

Lignes directrices relatives à la génétique dans la recherche humaine

Objectif des lignes directrices

Ces lignes directrices s'adressent aux chercheurs qui génèrent des données génétiques et analysent des échantillons à l'aide de méthodes de génétique moléculaire à des fins de recherche. Elles ont pour but de les aider à préparer leurs demandes de recherche génétique sur du matériel biologique humain (« échantillons »). Les bases légales sont expliquées et placées dans leur contexte. Les questions relatives au consentement et à la sécurité des données sont abordées. Les conditions-cadres et les considérations éthiques sont également expliquées, de même que la manière de traiter les découvertes fortuites (dans la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH, 810.12) il est question d'informations excédentaires = incidental findings) dans la recherche génétique et les défis qui en découlent.

Génétique dans la recherche humaine

Sur mandat de l'OFSP, swissethics a évalué les protocoles de recherche concernant la génétique en 2018 et a publié les principaux résultats de l'évaluation.¹ La plupart des études cliniques se sont concentrées sur les biomarqueurs génétiques ainsi que la pharmacogénétique et la pharmacogénomique en rapport avec les substances évaluées, tandis que les projets de recherche portant sur la réutilisation de données et/ou de matériel biologique se sont concentrés sur la recherche fondamentale en génétique et l'analyse de plusieurs gènes. Dans l'ensemble, de grands ensembles de données (c'est-à-dire plus de 100, voire 1 000 gènes) ont été inclus, principalement dans les projets de recherche portant sur la réutilisation. Des techniques de séquençage modernes ont été utilisées, de sorte que la génération d'informations génétiques excédentaires était presque inévitable.

Loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH)

La loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH ; RS 810.12), entrée en vigueur le 15 juin 2018 et révisée le 1^{er} décembre 2022, régit la collecte de données génétiques dans le cadre de la routine clinique. La LAGH définit les conditions dans lesquelles des analyses génétiques peuvent être effectuées : dans le domaine médical, en dehors du domaine médical, dans le cadre de rapports de travail ou de rapports d'assurance et dans les cas de responsabilité civile, ainsi que pour l'établissement de profils d'ADN visant à déterminer la filiation ou l'identité d'une personne.

La LAGH pose des exigences en partie plus élevées pour la réalisation de projets de recherche impliquant des analyses génétiques que celles fixées de manière générale par la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH; 810.39) pour les projets de recherche sur l'être humain, et elle ne doit pas être contournée par la LRH. Les définitions de la LAGH sont donc également applicables – le cas échéant (voir ci-dessous, notamment lorsque des données

¹ Research projects in human genetics in Switzerland: analysis of research protocols submitted to cantonal ethics committees in 2018 (Susanne Driessen, Pietro Gervasoni) <https://doi.org/10.4414/smw.2021.20403>

validées concernant des découvertes fortuites sont générées) – à la recherche sur l'être humain. Les principales définitions (art. 3 LAGH) sont brièvement rappelées ci-après:

analyses génétiques: les analyses cytogénétiques et génétiques moléculaires réalisées sur l'être humain dans le but de déterminer des caractéristiques du patrimoine génétique et toutes les autres analyses de laboratoire qui visent à obtenir de manière directe ces mêmes informations;

analyses génétiques moléculaires: les analyses réalisées dans le but de déterminer la structure moléculaire des acides désoxyribonucléique (ADN) et ribonucléique ainsi que le produit direct du gène;

données génétiques: les informations relatives au patrimoine génétique d'une personne obtenues par une analyse génétique, y compris le profil d'ADN;

échantillon: le matériel biologique prélevé ou utilisé pour les besoins d'une analyse génétique, y compris pour l'établissement d'un profil d'ADN.

Définition des données génétiques dans la LAGH et la LRH

LAGH: données génétiques (art. 3): les informations relatives au patrimoine génétique d'une personne obtenues par une analyse génétique, y compris le profil d'ADN

LRH: données génétiques (art. 3): les informations obtenues par une analyse génétique portant sur les caractéristiques héréditaires ou acquises pendant la phase embryonnaire

Il s'agit des définitions juridiques utilisées dans l'ensemble du document. Les définitions médicales des données génétiques et non génétiques peuvent en diverger. Avec l'utilisation accrue de l'IA dans la médecine moléculaire et l'exploitation croissante de volumes de données de plus en plus importants, les définitions juridiques pourraient un jour s'avérer inadaptées.

La définition de l'art. 3 de la LRH est entrée en vigueur en même temps que la révision de la LAGH, en décembre 2022. À première vue, la définition de la LRH est celle de la LAGH, mais il existe un certain flou concernant les données génétiques des mutations tumorales somatiques acquises: alors que la LAGH inclut toutes les informations sur le patrimoine génétique d'une personne obtenues par une analyse génétique (donc aussi les informations obtenues par les tests du tissu tumoral), la LRH ne mentionne que les informations obtenues par une analyse génétique portant sur les caractéristiques qui ont été héritées (et donc pas automatiquement les mutations somatiques acquises pendant la tumorigenèse par exemple).

Cette distinction apparaît essentielle. Ainsi, une mutation tumorale en dehors de la lignée germinale n'est pas automatiquement une analyse génétique selon la LAGH, et une analyse génétique moléculaire FISH d'une tumeur n'est par définition pas une analyse génétique, mais plutôt une analyse génétique moléculaire. Au sens strict, les données génétiques issues de tests somatiques de tissus tumoraux ne sont donc pas des analyses génétiques du patrimoine génétique humain au sens de la LRH, puisqu'il s'agit de « patrimoine génétique tumoral » non héréditaire.

Toutefois, si des caractéristiques héréditaires sont également analysées sur du matériel tumoral par un test tumoral somatique au moyen d'une analyse génétique moléculaire, par ex. par

séquençage de nouvelle génération (« next generation sequencing », NGS) de l'ensemble du génome, il s'agit dans ce cas de la génération de données génétiques selon la LAGH et la LRH.

Information et consentement

En général, l'analyse génétique nécessite un conseil génétique complet, une information exhaustive et un consentement spécifique. Cela est prévu par la loi afin d'éviter les abus liés aux données génétiques et de garantir que les personnes soient informées, d'une part, de la portée de l'analyse et, d'autre part, de la possible génération de découvertes fortuites. Les découvertes génétiques fortuites sont décrites dans la LAGH comme des informations excédentaires (incidental findings). Le contenu de l'information est pour l'essentiel défini dans l'art. 6 de la LAGH, celui du consentement dans l'art. 5 de la LAGH.

Remarque : Lorsqu'il est question de « personne concernée », il s'agit toujours de la personne chez laquelle l'analyse génétique est effectuée. Ceci est important dans la mesure où, dans certaines circonstances, les résultats peuvent concerner d'autres membres de la famille et avoir ainsi une grande portée.

En cas de diagnostic prénatal, le consentement de la mère est nécessaire pour l'analyse génétique de l'enfant. En règle générale, aucune analyse génétique ne doit être effectuée chez les enfants et les adolescents (incapables de discernement) lorsqu'il s'agit d'une manifestation de maladie qui ne survient qu'après l'âge de 18 ans.

- Art. 5 Consentement

¹ Une analyse génétique ou prénatale ne peut être réalisée que si la personne concernée a donné son consentement libre et exprès, après avoir été suffisamment informée.

² La personne concernée peut révoquer son consentement en tout temps.

³ Lorsque la personne concernée est incapable de discernement, le consentement de la personne habilitée à la représenter est requis.

⁴ La personne incapable de discernement doit être intégrée autant que possible aux procédures d'information, de conseil et de consentement.

- Art. 6 Information en cas d'analyse génétique

La personne concernée doit être informée de manière compréhensible, notamment sur:

- a. le but, le type et la pertinence de l'analyse;
- b. les risques et les répercussions physiques et psychiques liés à l'analyse;
- c. les opérations relatives aux échantillons et aux données génétiques pendant et après l'analyse, notamment en ce qui concerne l'assurance qualité et la conservation;
- d. la possibilité que l'analyse génère des informations excédentaires;
- e. les cas dans lesquels la communication d'informations excédentaires n'est pas autorisée (art. 17, al. 2, 27 et 33);
- f. l'importance que les résultats de l'analyse pourraient avoir pour les membres de la famille et leur droit de ne pas être informés;
- g. les droits dont elle dispose, notamment son droit à donner ou non son consentement, son droit à l'information et son droit de ne pas être informée.

Test de la lignée germinale et test somatique: à quoi faut-il être attentif?

Comme déjà mentionné, la LAGH ne doit pas être contournée par la LRH. Concrètement, cela signifie que les analyses génétiques qui permettent d'escompter des résultats validés concernant la lignée germinale ne peuvent être effectuées que si les personnes concernées ont été informées au préalable et ont donné leur consentement légal. C'est le cas aujourd'hui, par exemple, lorsqu'un test de dépistage du cancer héréditaire du sein et des ovaires est effectué dans le cadre d'un diagnostic clinique de routine. Si un test BRCA doit par exemple être effectué à des fins de recherche et si des résultats validés sont attendus, alors dans le contexte de la recherche les mêmes informations et explications doivent également être fournies dans le cadre d'un conseil génétique.

Si des tests génétiques somatiques sont effectués sur des tissus tumoraux à des fins de recherche, il s'agit alors d'une analyse génétique moléculaire, c'est-à-dire, au sens strict, pas d'une analyse génétique selon la LAGH, voir définitions et remarque ci-dessus (également en fonction de la méthode et des résultats à escompter). Aucune donnée sur des maladies génétiquement transmissibles n'est alors générée. Toutefois, si du tissu tumoral est testé, par ex. pour une mutation BRCA ou une autre mutation pertinente (test de panel) et si un test de la lignée germinale est effectué en aval (à titre de comparaison), les mêmes exigences que dans la LAGH s'appliquent.

Chaque fois que des résultats validés sur des maladies qui concernent une personne ou ses proches et qui sont héréditaires sont attendus, les exigences de la LAGH doivent également être satisfaites dans le contexte de la recherche. Selon que des découvertes fortuites sont attendues ou non, il faut dans le cadre de la recherche en informer préalablement les personnes concernées au cours d'un conseil génétique. En principe, la génération de découvertes fortuites doit être évitée afin de contourner ce dilemme éthique.

Traitement des découvertes fortuites

L'art. 27 de la LAGH stipule que – dans le cas des analyses génétiques – la personne concernée décide quelles découvertes fortuites lui seront communiquées et lesquelles ne le seront pas. Ce droit est également régi par la LRH (art. 8 LRH: droit d'information = droit à l'information et droit de ne pas être informé). Des découvertes fortuites peuvent être générées dans le cadre de la recherche lors de tests de la lignée germinale ou de tests somatiques. De telles découvertes fortuites sont également susceptibles d'être générées (de manière primaire ou secondaire) dans le cadre d'une réutilisation, par exemple des années plus tard dans le cadre d'un «secondary use».

En cas de découvertes fortuites, la norme internationale veut que seuls soient communiqués les résultats scientifiquement valables, confirmés et garantis par un laboratoire agréé à cet effet. Cela signifie que les séquençages générés dans le laboratoire de recherche doivent être répétés dans un laboratoire de diagnostic accrédité afin de savoir s'il s'agit de découvertes fortuites valables ou non. Si un tel procédé d'examen diagnostique ultérieur est envisagé, il doit être préalablement mentionné dans le protocole et être abordé dans le cadre de l'information donnée au participant à la recherche.

La pertinence clinique des découvertes fortuites est décisive pour les personnes concernées. Par exemple, une mutation détectée fortuitement (variant pathogène), qui peut très probablement

déclencher l'apparition d'un cancer, a une pertinence clinique évidente. Tous ces aspects doivent être inclus dans le protocole et l'information aux patients.

Une situation particulière concerne le traitement des découvertes fortuites chez les mineurs et les adultes incapables de discernement. L'art. 26 al. 2 de la LAGH prévoit que le représentant ne peut pas refuser de prendre connaissance des résultats d'un examen si le résultat sert à protéger la santé de la personne incapable de discernement. Cela signifie que le droit de ne pas être informé est limité pour ces groupes de personnes. Les parents ou les représentants légaux de mineurs ou d'adultes incapables de discernement participant à une recherche doivent donc être informés qu'ils n'ont pas le droit de ne pas être informés et que, par conséquent, les découvertes fortuites pertinentes leur seront communiquées si cela est nécessaire pour protéger la santé des mineurs ou des personnes incapables de discernement.

Des explications détaillées sur le traitement des découvertes fortuites dans la recherche ont été publiées par swissethics² et le groupe ELSI du SPHN³ (Swiss Personalized Health Network).

Quel type de consentement est nécessaire ?

Les exigences relatives au consentement et à l'information sur le droit d'opposition sont définies par voie d'ordonnance (art. 7 OClin, art. 28–32 ORH). La protection des données est catégorisée en fonction du degré de traçabilité des données (non codées, codées, anonymisées) ainsi que de la gravité de l'atteinte aux droits de la personnalité du donneur de données. En général, les données génétiques bénéficient d'un niveau de protection aussi élevé que le matériel biologique, tandis que les données non génétiques ont un niveau de protection légèrement inférieur.

La réutilisation de données génétiques non codées requiert un consentement spécifique au projet (art. 28 ORH). Pour la réutilisation de données génétiques codées à des fins de recherche, il faut un consentement général au but de la recherche (consentement général) du donneur de données (art. 29 ORH), alors que pour la réutilisation de données codées non génétiques, l'application du droit d'opposition suffit (art. 32 ORH). La définition des notions de codage et d'anonymisation figure dans les art. 25 et 26 de l'ORH (actuellement en révision, état 06/2023).

Réflexions relatives à l'application du consentement général

Il serait judicieux de demander au moyen d'un consentement général à tous les patients et patientes qui entrent à l'hôpital ou qui sont traités de manière ambulatoire s'ils sont d'accord avec la réutilisation de leurs données génétiques et échantillons codés à des fins de recherche. Cela faciliterait de manière générale la réutilisation à des fins de recherche et rendrait à l'avenir largement superflues les autorisations exceptionnelles des commissions d'éthique selon l'art. 34 de la LRH, qui ne peuvent être accordées que moyennant des exigences élevées.

² swissethics : Directives concernant le traitement des découvertes fortuites dans la recherche médicale (v1.1, 26.02.2019), https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/richtlinie_zufallsbefunden_d.pdf

³ SPHN : Reporting Actionable Genetic Findings to Research Participants (version: Feb.2020), https://sphn.ch/wp-content/uploads/2020/05/Guidance_20200429_Reporting-actionable-genetic-findings_Final.pdf

Il est essentiel que les patientes et patients soient contactés précocement, par ex. lors de leur admission à l'hôpital, afin d'éviter la procédure fastidieuse d'une demande ultérieure pour des projets de recherche individuels. Le consentement général est déjà introduit dans tous les hôpitaux universitaires et les grands hôpitaux cantonaux de Suisse. Il convient de souligner que, sur presque tous les sites, la solution opt-in est utilisée pour le consentement général.

Le problème de l'anonymisation des données génétiques

La question de savoir si l'absence de clé de codage signifie que les données sont réellement anonymisées est de plus en plus remise en question aujourd'hui. Les deux conditions formelles les plus importantes pour considérer des données comme réellement anonymes sont que l'anonymisation soit irréversible ou qu'il faille déployer des efforts démesurés pour ré-identifier les personnes concernées (LRH art. 3 j). Dans la pratique, il devient de plus en plus simple de ré-identifier les données. La notion d'anonymisation irréversible est de toute façon remise en question dans le domaine de la protection des données, car la science des données et la technologie évoluent si rapidement et la ré-identification est/sera de plus en plus souvent possible grâce au traitement automatisé et à l'appariement des données. L'exclusion de la recherche du champ d'application de la LRH selon l'art. 2 al. 2 avec des données et des échantillons anonymes ou anonymisés est donc de plus en plus difficile à justifier dans le domaine des données génétiques. À l'avenir, il est probable que le code génétique soit spécifique à chaque personne et que cela ne demande pas un effort démesuré aux techniciens du séquençage de nouvelle génération (NGS) pour ré-identifier une personne à partir de son code génétique.

Les données génétiques dans la loi nationale sur la protection des données (nLPD)

Les données génétiques sont considérées comme sensibles et sont particulièrement vulnérables en vertu de l'art. 5 c de la nLPD (loi sur la protection des données, 235.1). En outre, la nLPD définit le « profilage » (traitement automatisé de données personnelles), y compris le « profilage à risque élevé ». Ce dernier désigne le risque d'un éventuel appariement de données en vue de l'établissement d'un profil personnel permettant de tirer des conclusions sur les caractéristiques de la personnalité. En théorie, il est tout à fait concevable que l'appariement de données génétiques dans le cadre de projets Big Data puisse comporter un tel risque élevé.

Recherche avec des données issues de bases de données génétiques : qualité des données et protection des données

Les bases de données publiques servent à comparer les variants de séquences les plus divers. Ces données génétiques sont librement disponibles sur Internet et sont (pour l'instant) considérées comme anonymisées. Le problème de l'anonymisation des données génétiques a déjà été évoqué plus haut. De nombreuses bases de données (ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> ou Sophia: <https://www.sophiagenetics.com>) sont consultées quotidiennement pour comparer des variants et évaluer les probabilités de maladies à médiation génétique. Les exigences en matière de protection des données sont très élevées pour les bases de données. Les développements continus et les nouveaux logiciels permettent de plus en plus de résoudre de manière professionnelle les problèmes de l'accès, de la traçabilité des modifications, etc. La protection

des données et l'accès sécurisé aux données génétiques dans ces bases de données et dans d'autres bases de données doivent être pleinement garantis.

Si des données issues de telles bases de données (recherche génétique sur Internet) devaient être utilisées à des fins de recherche, il est recommandé de soumettre à la commission d'éthique compétente une clarification de responsabilité via BASEC.

Transmission de données génétiques à l'étranger

Les données génétiques ne peuvent être envoyées à l'étranger qu'après information des personnes concernées et avec leur consentement (art. 42 LRH). Si le cloud et le serveur sont situés à l'étranger, les personnes qui fournissent les données doivent également en être informées. Les serveurs doivent de préférence se trouver en Suisse ou dans l'UE, avec des solutions cloud qui répondent aux exigences de protection des données selon les normes suisses ou européennes. Si des données génétiques sont envoyées à l'étranger dans le cadre de la recherche, ces dispositions doivent être pleinement respectées. Cela peut être garanti, entre autres, par des accords contractuels. Les modèles swissethics pour les protocoles et les informations aux patients/patientes contiennent ces passages de texte sur la sécurité des données.

Responsabilités des commissions d'éthique

Tous les projets de recherche impliquant une réutilisation de données génétiques codées et non codées doivent être approuvés par la commission d'éthique compétente. En vertu de ce qui a été exposé jusqu'ici, il s'agit d'analyses génétiques selon la LRH et la LAGH, qui fournissent des résultats pertinents pour la lignée germinale et génèrent les données génétiques proprement dites. Les exigences relatives à la réutilisation de données non génétiques issues par exemple d'analyses génétiques moléculaires ne sont pas abordées plus en détail ici. Formellement, il peut s'agir de la réutilisation de mutations (génétiques) tumorales somatiques non pertinentes pour la lignée germinale (par ex. une mutation bcr-abl dans la leucémie myéloïde chronique). La décision finale quant à savoir s'il s'agit d'informations pertinentes pour la lignée germinale, y compris la génération de découvertes fortuites (= informations excédentaires), incombe à la commission d'éthique compétente.

Les demandes de réutilisation sont examinées par les commissions d'éthique selon différentes procédures. Dans des cas exceptionnels – et uniquement après un examen particulier du cas par la commission d'éthique – une demande de réutilisation de données génétiques sans consentement peut être acceptée par le biais de l'art. 34 de la LRH.

Annexe 1: Délimitation entre la génétique bactérienne et la génétique humaine

Le séquençage et les analyses génétiques sur les bactéries, les virus et les champignons ne relèvent pas de la LAGH, ni de la LRH, car il ne s'agit pas de recherche sur des données relatives à la santé humaine. Il peut être difficile de déterminer si un projet de recherche relève ou non de la LRH, notamment lorsque des études sont menées sur le microbiome. Le microbiome fait partie de l'organisme humain. Un séquençage isolé et exclusif du microbiome relève de la génétique bactérienne et non de la génétique humaine. Une autorisation par une commission d'éthique n'est pas nécessaire pour de tels projets.

Si des données génétiques du microbiome ou d'autres génomes bactériens ou viraux sont mises en corrélation avec des données personnelles liées à la santé, le projet de recherche relève de la LRH. Dans ces cas, il s'agit alors de projets de recherche soumis à autorisation. Voir également les lignes directrices publiées par swissethics sur la recherche fondamentale.⁴

Annexe 2: Remarque finale: application de l'art. 34 de la LRH

Dans des cas exceptionnels, il est envisageable que la réutilisation de données génétiques déjà collectées dans le cadre d'un projet de recherche spécifique puisse être autorisée par la commission d'éthique, même en l'absence de consentement des personnes concernées. À cet effet, les conditions de l'art. 34 de la LRH doivent être remplies : il doit être prouvé que l'intérêt de la recherche avec des données génétiques prévaut sur les intérêts de la personnalité de l'individu. En outre, des conditions sont définies qui expliquent l'impossibilité ou le caractère disproportionné de l'obtention d'un consentement, par ex. lorsqu'il s'agit d'un très grand nombre de données ou de personnes déjà décédées ou lorsque la période de collecte des données est très éloignée et que ces personnes ou leurs proches ne peuvent pas être contactés.

De manière générale, la réutilisation de données génétiques à des fins de recherche sans consentement est particulièrement délicate, car elle peut générer des résultats pertinents qui nécessitent de contacter les proches afin de ne pas leur dissimuler les résultats pertinents. En effet, étant donné que les proches ne sont pas du tout sollicités ni impliqués, il s'agit d'une situation particulière qui rend éthiquement très délicat pour la commission d'éthique d'accorder une autorisation avec défaut de consentement. Pour cette raison, cette situation particulière reste probablement réservée à des cas isolés très spécifiques.

09.08.2023/SD

⁴ swissethics: Basic Research: Guidance for researchers (v2.0, 01.06.2021), https://swissethics.ch/assets/pos_papier_leitfaden/guidance-document-for-researchers_basic-research.pdf