRCA1 et BRCA2 dans les cas familiaux de cancer du sein, mais les données provenant des autres populations étudiées peuvent difficilement être extrapolées à la population canadienne française, en raison d'un effet fondateur spécifique du point de vue génétique[44]. Il est donc essentiel d'avoir des estimations précises propres à notre population.

40 Steinunn THORLACIUS et al., « Population-Based Study of Risk of Breast Cancer in Carriers of BRCA2 Mutation », (1998) 352 *Lancet*, 1337-1339.

41 P. DEVILEE, *loc. cit*, note 33, 943-948.

42 D. F. EASTON, *loc. cit.*, note 38, 210-211.

43 Douglas F. EASTON et al., « Breast Cancer Risks for BRCA1/2 Carriers », (2004) 306 (5705) *Science*, 2187-2191.

44 Charles SCRIVER, « Human Genetics : Lessons from Québec Populations », (2001) *Annual Reviews in Human Genetics* 69-101.

En dépit d'une certaine incertitude associée à la question de la prise en charge clinique des personnes porteuses d'un gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire qui existait à la fin des années 90, des recommandations ont été publiées par plusieurs associations ou comités consultatifs d'experts provenant de plusieurs pays[45,46,47,48,49,50,51,52,53]. Il a été recommandé par l'Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé (OCCETS)[54] qu'un suivi spécifique était indispensable et la conduite de larges études épidémiologiques et génétiques devait être encouragée afin de répondre aux nombreuses questions encore en suspens dans ce domaine. Notre étude « translationale » qui visait à estimer de nombreux paramètres, notamment la prévalence et la pénétrance des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 dans la population canadienne française, s'inscrivait parfaitement dans le cadre de cette recommandation.

45 Nicole ALBY et al., « Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge? », (1998) Expertise collective INSERM, *Les éditions INSERM* 635 pages.

46 François EISINGER et al., « Recommendations for Medical Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer : the French National Ad Hoc Committee », (1998) 9 *Annals of Oncology* 939-950.

47 François EISINGER et al., « Management of Women at High Genetic Risk of Ovarian Cancer », (1999) 354 *Lancet* 1648.

48 Hans F. VASEN et al., « Current Policies for Surveillance and Management in Women at Risk of Breast and Ovarian Cancer : A Survey among 16 European Family Cancer Clinics. European Familial Breast Cancer Collaborative Group », (1998) 34 *European Journal of Cancer* 1922-1926.

49 Wylie BURKE et al., « Recommendations for Follow-up Care of Individuals With an Inherited Predisposition to Cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium, (1997) 277 *JAMA* 997-1003.

50 Barbara Ann KOENIG et al., « Genetic Testing for BRCA1 and BRCA2 : Recommendations of the Stanford Program in Genomics, Ethics, and Society », (1998) Breast Cancer Working Group, 7 *Journal of Womens Health* 531-545.

51 Wendy C. McKINNON et al., « Predisposition Genetic Testing for Late-Onset Disorders in Adults », (1997) A Position Paper of the National Society of Genetic Counselors. 278 *Journal of the American Medical Association* 1217-1220.

52 Brian A. CLARK et al., « Cancer Genetics for the Clinician : Recommendations on Screening for BRCA1 and BRCA2 Mutations », (2000) 67 *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 408-415.

53 J Mark ELWOOD et al., « Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Première partie; Risques et interventions », (1999) 20 *Maladies chroniques au Canada* 4-16.

54 Hussein Z. NOORANI et al., *Predictive Genetic Testing for Breast and Prostate Cancer*, Ottawa Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2000.



Notre équipe a donc débuté, en 1996, un « projet-pilote » de recherche intitulé : « Étude génétique et épidémiologique des cancers familiaux : Cancer du sein et de l'ovaire ». Cette étude a été conçue afin d'améliorer le transfert rapide des découvertes scientifiques vers la clinique et ainsi d'optimiser la prévention, la prise en charge, et la qualité de vie des patients. Par conséquent, il était initialement prévu d'offrir à moyen terme aux familles du Québec d'ascendance française la possibilité d'obtenir, si elles le désiraient, leurs résultats d'analyses de recherche. Notre programme de recherche clinique multidisciplinaire a regroupé graduellement plusieurs chercheurs et cliniciens provenant de diverses régions du Québec et du Canada. L'intégration d'un volet clinique était essentielle afin de respecter les exigences fondamentales en éthique pour ce genre de projet de recherche en génétique au Canada. D'ailleurs, cette approche est aussi celle qui a été préconisée par des groupes d'experts sur la scène internationale[55]. De plus, il nous apparaissait essentiel d'offrir aux médecins traitants la possibilité d'avoir accès à un réseau de cliniciens-chercheurs agissant comme personnes ressources dans les différentes régions du Québec. Nous avons recruté dans le cadre de cette étude plus de mille participants provenant d'environ 250 familles à risque élevé de cancer du sein.

Notre expérience fructueuse de collaboration et la maturité acquise au cours des cinq premières années de notre projet, nous a donné l'opportunité de créer une large équipe interdisciplinaire et internationale en oncogénétique en janvier 2001 grâce au financement octroyé par le programme de création d'Équipe Interdisciplinaire de Recherche en Santé (EIRS) des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) : l'équipe, « INHERIT BRCAs » (INterdisciplinary HEalth Research International Team on BReast CAncer susceptibility). L'établissement d'INHERIT BRCAs a facilité l'arrimage de notre programme de recherche clinique à plusieurs études nationales et internationales, ce qui a eu pour conséquence d'accroître de façon importante l'impact de nos analyses non seulement du point de vue de la puissance statistique, mais aussi de la pertinence clinique des questions faisant l'objet de nos recherches. Sans la collaboration de nos

55 N. ALBY et al., *loc. cit.*, note 45.

collègues internationaux, il nous aurait été impossible d'effectuer rigoureusement ces analyses en épidémiologie génétique et clinique, compte tenu de la taille de l'échantillonnage requis. La création d'INHERIT BRCAs constitue donc un prototype de recherche intersectorielle et multidisciplinaire sur une susceptibilité génétique impliquée dans une maladie complexe. Nous espérons avoir regroupé les expertises requises afin d'accélérer le développement d'opinions et de ressources pour les différentes associations médicales et professionnelles dans l'établissement de recommandations, en ce qui a trait à la prise en charge clinique et à l'évaluation des soins de santé qui pourraient découler des découvertes dans ce domaine.

## 3. Pertinence clinique du test de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

L'évaluation rigoureuse de la pertinence clinique d'un nouveau test génétique, étape fondamentale dans l'établissement d'une stratégie applicable au retour des résultats de recherche, nécessite des réponses à trois questions fondamentales : 1) Est-ce que le test peut identifier de façon précise et fiable le variant génétique (génotype) d'intérêt? Cette question fait référence à la validité analytique du test de laboratoire qui tient compte de la sensibilité analytique, la spécificité analytique, le contrôle de qualité et la robustesse du test. 2) Est-ce que l'identification du génotype permet la prédiction de la présence, ou du risque de développer, la condition clinique qui y est associée (phénotype)? Cette question complexe concerne la notion de la validité clinique du test et elle nécessite des informations supplémentaires en ce qui a trait à la sensibilité clinique, la spécificité clinique, la prévalence de la maladie, la valeur prédictive, positive et négative, ainsi que la pénétrance qui devrait tenir compte, dans la mesure du possible, des interactions potentielles avec des facteurs environnementaux et/ou génétiques pouvant modifier l'impact d'une mutation. La performance clinique d'un test a donc pour objectif d'identifier correctement le phénotype, tandis que la performance analytique a pour objectif de d'identifier correctement le génotype. 3) Est-ce que l'identification de la condition clinique (la maladie ou le risque de la développer) a des implications significatives pour la prévention et/ou le traitement pour le patient? Ainsi l'utilité clinique représente une estimation des risques et les bénéfices associés à l'introduction du test en clinique et doit tenir compte d'une multitude de paramètres dont par exemple : l'histoire naturelle de la maladie et des risques pour la santé, de la disponibilité et l'accessibilité des services, de l'efficacité des interventions destinées à éviter les conséquences cliniques néfastes de la maladie et une évaluation économique[56,57]. La notion de validité scientifique d'un résultat de test génétique devrait préférablement s'appuyer sur l'ensemble de ces considérations.



Voici quelques exemples illustrant comment notre programme de recherche « translational » pouvait fournir au cours des années des renseignements pertinents procurant des éléments de réponses à plusieurs de ces questions. Le premier objectif de notre étude était de caractériser le profil des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 dans la population canadienne française au Québec pour les raisons mentionnées précédemment. Cette information est importante dans la détermination de la sensibilité analytique, notamment en ce qui concerne les faux négatifs. En effet, la connaissance de la prévalence des différents types d'altérations génétiques (faux-sens, non-sens, petite ou grande délétion ou insertion, réarrangement chromosomique, mutation de régulation, épissage anormal, etc.) retrouvées dans la population cible, nous guide dans le choix des méthodes d'analyses les plus appropriées afin de détecter ces mutations avec une sensibilité élevée et ce, à un coût raisonnable. Cette information est d'autant plus importante considérant l'existence de l'effet fondateur dans la population canadienne française au Québec. En effet, certaines mutations seront plus ou moins fréquentes et leur prévalence peut varier d'une région à une autre, d'où la pertinence d'effectuer des études de démographie génétique. D'autre part, la spécificité analytique (nombre de fois qu'un test est négatif quand la mutation est absente) d'un tel test génétique devrait être à toute fin pratique près de 100 %. Il s'agit d'avoir un nombre suffisant de tests chez de nombreux individus pour en être convaincu. Par ailleurs, notre collaboration avec le Dr Peter Bridge qui dirige le Molecular Diagnostic Laboratory, un laboratoire certifié, au Alberta Children's Hospital à Calgary, nous a permis de confirmer les résultats des tests de recherche, en particulier chez les individus provenant de familles positives.

---

56 Marta GWINN et al., « Epidemiologic Approach to Genetic Tests : Population-Based Data for Preventive Medecine », dans M.J. KOURY, J. LITTLE, W. BURKE (dir.), *Human Genome Epidemiology : A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*, New York, Oxford University Press, 2004, 195-206.

57 James E HADDOW et al., « ACCE : A Model Process for Evaluating Data on Emerging Genetic Tests », *id.*, 217-233.

Notre étude épidémiologique et génétique avait aussi comme objectifs de nous procurer une estimation de la pénétrance des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2, chez les Québécoises ayant une histoire familiale importante de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Cette information est utile afin d'estimer, le plus justement possible, la validité clinique de ce test prédictif. En effet, la valeur de la pénétrance influencera la sensibilité clinique qui tient compte des vrais positifs, soit la proportion de tests positifs chez les individus ayant la maladie ou qui la développeront, et des faux négatifs correspondant à la proportion de ceux ayant un test négatif parmi ces individus. Les faux négatifs cliniques ne sont généralement pas causés par une erreur de laboratoire. Ils indiquent plutôt que le développement de la maladie ne serait pas seulement causé par les mutations testées, mais aussi par d'autres mutations, par exemple dans d'autres gènes de susceptibilité non testés ou inconnus, ainsi que d'autres facteurs. Cette situation s'applique à la susceptibilité génétique du cancer du sein, sachant qu'une proportion importante des cas familiaux ne s'explique pas par des mutations dans les gènes BRCA1 ou BRCA2. À cet égard, il nous semblait important d'effectuer en parallèle des recherches exploratoires d'épidémiologie génétique et de génomique en collaboration avec nos collègues internationaux afin de découvrir de nouveaux gènes de susceptibilité au cancer du sein.

L'estimation de la pénétrance est aussi d'une grande utilité afin d'établir la spécificité clinique du test qui tient compte des vrais négatifs, soit la proportion de tests négatifs parmi les individus qui ne sont pas atteints de la maladie ou qui ne la développeront pas, et des faux positifs qui représentent la proportion de ceux ayant un tests positifs parmi ces individus. Les faux positifs cliniques peuvent être causés par une erreur analytique et plus particulièrement être la conséquence d'une pénétrance incomplète du variant génétique testé. Ainsi, certains individus peuvent être porteurs d'une mutation dans un gène de prédisposition au cancer du sein, mais ne développeront pas ce cancer au cours de leur vie. La performance clinique d'un test illustre donc sa capacité d'identifier correctement le phénotype.

Afin de déterminer les valeurs prédictives positives et négatives d'un test d'ADN, il est nécessaire d'estimer la prévalence de la condition médicale (maladie) dans la population testée. Il est donc important de bien caractériser la population qui a le plus de chance de bénéficier d'un tel test prédictif. Nous avons donc concentré nos études aux personnes provenant de familles à risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire, c'est-à-dire généralement lorsque l'on retrouve un regroupement d'au moins trois personnes atteintes de cancer au premier degré ou au moins quatre personnes atteintes au 1er ou 2e degré. La prévalence de la maladie peut aussi être influencée par l'ethnicité et le sexe. Comme nous l'avons déjà mentionné, nos études en démographie génétique avaient aussi comme objectif d'évaluer la distribution et la diffusion des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 chez les familles du Québec d'ascendance française[58]. Par ailleurs, il faut toutefois savoir que certaines mutations dans un même gène peuvent avoir des conséquences différentes et/ou être associées à différents phénotypes. Il est donc pertinent de bien connaître le profil des mutations dans la population ciblée, et plus particulièrement celles qui sont récurrentes.



La relation phénotype/génotype est donc d'une grande utilité pour les cliniciens et le conseil génétique. Cette relation est toutefois très complexe. Puisque l'impact d'une mutation peut être modifié par des facteurs environnementaux, hormonaux ou génétiques. Il est important de noter que même en présence des mutations dans les gènes tels que BRCA1 et BRCA2, il est vraisemblable qu'il y a d'autres loci génétiques qui modifient le risque de la maladie. Un volet de notre programme de recherche est dédié à ce phénomène. Un autre volet s'inscrit dans le cadre de l'étude prospective épidémiologique IBCCS (International BRCA1/2 Carrier Cohort Study) chez une cohorte internationale de plus de 3500 personnes porteuses d'une mutation. Elle a pour objectif d'évaluer les risques pour les porteurs de gènes délétères BRCA1 ou BRCA2 de développer un cancer durant leur vie et ce en fonction de plusieurs autres facteurs de risque environnementaux, hormonaux et des habitudes de vie, ainsi que de l'efficacité d'approches préventives ou thérapeutiques[59]. Nos activités de recherche dans ces domaines nous permettront d'approfondir notre connaissance des divers facteurs influençant cette relation phénotype/génotype, ainsi que les risques et bénéfices associés aux interventions de prévention/réduction de risque et de traitement chez ces individus. Ces informations sont d'une importance capitale afin de mieux évaluer l'utilité clinique d'un test de prédisposition au cancer.

---

58 Hélène VÉZINA et al., « Molecular and Genealogical Characterization of the R1443X-BRCA1 Mutation in High-Risk French-Canadian Breast/Ovarian Cancer Families », (2005) *Human Genetics*. In Press.

59 David GOLDGAR et al., « The International BRCA1/2 Carrier Cohort Study : Purpose, Rationale and Study Design », (2000) 2 *Breast Cancer Research* e010.

On fait appel à ce concept d'utilité clinique lorsque nous considérons notamment les implications significatives pour la santé des patients testés et de la disponibilité et de l'accessibilité à des approches de prévention ou thérapeutiques. En ce qui nous concerne, les personnes porteuses d'une mutation dans le gène BRCA1 ou BRCA2, l'augmentation substantielle du risque de développer un cancer du sein et/ou un cancer de l'ovaire, représentent sans équivoque une conséquence sérieuse. À titre d'exemple, il a été estimé que les porteuses d'une mutation dans le gène BRCA1 qui n'ont pas été sélectionnées sur la base de leur histoire familiale de cancer possèdent un risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire avant 50 ans, 32 fois et 68 fois plus élevé que la population en général, respectivement[60].

Au cours des dernières années, plusieurs études ont évalué l'impact des différentes approches de surveillance, de réduction du risque ainsi que de l'efficacité de certains traitements, ce qui a permis le développement de lignes directrices fondées sur ces évidences dans plusieurs pays[61,62]. Le groupe INHERIT BRCAs participe activement à ce processus normatif[63].

Notre programme de recherche inclut aussi un volet psycho-social depuis 1998 qui a pour objectifs d'évaluer les effets des tests génétiques de

60 Antonis ANTONIOU et al., « Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations in Case Series Unselected for Families History : A Combined Analysis of 22 Studies », (2003) 72 *American Journal of Human Genetics* 1117-1130.

61 François EISINGER et al., « Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004) », 91 *Bull Cancer* 219-237.

62 NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE), « Familial breast cancer : the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Clinical Guideline », (2004) London, England : NICE.

63 Les chercheurs cliniciens de l'équipe INHERIT ont mis sur pied un comité médical consultatif, afin de discuter des solutions à apporter aux principaux défis rencontrés en clinique à propos des différents résultats de recherche possibles et leur interprétation, ainsi que la prise en charge clinique des participants. En parallèle, afin d'harmoniser les recommandations à l'échelle nationale et de préparer des lignes directrices concernant l'éducation, le conseil génétique et la gestion clinique pour le cancer héréditaire du sein et des ovaires et les membres d'INHERIT BRCAs ont établi un partenariat avec l'Association canadienne des organismes provinciaux de lutte contre le cancer (CAPCA) et Santé Canada. L'élaboration des lignes directrices requiert, à la fois, la synthèse d'information existante et celle d'information nouvelle.



prédisposition au cancer du sein sur la qualité de vie, la compréhension des différents types de résultats de test, les relations familiales et les comportements de surveillance et de prévention du cancer dans la population québécoise d'ascendance française. Les résultats de cette étude épidémiologique seront fort utiles dans l'évaluation de ce test prédictif.

Considérant la pertinence clinique potentielle que pourrait avoir plusieurs des résultats de tests génétiques effectués dans le cadre de ses recherches, l'équipe INHERIT BRCAs s'est associée à l'équipe de chercheurs du Centre de recherche en droit public (CRDP) de l'Université de Montréal afin de développer un encadrement éthique propice à la divulgation personnelle ou générale de ces résultats. Il se retrouve entre autres dans des clauses s'adressant spécifiquement à la question du retour des résultats développée pour les formulaires de consentement utilisés pour le projet. Cet encadrement éthique a été revu à plusieurs reprises afin de refléter les plus récentes positions scientifiques, éthiques et juridiques sur la problématique du retour des résultats. Bien que dans ce chapitre, seule la question relative à l'émergence d'une obligation de retourner des résultats individuels ou généraux ne soit abordée, là ne s'arrête pas le travail de l'équipe du CRDP. Les chercheurs du CRDP travaillent également sur toutes les questions qui sont impliquées par un tel retour des résultats : protection de l'information génétique (assurance, emploi), divulgation aux apparentés, consignation de l'information génétique au dossier de recherche ou au dossier médical etc. Une telle démarche est essentielle à l'élaboration d'un encadrement complet de la problématique du retour des résultats.

## 4. L'ÉMERGENCE DE L'OBLIGATION ÉTHIQUE DE RETOURNER DES RÉSULTATS DE RECHERCHE

Le devoir éthique de communiquer des résultats de recherche a des origines relativement récentes. En effet, l'obligation d'informer les participants de leurs résultats de recherche (généraux ou individuels) a commencé à être discutée dans la majorité des textes éthiques au courant des années 1990. Dans la plupart des textes normatifs de l'époque, les recommandations concernant le retour des résultats manquaient de précision et pouvaient être interprétées comme imposant une obligation de divulgation extrêmement exigeante ou au contraire insuffisante, selon le lecteur et ne faisait pas de différence entre les résultats de recherche généraux et les résultats individuels. Ce n'est qu'à son cinquième amendement (octobre

2000, Edinburgh) que la Déclaration de Helsinki, référence en matière d'éthique de la recherche sur des sujets humains[64], fut modifiée de façon à contenir une disposition applicable à la dissémination des résultats de recherche. Dans cette disposition (paragraphe 27) l'Association médicale mondiale soulignait que :

> « Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles [...]. »[65]

Le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) fut une des premières organisations internationales à reconnaître l'importance d'informer les participants des résultats de recherche biomédicale. Dans ses *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* de 1991, l'Organisation prenait position à l'effet que :

> « Part of the benefit that communities, groups and individuals may reasonably expect from participating in studies is that they will be told of findings that pertain to their health. Where findings could be applied in public health measures to improve community health, they should be communicated to the health authorities. In informing individuals of the findings and their pertinence to health, their level of literacy and comprehension must be considered. Research protocols should include provision for communicating such information to communities and individuals. »[66]

Cette même année, en France, le Comité consultatif national d'éthique dans un avis précurseur sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population préconisait que :

> « Chaque individu doit, en principe, être tenu au courant des éventuels résultats des investigations et être informé clairement de leur signification. Mais, comme ces résultats, qu'il s'agisse de diagnostics de certitude ou de diagnostics de probabilité, peuvent avoir des conséquences sur la vie et le comportement de l'individu ayant compris la portée éventuelle de ces analyses sur sa vie, chacun peut, dès le moment du prélèvement, demander à ne pas être informé des résultats. Pour certaines recherches fondamentales, en particulier celles cherchant à déterminer des facteurs de risque dans des maladies multifactorielles où aucune attitude préventive n'est sérieusement envisageable, il serait préférable de préciser avant le prélèvement qu'aucun résultat, quel qu'il soit, ne sera communiqué. »[67]

Les premières recommandations québécoises portant sur le retour des résultats de recherche en génétique humaine, intitulées *Médecine génétique et recherche génomique,* datent de 1995[68]. Ces recommandations furent élaborées par le Réseau de génétique humaine appliquée du Fond de recherche en santé du Québec. D'après ces recommandations :

> IV.2 « Le chercheur principal doit transmettre au participant et à la communauté des renseignements sur les résultats des analyses qui soient le plus complets possibles, conformes aux données scientifiques et mis à jour périodiquement. Le maintien d'un haut niveau d'exactitudes des renseignements doit être assuré par le travail d'équipe, en tenant compte des expertises de chacun des membres de l'équipe de recherche, des connaissances cliniques et des conseillers génétique. Le chercheur principal doit prendre en considération le niveau de participation de chaque participant, les limites des services cliniques

64 ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE (ASM), Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, Edinburgh, 2000 <http://www.wma.net/f/policy/pdf/17c.pdf>.

65 *Id.*, par. 27.

66 CONSEIL DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DES SCIENCES MÉDICALES (CIOMS), *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies*, Geneva, 1991, <http://www.cioms.ch/frame_1991_texts_of_guidelines.htm> par. 13.

67 COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE (CCNE), *Avis sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population. (Problèmes des « banques » de l'ADN, des « banques » de cellules et de l'informatisation des données)*, France, 1991.

68 RÉSEAU DE GÉNÉTIQUE HUMAINE APPLIQUÉE DU FRSQ, « Médecine génétique et recherche génomique », (1995) 8 *Recherche en santé*, 30-34.

disponibles et les différentes situations familiales (expressivité phénotypique variable) dans la transmission des renseignements aux participants. »[69]

et

IV. 3 « Le chercheur doit transmettre au participant des renseignements quant au lien ayant été établi entre son génotype et son phénotype, selon les résultats de l'analyse. Il doit aussi le renseigner sur la sensibilité des résultats. [L]orsque le chercheur a un doute quant au résultat de l'analyse il doit consulter. »[70]

Finalement

Conclusion 4 « Les participants ont le droit de s'attendre à bénéficier des connaissances résultant de la recherche. Ces données devraient leur être raisonnablement disponible. »[71]

Il est difficile pour le lecteur de déterminer lesquelles des recommandations sont applicables aux résultats de recherche généraux et lesquelles s'appliquent plutôt aux résultats individuels spécifiques. Il semblerait, à première vue, que la recommandation IV.3 concernerait le retour de résultats individuels spécifiques, tandis que la recommandation IV.2 et la Conclusion 4 s'appliqueraient plutôt au retour de résultats généraux, mais une autre interprétation du texte pourrait assez facilement être soutenue. On constate aussi la profusion de critères à prendre en considération laissant au chercheur un degré de discrétion important dans sa décision de retourner (ou non) des résultats de recherche individuels ou généraux aux participants.

Ce document néanmoins innovateur du Réseau de génétique humaine appliquée du FRSQ influença les membres de l'équipe INHERIT BRCAs dans la rédaction des deux clauses applicables au retour des résultats présentes à la première version du formulaire de consentement (1996) utilisée dans le cadre du projet. La première version des clauses concernant le

69 *Id.*, par. IV. 2.

70 *Id.*, par. IV.3.

71 *Id.*, conclusion 8.



retour des résultats utilisant un modèle de style case à cocher se lisait comme suit :

Question 1 : Je désire être informé des résultats des tests d'analyse génétique effectués à partir de mes échantillons sanguins.

Oui ☐ Non ☐

Question 2 : Je désire qu'on prévienne mon médecin traitant le Dr _____ des résultats obtenus concernant le risque de développer certains types de cancers.

Oui ☐ Non ☐

Le problème le plus important avec la rédaction de ces clauses est que celles-ci ne discriminaient aucunement entre des résultats de recherche fondamentaux qui seraient difficilement compréhensibles et inutiles pour le participant et son médecin et des résultats de type « *translational* » qui auraient eu des implications cliniques significatives pour le participant. Selon la clause, le participant était donc en droit de s'attendre à recevoir ses résultats de recherches quelles que soient leurs implications. Il faut cependant comprendre que ceci était la norme à l'époque, non seulement au Canada, mais aussi ailleurs dans le monde (comparer par exemple aux *Lignes directrices* du CIOMS citées précédemment[72]). Les rédacteurs des premiers textes éthiques concernant le retour des résultats en recherche biomédicale, conscients d'avancer en territoire inconnu, avaient délibérément choisi de laisser une importante discrétion aux chercheurs. Ceci avait l'avantage de reconnaître que la nature de l'obligation de divulguer des résultats de recherche pourrait varier selon le protocole et le type de recherche ou même certaines composantes de leur programme de recherche.

En 1997, les trois organismes fédéraux majeurs en matière de financement de la recherche au Canada (Conseil de recherche médicales du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Conseil de recherches en sciences humaines du Canada) décidèrent d'imposer une politique commune aux chercheurs Canadiens en éthique de la recherche sur des sujets humains : L'Énoncé de politique des

72 CONSEIL DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DES SCIENCES MÉDICALES (CIOMS), *op. cit.*, note 66, p. 1.

trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains[73]. Malheureusement, ce nouveau document, appelé à jouer un rôle prédominant en matière d'éthique de la recherche au Canada, allait apporter peu de nouvelles solutions relativement au retour des résultats de recherche. L'Énoncé se limitant, en matière de recherche génétique, à une directive générale à l'effet que :

> Règle 8.1 « Les chercheurs en génétique obtiendront le consentement libre et éclairé des sujets pressentis et leur communiqueront les résultats de leurs études si ceux-ci désirent les connaître.[74] »

Plus loin, on retrouve certaines précisions :

> Règle 8.9 « [L]orsque c'est possible, les chercheurs devraient clarifier avec le sujet si les résultats doivent être utilisés pour lui-même, pour ses parents biologiques ou pour les deux. En outre, le fait de décider si les résultats de toute analyse seront disponibles ou non et si le sujet désire en prendre connaissance facilite le processus de consentement éclairé.[75] »

Malgré ces précisions sur le rôle et l'importance du formulaire de consentement pour le retour des résultats, l'*Énoncé des trois Conseils* n'encadre pas suffisamment la décision du chercheur de communiquer ou non les résultats. En effet, celui-ci reste libre de décider si les résultats de toute analyse seront disponibles ou non, l'*Énoncé* ne se prononçant pas sur les éléments qui devraient être pris en compte pour faire ce choix. De plus, *l'Énoncé des trois Conseils* ne fait aucune distinction entre les résultats de recherche individuels et les résultats généraux.

---

73 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA (IRSC, CRSN et CRSH), *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, Ottawa, 1998 (mises à jour en 2000 et 2002) <http://www.pre.ethics.gc.ca/francais/pdf/ TCPS%20June2003_F.pdf>.

74 *Id.*, p. 8.2.

75 *Id.*, p. 8.9.



Toutefois ce document a apporté certaines précisions quant à l'importance du conseil génétique dans le cadre du retour des résultats :

> Règle 8.4 « Les chercheurs en génétique et les CÉR s'assureront que le protocole de recherche prévoit que les participants auront, si nécessaire, accès à des services de conseil génétique. »[76]

Plus loin, on retrouve dans cette section, d'autres précisions supplémentaires pertinentes à une étude interdisciplinaire comme celle entreprise par le groupe INHERIT BRCAs :

> « Le conseil génétique avant et après les tests de dépistage fait partie intégrante des projets liés aux applications les plus récentes de tests de dépistage (par exemple, prédisposition génétique au cancer du sein). En conséquence, les chercheurs doivent admettre que, dans ce domaine complexe, il est essentiel d'informer les sujets de tous les éléments relatifs aux tests de dépistage (par exemple, interprétation des résultats et offre d'autres services de conseil génétique une fois ceux-ci disponibles). Comme il s'agit de projets de tests de dépistage, il faudrait également veiller à combiner l'expertise clinique à celle du chercheur en génétique. »[77]

Les versions 2 et 3 des clauses applicables au retour des résultats, développées au cours de l'année 1999 par l'équipe impliquée actuellement dans le programme INHERIT BRCAs ne présentaient donc pas de différences profondes avec la clause originale discutée préalablement. Les modifications apportées aux versions 2 et 3 visant essentiellement à apporter des précisions mineures pour favoriser le caractère confidentiel de la divulgation des résultats :

> Version 2 (février 1999)
>
> Question 1 : Je désire être informé des résultats des tests d'analyse génétique effectués à partir de mes échantillons sanguins lors d'une rencontre individuelle avec un médecin.
>
> Oui ☐ Non ☐

---

76 *Id.*, p. 8.5.

77 *Id.*, p. 8.5.

Question 2 : Je désire qu'on prévienne mon médecin traitant des résultats obtenus concernant le risque de développer certains types de cancers.

Oui ☐ Non ☐

Version 3 (décembre 1999)

Je désire être informé personnellement des résultats des tests génétiques effectués sur mon matériel génétique.

Oui ☐ Non ☐

J'autorise le médecin qui m'a donné mes résultats en consultation médicale à faire parvenir une copie ou un résumé de cette consultation à mon médecin traitant.

Oui ☐ Non ☐

J'autorise ce même médecin qui m'a transmis mes résultats à faire parvenir une copie de mon résultat d'analyse moléculaire à mon médecin traitant ou aux médecins que je lui désignerai.

Oui ☐ Non ☐

Il est bon de noter que la version 3 et les versions subséquentes du formulaire de consentement, ont été reformulées afin de mieux informer le participant que la communication des résultats concernait plus spécifiquement les analyses des mutations inactivatrices dans les gènes BRCA1 et BRCA2 connues dans la population canadienne française. Cette modification permettait ainsi de distinguer entre différents types d'analyses génétiques se retrouvant dans deux catégories, l'un nécessitant un retour de résultats individuels et l'autre, par exemple le nouveau volet du projet se rapportant à la localisation et à l'identification de nouveaux loci/gènes de susceptibilité au cancer du sein, incluant des analyses de nature épidémiologique et exploratoire conduisant plutôt à la communication de résultats généraux.

Toujours en 1999, la première tentative d'apporter les précisions nécessaires à un encadrement éthique plus complet et moins arbitraire du retour des résultats allait provenir de la National Bioethics Advisory Commission (NBAC) des États-Unis. Premier constat du rapport de cette Commission intitulé *Research Involving Human Biological Materials : Ethical Issues and Policy Guidance* :



Les experts ne s'entendent toujours pas à savoir si les résultats de recherche devraient être communiqués aux participants. Cependant, d'après NBAC, la plupart des experts croient que des résultats ne devraient pas être donnés aux participants à moins d'être confirmés, fiables et de constituer une information significative ou pertinente sur le plan clinique[78].

Suite à cette constatation, l'organisme émettait les deux recommandations suivantes :

Recommendation 14 – "IRBs should develop general guidelines for the disclosure of the results of research to subjects and require investigators to address these issues explicitly in their research plans. In general, these guidelines should reflect the presumption that the disclosure of research results to the subject represent an exceptional circumstance. Such disclosure should occur only when all of the following apply :

a) the findings are scientifically valid and confirmed

b) the findings have significant implications for the subject's heath concerns, and

c) a course of action to ameliorate to treat these concerns is readily available."[79]

Recommendation 15 – "The investigator in his or her research protocol should describe anticipated research findings and circumstances that might lead to a decision to disclose the findings to a subject, as well as a plan for how to manage such a disclosure."[80]

Il est intéressant et informatif de constater qu'en 1999, une Commission nationale de bioéthique américaine n'imposait toujours pas d'obligation ferme de divulguer des résultats confirmés, fiables et significatifs. Les critères de la NBAC ayant essentiellement comme rôle d'empêcher des divulgations excessives de la part des chercheurs. Quant à l'existence d'une

---

78 NATIONAL BIOETHICS ADVISORY COMMISSION (NBAC), *Research Involving Human Biological Materials : Ethical Issues and Policy Guidance*, Rockville, 1999, p. 71, <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/hbm.pdf> .

79 *Id.*, rec. 14.

80 *Id.*, rec. 15.

éventuelle obligation de révéler aux participants les résultats de recherche qui rencontreraient les critères qu'elle avance, la NBAC choisit de ne pas se prononcer... Les critères avancés par la NBAC allaient cependant jouer un rôle important dans le développement d'un devoir éthique de divulguer des résultats individuels aux participants de recherche et allaient être repris et adaptés par de nombreuses organisations éthiques.

Parallèlement à l'entreprise du NBAC, le Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) québécois allait lui aussi se positionner sur la problématique du retour des résultats. Tout d'abord, le RMGA, dans son *Énoncé de principes : Recherche en génomique humaine* allait être le premier organisme professionnel scientifique à reconnaître de façon explicite la nécessité de traiter différemment les résultats spécifiques et les résultats généraux de recherche. S'avançant jusqu'à dire qu'« une personne reste toujours libre de s'informer sur les résultats généraux. »[81]

Le RMGA élaborera les recommandations suivantes quant à la divulgation des résultats généraux :

> « Le chercheur principal communiquera dans les meilleurs délais aux participants et au public intéressés de l'information sur les résultats généraux de sa recherche qui soit la plus complète possible et conforme aux données scientifiques courantes.
>
> Le maintien d'un haut niveau d'exactitude dans l'information doit être assuré par le travail d'équipe, en tenant compte des expertises de chacun des membres de l'équipe de recherche, des connaissances cliniques et du conseil génétique.[82] »

Il se prononcera ensuite sur la nécessité de communiquer des résultats de recherche individuels aux participants :

> « [L]orsque les résultats sont scientifiquement validés, qu'ils ont des implications significatives pour la santé du participant et que la prévention ou un traitement est disponible, ces résultats doivent être communiqués au participant par l'entremise de son médecin traitant, à moins que le participant ait indiqué ne pas vouloir recevoir de résultats. Dans la transmission des résultats au participant, les choix de chaque participant, les limites des services cliniques disponibles, l'accessibilité de services de conseil et les implications familiales doivent être pris en considération. »[83]

On comprend par cette formulation que les critères mis de l'avant par le RMGA ne servent pas seulement à empêcher des divulgations excessives mais aussi à imposer une obligation éthique au chercheur de divulguer des résultats individuels qui rencontreraient ceux-ci (à condition de respecter le droit de ne pas savoir du participant). Cet *Énoncé de principe* sera complété par un modèle de formulaire de consentement contenant les clauses modèles suivantes pour le retour des résultats (applicable aux résultats codés seulement[84]) :

> Résultats généraux seulement – « Vous pourrez communiquer avec l'équipe de recherche afin d'obtenir de l'information sur l'avancement des travaux ou les résultats généraux du projet de recherche. L'état d'avancement de nos travaux vous seront communiqués _____ (spécifier par la poste, sur notre site internet,...) _____ (annuellement, à la fin du projet de recherche,...) Cependant, nous ne vous communiquerons aucun résultat spécifique à votre condition génétique. »
>
> OU
>
> Résultats spécifiques + Résultats généraux – « Vous pourrez communiquer avec l'équipe de recherche afin d'obtenir de l'information sur l'avancement des travaux ou les résultats généraux du projet de recherche. L'état d'avancement de nos travaux vous seront communiqués _____ (spécifier par la poste, sur notre site internet,...) _____ (annuellement, à la fin du projet de recherche,...) »
>
> Et
>
> Dans le cas ou un résultat scientifiquement validé qui est significatif pour votre santé serait trouvé et que des mesures préventives ou ur

81 RÉSEAU DE MÉDECINE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE (RMGA), *Énoncé de principes : Recherche en génomique humaine*, Montréal, 2000, <http://www.rmga.qc.ca/doc/principes_fr_2000.html>, principe II.

82 *Id.*, principe I.

83 *Id.*, principe IV.

84 Dans le cas d'échantillons anonymisés les clauses types du RMGA soulignaient plu tôt l'impossibilité de retourner des résultats individuels (idée qui allait être repris ultérieurement par plusieurs organisations en éthique de la recherche biomédicale)

traitement sont disponibles, désirez vous en être informé par l'intermédiaire d'un médecin?

Oui ou Non (encerclez)

La communication de telles informations comporte certains risques pour vous et votre famille tels que de l'anxiété, du stress, de la discrimination (employeurs, assureurs...), de même que des conséquences sur votre décision d'avoir ou non des enfants.

ET/OU

S'il s'agit d'une étude familiale

Les résultats d'analyse pourront dévoiler la non-paternité mais ce renseignement ne vous sera pas communiqué.

L'*Énoncé de principes* du RMGA ainsi que ses clauses de consentement type allaient avoir une influence déterminante pour le retour des résultats dans le cadre du programme INHERIT BRCAs[85].

La dernière version (4) des clauses applicables au retour des résultats, élaborée par l'équipe INHERIT BRCAs l'année suivante (2001) témoigne de l'importance de la réflexion et des critères soulevés par NBAC et repris par le RMGA. Elle se lit comme suit :

Question 1 – « Je désire être informé personnellement des résultats des tests génétiques effectués sur mon matériel génétique lorsque les résultats sont scientifiquement validés et qu'ils ont des implications significatives pour ma santé et que la prévention ou un traitement est disponible. »

Oui ☐ Non ☐

Question 2 – « J'autorise le médecin qui m'a donné mes résultats en consultation médicale à faire parvenir une copie de cette consultation ainsi qu'une copie de mes résultats d'analyses moléculaires pour inclusion dans mon dossier médical à mon médecin traitant ou aux médecins que je lui désignerai. »

Oui ☐ Non ☐

C'est également cette même année qu'un protocole et un formulaire de consentement spécifiques pour un nouveau volet du projet de recherche INHERIT intitulé « Localisation et identification de nouveaux loci/gènes de susceptibilité au cancer du sein » ont été élaborés. Ce nouveau volet venait se greffer au projet mère et a la particularité de ne s'adresser qu'à un groupe bien spécifique de participants. Il a été mentionné d'emblée, dans le formulaire de consentement :

« Il s'adresse aux familles pour lesquelles aucune mutation inactivatrice dans les gènes BRCA1 et BRCA2 n'a été identifiée dans le cadre du projet principal. Vous avez participé au projet de recherche principal et votre résultat n'a pas permis de mettre en évidence la présence de mutations inactivatrices spécifiques dans les gènes BRCA1 et BRCA2. Nous vous avons communiqué ce résultat lors de votre participation au projet de recherche principal. Nous vous proposons maintenant de participer au nouveau volet de recherche... ».

Ainsi, étant donné la nature complètement exploratoire de ce projet de recherche, tel que spécifié au début de ce chapitre, on ne pouvait anticiper que des découvertes ayant des implications significatives pour la santé d'un participant ou pour son traitement seraient mises en évidence dans le cadre de leur participation à ce projet spécifique. Il n'y aura, par conséquent, pas de résultats personnels disponibles pour les participants. En accord avec l'Énoncé du RMGA, la clause applicable au retour des résultats se lit comme suit :

« Je comprends que pour ce nouveau volet, il n'y aura pas de résultats personnels disponibles, ceux-ci étant préliminaires et de nature exploratoire. Je n'obtiendrai par conséquent aucun bénéfice personnel direct mais participerai à l'avancement des connaissances. »

En plus, je désire exprimer les choix suivants :

« Je désire recevoir, pendant la durée du projet, un bulletin comportant des informations sur les résultats généraux de ce volet de recherche obtenus jusqu'au 30 juin 2005. Ce bulletin pourra présenter les nouvelles découvertes concernant les gènes de susceptibilité au cancer du sein,

85 On dénote cependant une certaine lourdeur dans les clauses types qui pourrait s'expliquer par des discussions intenses à l'époque relatives à la confidentialité, à l'exceptionalisme génétique et à la controverse génétique/assurance.

- à condition que ces découvertes soient validées scientifiquement et de façon certaine par plusieurs sources, incluant la présente étude,
- à condition que la présente étude ait validé l'importance d'un tel gène dans la population québécoise d'ascendance française. »

Oui ☐ Non ☐

J'autorise les chercheurs de ce projet à me contacter concernant d'autres projets de recherche éventuels si des conclusions devenaient scientifiquement validées, c'est-à-dire qu'elles soient confirmées ultérieurement par plusieurs groupes de recherche, incluant celui-ci, et dans différentes populations à travers le monde.

Oui ☐ Non ☐

Toujours en 2001, le Medical Research Council britanique dans des lignes directrices sur l'utilisation des tissus humains et autres échantillons biologiques pour la recherche[86] allait lui aussi, comme le RMGA, abonder dans le sens d'un devoir conditionnel de divulguer les résultats spécifiques de recherche. Également en accord avec le RMGA, le MRC allait préconiser de façon explicite un traitement différent entre les résultats généraux et les résultats spécifiques dans le protocole de recherche. Cependant les lignes directrices du MRC restent plus conservatrices que celles du RMGA, mettant la barre plus haut pour imposer une obligation éthique de retourner des résultats individuels et laissant au chercheur la possibilité de ne pas donner de résultats généraux.

Selon ces lignes directrices, les participants à la recherche ont le droit de connaître les résultats individuels spécifiques qui affectent leurs intérêts, et devraient pouvoir choisir d'exercer ou non ce droit. L'organisation ajoute que si les résultats de recherche ont une pertinence clinique immédiate, le chercheur a une obligation de vigilance (duty of care) évidente de s'assurer que le patient est informé[87].

Au niveau des résultats généraux, le MRC avance qu'une bonne pratique consiste à offrir au participant à la recherche l'opportunité de rester informé des résultats généraux des projets de recherche effectués avec les

86 MEDICAL RESEARCH COUNCIL, *Human Tissue and Biological Samples for Use in Research- Operational and Ethical Guidelines*, Londres, 2001, <http://www.mrc.ac.uk/pdf-tissue_guide_fin.pdf>.

87 *Id.*, p. 18.



échantillons qu'ils ont donnés. Cependant une telle pratique pourrait ne pas être appropriée en toutes circonstances[88]. Cette réserve à la divulgation de résultats généraux en tout temps, reflète également la présente position du groupe INHERIT BRCAs telle que présentée dans les clauses de retour de résultat du nouveau protocole visant à localiser de nouveaux loci/gènes de susceptibilité au cancer du sein. En effet, pour qu'une divulgation générale des résultats ait lieu par l'entremise d'un bulletin d'information, les découvertes devront préalablement avoir été validées scientifiquement et de façon certaine par plusieurs sources, incluant la présente étude [...].

En effet, puisque ce nouveau projet de recherche explore également des gènes conférant un risque modeste à modéré, il devient impérieux de s'assurer que les résultats sont reproductibles à grande échelle, c'est-à-dire dans un grand nombre d'échantillons, avant d'être déclarés scientifiquement validés[89]. En effet, le danger de faux positifs dû à un nombre insuffisant d'échantillons pouvant survenir lorsqu'il s'agit de risques de cette magnitude, il est primordial que plusieurs groupes de recherche valident ces découvertes. Dans un tel contexte, le terme « incluant la présente étude » est tout aussi important. En effet, alors que dernièrement des communiqués ont été émis à l'effet que BRCA3 avait peut-être été découvert[90], il s'est avéré que des variations dans ce gène (ATM), ne conféraient pas un risque substantiel de cancer du sein dans les populations testées subséquemment, incluant la nôtre[91]. De même, la validation des résultats revêt une importance particulière lorsqu'une population fondatrice est en cause. Par exemple, des mutations délétères dans le gène BRCA1 sont inexistantes en Islande, mais une seule mutation dans le gène BRCA2 est responsable de la majorité des familles à risque élevé[92]. Il ne peut donc pas être assumé que les résultats obtenus par d'autres groupes de recherche, même

88 *Id.*, p. 19.

89 P. D.P. PHAROAH et al., *loc. cit.*, note 11, 850-860.

90 Georgia CHENEVIX-TRENCH et al., « Dominant Negative ATM Mutations in Breast Cancer Families », (2002) 94(3) *Journal of the National Cancer Institute* 205-215.

91 Csilla I SZABO et al., « Are ATM Mutations 7271T → G and IVS10-6T → G Really High-Risk Breast Cancer-Susceptibility Alleles? », (2004) 1:64(3) *Cancer Research* 840-843.

92 S. THORLACIUS et al., *loc. cit.*, note 35, 117-119.

s'ils sont scientifiquement validés, pourront être extrapolés à une population fondatrice.

Le consensus éthique favorable à une obligation éthique conditionnelle de divulguer des résultats de recherche individuels allait se confirmer en 2002. Tout d'abord au niveau international, le CIOMS allait aussi confirmer l'existence de ce nouveau devoir de divulguer dans ses *Lignes directrices internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*[93]. D'après ces Lignes directrices, après une étude, les participants seront informés des découvertes générales de la recherche, et les participants individuels seront informés de toute découverte relative à leur état de santé particulier[94]. Ensuite, dans le domaine de la pharmacogénomique, deux regroupements majeurs de chercheurs (Pharmacogenetics Working Group, Consortium on Pharmacogenomics[95]) allaient reconnaître l'importance de divulguer des résultats individuels aux participants à la recherche.

Ce consensus sur l'obligation conditionnelle de retourner des résultats (individuels ou particuliers) continuera de s'amplifier, l'Organisation mondial de la santé (OMS) et la Commission européenne (CE) se montrant favorable aux positions énoncées précédemment dans des directives séparées applicables aux bases de données (OMS)[96] et aux tests génétiques (CE)[97]. Le Conseil de l'Europe a d'ailleurs reconnu cette nouvelle réalité en 2004 dans son *Protocole additionnel à la convention sur les*

93 CONSEIL DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DES SCIENCES MÉDICALES (CIOMS), *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, Genève, 2002, <http://www.cioms.ch/frame_french_text.htm>.

94 *Id.*, ligne directrice 5 (7).

95 PHARMACOGENETICS WORKING GROUP, *Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research*, New York, 2002. CONSORTIUM ON PHARMACOGENETICS, *Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice*, 2002, <http://www.firstgenetic.net/latest_news/article_16.pdf>.

96 ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS), *Genetic Databases Assessing the Benefits and the Impact on Human and Patient Rights*, Genève, 2003, <http://www.law.ed.ac.uk/ahrb/publications/online/whofinalreport.pdf>.

97 COMMISSION EUROPÉENNE, *25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques*, Bruxelles, 2004, <http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_fr.pdf>.



*droits de l'homme et la biomédecine relatif à la recherche biomédicale*[98]. D'après le Conseil de l'Europe sous un paragraphe intitulé de façon révélatrice « Devoir de prise en charge ». Dans ce paragraphe le Conseil stipule que :

> « Si la recherche fait apparaître des informations pertinentes pour la santé actuelle ou future, ou pour la qualité de vie de personnes ayant participé à la recherche, la communication de ces informations leur est proposée [...]. »[99]

Par rapport aux résultats généraux la Commission ajoutera que :

> « [S]'ils le demandent, les participants doivent avoir accès aux conclusions de la recherche dans un délai raisonnable. [L]e chercheur rend publics, par des moyens appropriés les résultats de recherche dans un délai raisonnable. »[100]

On note que contrairement au MRC qui limitait son obligation de vigilance aux informations ayant une pertinence clinique immédiate, le devoir de prise en charge imposé par le Conseil de l'Europe s'applique non seulement aux informations pertinentes pour la santé actuelle mais aussi pour celles concernant la santé future du participant à la recherche.

## Conclusion

Les récents progrès en génétique et en génomique pourraient avoir un impact majeur sur la santé et sur la prise en charge d'un grand nombre d'individus. Entre autres, les nouvelles connaissances dans ce domaine relativement au cancer du sein ont le potentiel de permettre la détection précoce, la prévention et l'amélioration du traitement du cancer du sein et de l'ovaire chez les personnes à risques. Notre projet de recherche de type « translational » intersectoriel et multidisciplinaire, INHERIT BRCAs, a été établi

98 CONSEIL DE L'EUROPE, *Protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif à la recherche biomédicale*, Strasbourg, 2004, <http://www.coe.int/T/F/Affaires_juridiques/Coop%E9ration_juridique/Bio%E9thique/Activit%E9s/Recherche_biom%E9dicale/Protocole_Recherche_biomedicale.pdf>.

99 *Id.*, art. 27.

100 CONSEIL DE L'EUROPE, *précité*, note 98, art. 28.

pour accélérer et perfectionner l'intégration des récentes découvertes relativement aux gènes de prédisposition au cancer du sein dans la population québécoise et internationale.

Une question majeure qui s'est rapidement posée à l'équipe concernait le partage des résultats des tests génétiques avec les participants à notre projet de recherche : dans quelles circonstances était-il approprié de divulguer des résultats individuels aux participants et dans quelles circonstances était-il préférable de s'en tenir à un retour d'information plus général sur l'avancement du projet de recherche? Pour répondre à cette question, l'équipe a utilisé des balises lui permettant d'évaluer la validité analytique et clinique ainsi que l'utilité clinique des divers tests de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire utilisés dans le cadre du projet. Il est ressorti de l'application de ces balises que si les tests entrepris dans le cadre du volet de recherche principal du projet de recherche INHERIT BRCAs pouvaient être considérés comme rencontrant des critères élevés de validité et d'utilité clinique, ce n'était pas le cas de ceux entrepris dans un nouveau volet plus fondamental du projet se rapportant à la localisation et à l'identification de nouveaux gènes/loci de susceptibilité au cancer du sein. Cette différence entre d'une part, le volet principal et d'autre part, le nouveau volet impliquait d'adopter des approches différentes relativement au retour des résultats.

Le Projet génétique et société du CRDP de l'Université de Montréal dans son rôle au sein de l'équipe INHERIT BRCAs, a étudié l'évolution des normes éthiques applicables au retour des résultats de recherche et a été à même de constater l'émergence d'une obligation « éthique » de retourner des résultats de recherche individuels ou généraux selon les circonstances. Le retour de résultats individuels étant généralement vu comme conditionnel à l'obtention d'une information « scientifiquement validée » ayant des implications « significatives » pour le participant à la recherche en l'existence de traitement ou de modalité de préventions.

La présente réflexion sur la nécessité de retourner des résultats individuels ou généraux n'est que le début d'un encadrement complet de la problématique de la communication des résultats de recherche. Une fois la décision prise de communiquer le résultat au participant plusieurs questions restent à solutionner. Par exemple, de quelle façon est-il préférable de communiquer les résultats généraux ou individuels de recherche aux participants (ie. par téléphone, lettre, message Internet, de personne à personne, etc.)? La méthode choisie devra minimiser les torts et être respectueuse des droits éthiques des participants. Elle aura aussi des implications



économiques considérables qui devront être prises en compte par le chercheur dans son budget de recherche[101]. On devra aussi se demander qui sera la personne la mieux indiquée pour informer le participant de son résultat, jusqu'à quel point le droit de ne pas savoir de certains participants pourra-t-il primer sur celui des membres de leur famille et comment protéger l'information génétique de l'accès par des tiers à des fins autres que la promotion de la santé des patients? L'émergence d'une obligation éthique de retourner des résultats de recherche en génétique suscitera donc une réflexion en profondeur des pratiques des chercheurs dans ce domaine en plein développement.

---

101 Conrad V. FERNANDEZ, Chris SKEDGEL and Charles WEIJER, "Consideration and Costs of Disclosing Study Findings to Research Participants" (2004) 170 (9 *Canadian Medical Association Journal,* 1417-1419.

## ANNEXE 1
## REMERCIEMENTS

Nous aimerions remercier sincèrement les participants provenant de familles à risque pour leur précieuse collaboration à notre étude. Notre programme de recherche est financé par les Instituts de recherche en santé du Canada; l'Initiative canadienne de recherche sur le cancer du sein; le Réseau FRSQ de médecine appliquée du Québec et le programme de chaire de recherche du Canada. De plus, nous adressons nos sincères remerciements aux membres des différents comités d'éthique à la recherche des institutions suivantes pour leurs conseils judicieux : Comité d'éthique de la recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Québec – Pavillon CHUL; Comité d'éthique de la recherche de l'Université Laval; Comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec – Pavillon Saint-Sacrement; Comité de déontologie de la recherche sur l'humain du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; Comité de bioéthique du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens du Centre hospitalier régional de Rimouski; Comité d'éthique à la recherche du Complexe hospitalier de la Sagamie; Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal; Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Sainte-Justine.

Liste des principaux chercheurs et collaborateurs impliqués dans le programme de recherche INHERIT BRCAs :

- Denise Avard, Béatrice Godard, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal
- Paul Bessette, Service de gynécologie, Centre hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Fleurimont.
- Peter Bridge, Ross McLeod, Molecular Diagnostic Laboratory, Alberta Children's Hospital, Calgary (Alberta).
- Jocelyne Chiquette, Louise Provencher, Clinique des maladies du sein Deschênes-Fabia, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec.
- Michel Dorval, Elisabeth Maunsell, Unité de recherche en santé des populations, Hôpital du Saint-Sacrement, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec.
- Michel Dugas, Département de psychologie, Université de Concordia et Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal.



- Francine Durocher, Laboratoire de génomique des cancers, Centre de recherche du CHUL, CHUQ, Département d'anatomie-physiologie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec.
- Douglas Easton, Antonis Antonio, CRC Genetic Epidemiology Unit Strangeways Research Laboratories, Cambridge (Angleterre).
- David Goldgar, Unité d'épidémiologie génétique, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France).
- Jane Green, Medical Genetics, Faculty of Medicine, Health Sciences Centre, Memorial University, St-Jean, (Terre-Neuve)
- Rachel Laframboise, Service de médecine génétique, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), Pavillon CHUL, Québec.
- Bernard Lespérance, Roxanne Pichette, Service d'hémato-oncologie, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal.
- Jean Lépine, Centre de cancer, Centre hospitalier Régional de Rimouski, Rimouski.
- Marie Plante, Service de gynécologie, CHUQ, Pavillon Hôtel-Dieu, Québec.
- Daniel Sinnett, Damien Labuda, Centre de cancérologie Charles-Bruneau, Centre de recherche Hôpital Sainte-Justine, Département de pédiatrie, Montréal.
- Olga Sinilnikova, Unité d'épidémiologie Génétique, Centre international de recherche sur le cancer, Hospices Civils de Lyon et centre Léon Bérard, Lyon (France)
- Sean Tavtigian, Groupe des susceptibilités Génétiques, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France).
- Hélène Vézina, Louis Houde, Marc Tremblay, Département des sciences humaines, Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi.
- Patricia Voyer, Clinique des maladies du sein, Carrefour de Santé de Jonquière, Jonquière.

# La recherche en génétique et en génomique : droits et responsabilités

Sous la direction de :

Suzanne Philips-Nootens
Béatrice Godard
Bartha Maria Knoppers
Marie-Hélène Régnier

2005