

Vers un consentement éclairé dynamique

Henri-Corto Stoeklé^{1,5}, Jean-François Deleuze^{2,3},
Guillaume Vogt^{1,2,4*}, Christian Hervé^{1,5*}

► La « médecine personnalisée » ou « médecine des données » doit permettre d'utiliser des données de masse pour adapter le traitement au patient. Ces données proviennent d'analyses d'échantillons biologiques de patients, combinées à des données cliniques. À un moment où une multitude d'informations est disponible instantanément *via* internet, la protection des données génétiques, en particulier, pose de nouveaux problèmes en termes de nature, de moyens, de statut et d'utilisation. Des solutions aux problèmes que cela pose sont nécessaires, avec une attitude légale, morale et éthique claire et sans équivoque, pour faciliter le développement de la médecine personnalisée. En amont de ces questions se trouve le modèle du consentement éclairé qui n'a pas évolué avec les progrès technologiques. La médecine est devenue beaucoup plus dynamique et les possibilités d'échange et de partage en temps réel d'informations, de données génétiques ou même d'échantillons biologiques entre patients, cliniciens, chercheurs et partenaires industriels doivent maintenant être prises en considération. Nous décrivons ici les avantages particuliers du consentement dit « dynamique » et « enrichi », donné par voie électronique, dans le cadre du développement de la médecine personnalisée. ◀

La « médecine personnalisée » (MP) propose un nouveau paradigme en s'appuyant sur une masse de données moléculaires sans précédent pour accompagner le parcours de soin d'un patient [1-3]. La « médecine personnalisée » ne sera pas seulement une « médecine génomique » ou une « médecine de précision », mais elle sera surtout une « médecine des données » (MD ou *data medicine*), où des algorithmes informatiques deviendront le nouvel outil pour intégrer les informations et produire des



recommandations médicales à partir de données massives [4, 5], les fameuses *big data*. Une nouvelle approche du soin, davantage moléculaire et inductive qu'histologique et déductive, devient désormais possible grâce à « l'arrivée » en clinique de domaines initialement dédiés à la recherche comme la génétique, la bio-informatique et la biostatistique.

Cette MD permettra une personnalisation des traitements à partir des données de masse génétiques et génomiques. Ces données proviennent de résultats d'analyses des échantillons biologiques du patient et sont agrégées aux données cliniques (non nécessairement génétiques) du patient lui-même. À une époque où toute information se retrouve quasi instantanément sur Internet, la protection de ces données génétiques et personnelles pose de nouvelles questions en termes de nature, de moyen, de statut et d'usage. Questions qui nécessiteront des réponses et positionnements sans ambiguïtés au niveau juridique, moral et éthique, pour qu'un développement durable dans le temps et l'espace de la MD soit possible. Au tout premier plan de ces questions figure le modèle de consentement éclairé sur lequel la MD devrait s'appuyer.

Face à une médecine bien plus dynamique que les précédentes, la possibilité d'échanges et de partages en temps réel d'informations, de données génétiques, voire d'échantillons biologiques, entre patients, cliniciens, chercheurs et industriels, mérite d'être abordée. Nous (re) posons ici l'idée du consentement dit dynamique [6], considérant la voie électronique.

¹ Laboratoire d'éthique médicale et médecine légale, EA4569, Université Paris Descartes, Centre universitaire des Saints Pères, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France ;

² Centre national de génotypage, Institut de génomique, CEA, 2, rue Gaston Crémieux, 91057 Évry, France ;

³ LaBex GenMed, Fondation Jean Dausset, Paris, France ;

⁴ Laboratory of neglected human genetics, CNG, CEA, Évry, France ;

⁵ Cancer research for personalized medicine (CARPEM), Paris Descartes, APHP (HEGP, Cochin, Necker) Inserm, Paris, France.

* Les auteurs ont contribué également

henri_corto.stoekle@etu.parisdescartes.fr

etu.parisdescartes.fr

guillaume.vogt@inserm.fr



Opt in versus opt out

En France, la collecte des échantillons biologiques ou des données relatives aux échantillons et au patient fonctionne majoritairement à partir de deux modèles de consentement : le consentement exprès (*opt in*) qui nécessite que la personne soit toujours mise en situation de consentir explicitement (par écrit) après avoir été informée de la finalité de la recherche envisagée ; le consentement présumé (*opt out*) qui permet que les informations obtenues soient incluses dans la base de données (par défaut) sauf si la personne s'y est opposée après avoir été informée et mise en capacité de le faire [7]. Dans le contexte réglementaire actuel, ce dernier modèle de consentement n'est pas envisageable dans le cas de données provenant d'examen génétiques [8].

Ces deux approches du consentement s'expliquent par les deux types de biobanques qui existent en France : les biobanques dites de « recherche » et/ou de « soin » consacrées à l'étude d'une pathologie ou plusieurs pathologies proches ; les biobanques dites « populationnelles » ou « épidémiologiques » consacrées à l'étude en série d'un large éventail de maladies très répandues, sans thématique précise. Le second type de biobanques, qui s'attache plus aux données relatives au patient et à ses échantillons biologiques qu'au patient lui-même, explique l'intérêt de la plupart des professionnels pour le consentement présumé afin d'accroître considérablement et rapidement la collection de données [7].

La MD devrait donc favoriser de plus en plus l'information, ou la donnée, par rapport à l'échantillon, et tendre pour cela à fusionner les deux types de biobanques afin d'élargir ses capacités à la fois en termes de soins et de recherches, comme cela avait été envisagé au commencement de « l'ère génomique », au début des années 2000 [9, 10].

Ces points importants, principalement d'ordre juridique, sont opportunément cités dans l'article paru dans la revue *Thérapie* en 2009 [8], qui souligne l'inadéquation entre ces nouvelles utilisations de l'information et le consentement présumé : « le problème posé actuellement concerne la traçabilité de cette information et celle de la non-opposition », en particulier lors de la requalification d'échantillons biologiques et de données qui ont été obtenus sans garantie d'information au patient et/ou de son consentement. Or, malgré un caractère scientifique parfois inestimable, l'absence d'information et/ou de consentement (plus particulièrement dans le cadre d'examen génétiques) rend ces collections inutilisables comme le précise l'article L.1211-2 du code de la santé publique : « le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est révoquant à tout moment ».

Nous percevons ainsi les limites du consentement présumé, mais également, dans une moindre mesure, celle du consentement exprès « papier » avec, toujours, le problème du retour « facile » au patient.

Deux visions opposées

Pour développer durablement dans le temps la MD et ses biobanques en France, il est désormais indispensable que les acteurs impliqués

soient conscients de l'importance de définir la nature des informations échangées et les moyens de communication relative qu'il est nécessaire de mettre en place entre eux. Comme Norbert Wiener l'écrivait dans son ouvrage *Cybernétique et société* : « la société ne peut être comprise que par une étude des messages et des dispositifs de communication qu'elle contient » [11].

Deux conceptions opposées de l'information semblent s'affronter. La première, libertaire, prônerait un usage libre et total indépendamment des moyens de communication, du statut de la personne, émettrice ou réceptrice des informations ou des données, et de la nature des informations et des données échangées (tendance *opt out*). La deuxième, sécuritaire, recommanderait un usage limité, voire interdit, conditionnel des moyens de communication, du statut de la personne et de la nature des informations (tendance *opt in*). Un choix binaire et extrême, en somme, qui pourrait se résumer caricaturalement à opposer l'individu à la société ou la société à l'individu.

Ce dilemme ne se pose qu'en France puisque, d'une part, il est essentiel de définir une finalité à une recherche biomédicale en France, et, d'autre part, il n'existe pas de consentement dématérialisé qui soit évolutif et permettrait d'accentuer son caractère individuel par la participation dynamique du patient à chaque nouvelle cohorte constituée. Un modèle de consentement dématérialisé, plus ou moins évolutif, est utilisé par des compagnies américaines comme 23andMe [22] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de Bertrand Jordan, *m/s* n° 4, avril 2015, page 447

Il permet de revenir directement au participant déjà sélectionné sans qu'il leur soit nécessaire de renouveler une demande de cohorte pour chaque nouvelle recherche. À noter qu'à la différence de la France, les États-Unis autorisent la commercialisation directe de certains tests génétiques *via* internet sans que la prescription d'un médecin ne soit nécessaire [12]. Il s'agit donc d'un regard différent, entre les deux conceptions, de la place du médecin, du consentement, de l'information et du suivi de l'information, et ceci même dans le cadre spécifique d'examen génétiques.

Vers un choix consensuel

Ces deux approches de la problématique apparaissent insatisfaisantes. Une *bonne* approche devrait en effet permettre de construire un lien de confiance essentiel entre l'individu et la société et, en particulier, un lien de confiance entre les patients, les cliniciens, les chercheurs et les industriels.

Le renforcement de ce lien de confiance ne semble possible qu'à travers le choix consensuel et réaliste d'un consentement exprès (*opt in*) qui concilie sur la forme et le fond les intérêts individuels et communs des parties engagées ; un choix consensuel, puisque dans l'esprit nouveau de démocratie sanitaire, la voix du patient compte autant que celle du clinicien (par exemple) ; un choix réaliste puisque, dans le prolongement de l'idée de Norbert Wiener, la société ne peut plus ignorer cette tendance qu'ont les individus aujourd'hui à échanger (ou à vendre) de plus en plus d'informations relatives à leur santé *via internet*, par des dispositifs informatiques de communication, une tendance qui se renforce du besoin de compréhension lié à une autonomie de plus en plus revendiquée.

Ce sont donc la forme et le fond du consentement libre et éclairé qui nécessitent d'être repensés afin qu'il soit en adéquation avec l'époque et ses possibles, et les attentes individuelles et communes des patients, des cliniciens, des chercheurs et des industriels, pour donner un sens à ce besoin croissant d'autonomie et de compréhension.

La voie électronique

Dans une perspective d'une MD systématisée sur l'ensemble du territoire national, un consentement électronique dynamique (*electronic informed consent* ou e-IC) a été construit aux États-Unis par la FDA (*food and drug administration*) en respectant et en soulignant les concepts essentiels à la compréhension des informations par les patients (en anglais, *litteracy* [13]) [14, 15]. L'utilisation d'internet et des nouvelles technologies ne sous-tend pas la mise à l'écart du médecin, au contraire, elle permet de l'accompagner dans un lien de confiance pérenne dépassant le cadre de la seule consultation, du soin ou de la recherche. L'utilisation de ces nouveaux modes de communication pourrait être l'un de ces choix possibles à la fois consensuel et réaliste.

En France, le paradoxe est que si la voie électronique et informatique est de plus en plus utilisée d'une façon générale que ce soit dans le soin ou dans la recherche, elle ne l'est pas en ce qui concerne le consentement. Ceci rend difficile le retour au patient dans le temps. Sur la forme, le consentement éclairé électronique (e-CE) consiste, pour la FDA, en « l'utilisation de systèmes et processus électroniques qui pourraient être sous forme de supports multiples : texte, graphique, audio, vidéo, podcasts et sites internet interactifs, dispositifs de reconnaissance biologique et lecteurs de cartes afin de transmettre l'information concernant l'étude et obtenir le consentement éclairé » [16]. Sur le fond, les exigences restent identiques à celles d'un consentement écrit sur papier : l'information doit décrire et expliquer l'objet de l'étude ou de l'analyse et être facilement compréhensible par le patient. Le consentement électronique présente même deux avantages : une information enrichie qui peut être donnée une première fois par le médecin investigateur et, une seconde fois, sur internet au moyen de vidéos, permettant au participant de réentendre, mieux comprendre, réfléchir et poser des questions, plus tard (mécanisme difficile à mettre en œuvre avec un consentement en papier). Le consentement électronique permet réellement d'aller vers

un consentement plus dynamique et ouvre de nouvelles possibilités : celle pour le patient de consentir, ou non, au moment et à l'endroit qui lui semblent les plus appropriés, ou se retirer ensuite ; celle pour le clinicien de s'assurer en temps réel que telle ou telle information a bien été transmise à tel ou tel patient, et lesquels de ces patients ont consenti ou non ; celle enfin pour le chercheur et l'industriel de s'assurer en temps réel des conditions d'usage de tel ou tel échantillon ou telle ou telle donnée [17]. L'idée d'une autorité de surveillance, ou d'un observatoire, peut être proposée. Elle pourrait être composée de cliniciens et de chercheurs mais également de patients et d'industriels et veillerait à la qualité, la transparence et le suivi de l'information. D'une manière générale, l'e-CE permet des échanges d'informations plus interactifs et dynamiques [18] et une meilleure traçabilité des échantillons biologiques et des données qui y sont relatives. Les questions d'ordres réglementaires portant sur la révocabilité, la traçabilité et le suivi pourraient être également résolues par le consentement dynamique [8, 9].

L'analyse de notre ADN renferme des informations essentielles à notre santé. Avec les NBIC (nanotechnologie, biotechnologie, informatique, cognitive), les prédictions possibles, issues des examens de notre génome, vont s'affiner et faire totalement partie de notre vie. Ces informations ne sont, et ne seront pas, anodines et même si nous prônons un libre accès à ces données, elles devraient rester « éclairées » et volontaires. C'est pour cette raison que la présence lors du « premier clic », du médecin ou d'une personne de confiance, apparaît essentielle. Par la suite, si le protocole n'est pas « invasif », c'est-à-dire sans biopsie liquide sanguine ou tumorale par exemple, il pourrait être facultatif (mais fortement conseillé) pour le patient de revenir vers le médecin ou la personne de confiance.

Perspectives

Si le passage au numérique est désormais une nécessité pour améliorer la prise en charge des patients/individus et pour le développement et la compétitivité de la recherche académique et industrielle en France, il ne faut pas pour autant négliger la qualité et la transparence de l'information qu'il est nécessaire de transmettre au patient au moment du consentement. Une étude récente a en effet montré que, dans le cadre d'un essai clinique pour le développement d'une nouvelle molécule anti-cancéreuse, 186 participants sur 207 (90 %) considéraient avoir bien été informés au moment du consentement. Pourtant plusieurs n'étaient



pas certains d'avoir bien compris les objectifs de l'essai ni, surtout, le bénéfice qu'ils pouvaient en retirer [15]. Cet exemple, parmi d'autres [19, 20], met en exergue deux notions importantes à prendre en compte dans le développement de la médecine des données et de la recherche qui lui est associée. Tout d'abord, la nécessité d'améliorer la lisibilité et la transparence de l'information pour le patient afin de s'assurer d'un choix autonome de sa part. Pour cela, il est important de connaître les compétences et niveaux de compréhension des individus, en particulier dans le cas de la MD où le vocabulaire (littérature, langage) ou les représentations (vidéo, dessin) associés peuvent être difficiles à comprendre, même pour des professionnels de la santé ou de la recherche. Une requalification plus transparente des échantillons et des données, lors du passage du soin à la recherche, est fortement recommandable ; cela pourrait supposer une requalification directe, par une consultation directe des patients grâce à l'utilisation des dispositifs de communication électroniques, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir un comité d'éthique (tiers) comme la loi de bioéthique de 2004, article L.1211-2, le permet [21]. L'e-CÉ permettrait ainsi à la fois de rendre sans fautes le résultat global de la recherche, mais aussi, peut-être, de rendre un résultat individuel sous certaines conditions.

L'augmentation du nombre d'études rétrospectives rationnelles pose la question d'un consentement unique, c'est-à-dire à la fois pour le soin et pour chaque recherche. Rappelons qu'un des avantages de l'e-CÉ est la possibilité pour les investigateurs et promoteurs d'un essai clinique de revenir facilement et rapidement vers chaque patient déjà sollicité et de demander à nouveau leur consentement pour une nouvelle étude (complémentaire ou pour laquelle la technologie n'était pas disponible) ou un examen clinique nouvellement créé (et ainsi gagner un temps précieux). S'ajoute également le fait que si la nouvelle étude rétrospective diffère de celle pour laquelle le patient a été prélevé initialement, les données cliniques initialement collectées peuvent ne plus être pertinentes et nécessiter des compléments.

Pour continuer de participer, les patients sont demandeurs de plus de transparence mais aussi de modernité et d'interactivité en temps réel concernant l'utilisation de leurs échantillons biologiques et données génétiques. Il est donc nécessaire de leur fournir des outils d'information leur permettant une meilleure compréhension afin de les accompagner dans leur choix d'accepter, ou non, de fournir des échantillons et des données, par exemple, à des entreprises privées de séquençage d'ADN. Plusieurs entreprises privées américaines spécialisées dans la génomique ou l'informatique mettent en place des réseaux de communication solides, en temps réel, directement entre les patients et l'industrie pharmaceutique (*two-sided-market* ou marché double face) via internet et le *cloud* sans nécessairement l'intervention de centres médicaux universitaires [12]. Une grande majorité de patients aura donc accès à ses données génétiques. Ils pourront alors les échanger directement avec possiblement l'idée d'une rétribution. Ces possibilités données aux patients posent intrinsèquement de nouvelles questions quant à l'organisation des systèmes de santé qui sont en France principalement fondés sur le principe de solidarité (sécurité sociale) plutôt que sur l'individualité.

Au final, nous énumérons un certain nombre d'arguments raisonnables en faveur d'un e-CÉ dynamique et loyal qui permettrait d'éviter le choix facile mais insatisfaisant du consentement présumé. ♦

SUMMARY

Toward dynamic informed consent

"Personalized medicine" or "data medicine" should make it possible to use mass data to tailor patient treatment. These data are collected from analyses of biological samples, combined with clinical data. At a time when all sorts of information are instantly available via the Internet, the protection of genetic data, in particular, raises new issues with regard to the nature, means, status and usage of these data. Solutions to these problems are required, together with a clear, unambiguous legal, moral and ethical stance, to facilitate the spatial and temporal development of personalized medicine. At the forefront of these issues is the model of informed consent, which consent that has not been modified, despite many advances in technology. Medicine is now much more dynamic, and the possibilities for the real-time exchange and sharing of information, genetic data, or even biological samples, between patients, clinicians, researchers and industrial partners, must now be considered. We describe herein the particular advantages of a so-called "dynamic" and "enriched" consent, given via electronic means, in the context of the development of personalized medicine. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 301-4.
2. Ng PC, Murray SS, Levy S, Venter JC. An agenda for personalized medicine. *Nature* 2009 ; 461 : 724-6.
3. Hervé C, Jean MS. *Les nouveaux paradigmes de la médecine personnalisée ou médecine de précision : enjeux juridiques, médicaux et éthiques*. Paris : Dalloz, 2014 : 282 p.
4. Shrager J, Tenenbaum JM. Rapid learning for precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2014 ; 11 : 109-18.
5. Hervé C, Stanton Jean M. *Les systèmes informatisés complexes en santé ; banque de données, télémédecine : normes et enjeux éthiques*. Paris : Dalloz, 2013 : 294 p.
6. Kaye J, Whitley EA, Lund D, et al. Dynamic consent : a patient interface for twenty-first century research networks. *Eur J Hum Genet* 2015 ; 23 : 141-6.
7. Bellivier F, Noiville C. Chapitre 1 : Consentement. In : *Les biobanques*. Collection Que sais-je. Paris : PUF, 2009 : 59-72.
8. Deplanque D, Birraux G, Bertoye PH, Postaire E. Collections d'échantillons biologiques humains à visée scientifique. Pourquoi et comment clarifier la réglementation actuelle ? *Thérapie* 2009 ; 64 : 215-24.
9. Cambon-Thomsen A. The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nat Rev Genet* 2004 ; 5 : 866-73.
10. Cambon-Thomsen A. Assessing the impact of biobanks. *Nat genet* 2003 ; 34 : 25-6.

RÉFÉRENCES

11. Weiner N. *The human use of Human Beings. Cybernetics and society*. Houghton Mifflin, 1950 : 200 p.
12. Stoeckle HC, Mamzer-Bruneel MF, Vogt G, Herve C. 23andMe : a new two-sided data-banking market model. *BMC Medical Ethics* 2016 ; 17 : 19.
13. OCDE. *Literacy in the information age : final report of the international survey on adult literacy*. Paris : OCDE, 2013.
14. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 721-6.
15. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 485-93.
16. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceregulatoryinformation/guidances/ucm436811.pdf>
17. Karlson EW, Boutin NT, Hoffnagle AG, Allen NL. Building the partners healthcare biobank at partners personalized medicine : informed consent, return of research results, recruitment lessons and operational considerations. *J Pers Med* 2016 ; 6 : 2.
18. Williams H, Spencer K, Sanders C, et al. Dynamic consent : a possible solution to improve patient confidence and trust in how electronic patient records are used in medical research. *JMIR Medical Informatics* 2015 ; 3 : e3.
19. Kripalani S, Bengtzen R, Henderson LE, Jacobson TA. Clinical research in low-literacy populations : using teach-back to assess comprehension of informed consent and privacy information. *Irb* 2008 ; 30 : 13-9.
20. Tamariz L, Palacio A, Robert M, Marcus EN. Improving the informed consent process for research subjects with low literacy : a systematic review. *J Gen Intern Med* 2013 ; 28 : 121-6.
21. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006686057&dateTexte=&categorieLien=cid>
22. Jordan B. 23andMe ou comment (très bien) valoriser ses clients. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 447-9.

TIRÉS À PART

H.C. Stoeklé

Bertrand Jordan a participé à l'extraordinaire aventure de la biologie moléculaire, encore balbutiante dans les années 1960, mais qui a complètement révolutionné les sciences du vivant au cours des décennies suivantes.

L'ADN, quasiment inaccessible au début de cette période, intervient maintenant dans d'innombrables recherches, de l'écologie à l'anthropologie, sans oublier bien sûr la médecine dont il fait désormais partie intégrante. Nous pouvons aujourd'hui lire intégralement l'ADN d'une personne en quelques heures, et en tirer de précieuses informations pour la prévention et le traitement de nombreuses maladies – et nous n'en sommes qu'au début de cette nouvelle médecine !



BON DE COMMANDE

Acteur mais aussi témoin de ces avancées, Bertrand Jordan fait ici un récit très personnel et sans langue de bois de sa vie avec l'ADN. Ce livre ne prétend pas être une histoire complète de la biologie moléculaire, mais il illustre son développement, révélant parfois le « dessous des cartes » grâce aux expériences vécues par son auteur.

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir
Au commencement était le Verbe : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n°

Date d'expiration : N° de contrôle au dos de la carte : Signature :

ISBN : 978-2-7598-1710-8 110 pages 20 €



Tarifs d'abonnement m/s - 2017

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 202 dans ce numéro de m/s

