

(2011) 9:1 *GenEdit* 1

LES DÉCOUVERTES FORTUITES DANS LA RECHERCHE EN GÉNO- MIQUE: UNE REVUE DES NORMES INTERNATIONALES

Ma'n H. Zawati^{*}, Brian Van Ness[†], Bartha Maria Knoppers[‡]

Dans les années à venir, la pratique de la médecine sera grandement influencée par les avancées dans le domaine de la recherche en génétique, telles les biobanques populationnelles et les initiatives de recherches cliniques et pharmacogénomiques qui y sont associées. L'étude des variations normales du génome démystifie l'hétérogénéité et permet l'élaboration de traitements ciblés. Toutefois, elle donne souvent lieu à des découvertes fortuites, allant au-delà de la portée de l'étude, et ce, plus particulièrement lorsque les chercheurs font des études d'association sur le génome entier. Bien que la gestion de ces découvertes ait déjà été abordée dans certains documents normatifs ainsi que dans la littérature, une étude des normes internationales gouvernant la recherche en génomique nous donnera un portrait plus complet du paysage éthique et juridique gouvernant cette problématique.

^{*} Ma'n H. Zawati est avocat et attaché, affaires universitaires, au Centre de génomique et politiques de l'Université McGill.

[†] Brian Van Ness est professeur au Département de génétiques, biologie cellulaire et développement de l'Université du Minnesota.

[‡] Bartha Maria Knoppers est professeur à la Faculté de médecine de l'Université McGill et est titulaire de la Chaire de recherche du Canada en droit et médecine.

INTRODUCTION

Quatre-vingt-dix-huit pour cent du génome humain a été séquencé¹. La recherche se concentre de plus en plus sur l'étude du génome² plutôt que sur celle des gènes, car nos connaissances sur la variation génomique « normale » dans les maladies courantes et sur le rôle des variantes rares ont évolué³. On observe actuellement une prolifération de biobanques longitudinales de grande envergure qui collectent des tissus humains et des données sur des populations entières, afin de mieux comprendre les contributions génético-environnementales aux risques de maladie et à la santé⁴.

Ces progrès scientifiques ont fait l'objet de grands débats sur le plan éthique et juridique. Certains enjeux, comme le consentement, la confidentialité, la propriété intellectuelle et l'accessibilité ont animé, et animent encore, les discussions dans le domaine de la recherche génomique. Il semble toutefois que les débats soient maintenant plutôt orientés vers la communication des résultats individuels de la recherche aux participants et vers la question de savoir si la politique de « non-retour » est encore acceptable⁵. Le présent éditorial porte sur les découvertes fortuites, c'est-à-dire les résultats qui n'entrent pas dans le cadre du projet de recherche⁶. Le problème prend d'autant plus d'ampleur du fait que les chercheurs qui ont accès aux études populationnelles et à la recherche par maladie spécifique commencent à employer le séquençage du génome complet. Alors que certains auteurs ont formulé des directives générales concernant la façon de gérer les découvertes fortuites⁷, notre analyse est axée sur les normes internationales. Pour être plus précis, nous avons cherché à déterminer si ces normes donnent des indications sur la possibilité de communiquer les découvertes fortuites dans le contexte de la recherche génomique, et dans

ce cas, selon quels critères, quand, comment et par qui. Avant de présenter nos conclusions, nous allons exposer notre méthodologie et expliquer comment la littérature définit ce qu'est une découverte fortuite. Nous verrons par la suite comment le séquençage du génome complet va compliquer le problème.

MÉTHODOLOGIE

Les normes internationales analysées ici proviennent de la base de données internationale HumGen⁸, une ressource en ligne renfermant plus de 4 000 documents spécialisés dans les questions juridiques et socio-éthiques associées à la génétique humaine. Pour trouver les documents normatifs se rapportant aux découvertes fortuites, nous avons utilisé des mots clés tels « fortuite », « découvertes », « résultats », « imprévus » et « inattendus ». L'étude a porté sur la période 1990-2010. Au total, 53 documents différents ont été récupérés et analysés. Seuls 10 d'entre eux ont été jugés pertinents à la question des découvertes fortuites. Pour trouver la littérature pertinente, les moteurs de recherche PubMed et Google Scholar ont été utilisées. Les termes recherchés étaient « incidental findings » (découvertes fortuites), ainsi que les mots clés suivants : ethics, researcher, unexpected et duties (éthique, chercheur, imprévu et obligations).

1. QU'EST-CE QU'UNE DÉCOUVERTE FORTUITE?

Dans la documentation consultée, le terme « découverte fortuite » a été défini comme suit : « une découverte concernant un participant à une recherche ayant une importance potentielle sur le plan de la santé ou de la reproduction, qui est obtenue au cours d'un projet de recherche, mais qui est au-delà de la portée de l'étude »⁹. Les découvertes fortuites sont inhérentes à toute recherche impliquant des humains¹⁰. Cela dit, il

importe de souligner que les possibilités d'obtenir des découvertes fortuites augmentent en fonction de la quantité d'information collectée. Dans le cas du séquençage du génome complet, les probabilités s'accroissent de façon exponentielle¹¹. En fait, le recours à des technologies et des instruments de recherche de plus en plus puissants permet de recueillir un grand volume de données au moyen du séquençage du génome complet¹². Les données recherchées dans le but de répondre à une question de recherche précise comprennent sans le vouloir une grande quantité d'informations « fortuites »¹³. Alors que celles-ci ne sont pas nécessairement pertinentes en rapport avec la question posée, elles peuvent quand même donner lieu à de l'information génétique, non seulement en ce qui a trait à une paternité mal attribuée, mais aussi à d'autres formes de filiation mal attribuée ou de « variante(s) génétique(s) ou chromosomique(s) imprévue(s) à l'extérieure des gènes ou chromosomes étudiés »¹⁴.

Par conséquent, un chercheur a-t-il le devoir de divulguer aux participants à la recherche des renseignements potentiellement importants sur le plan médical? Peut-il enfreindre l'obligation de confidentialité dans le but d'avertir un parent à risque d'une prédisposition génétique découverte de manière fortuite en cours de recherche? Ces questions sont généralement examinées dans le contexte des résultats de recherche¹⁵. Bien qu'elles y soient toujours débattues, il existe un consensus sur le fait que l'on doit au moins inclure dans le processus de consentement une explication des étapes à suivre entourant le retour des résultats. Les découvertes fortuites posent toutefois un problème particulier, car non seulement les chercheurs peuvent ne pas posséder l'expertise nécessaire pour interpréter correctement ces informations¹⁶, mais généralement aucune procédure n'est prévue en pareil cas. Par ailleurs, il reste à clarifier la ques-

tion de savoir si les chercheurs doivent faire les analyses nécessaires pour identifier les variations susceptibles d'avoir une importance sur le plan médical ou s'ils doivent se limiter aux informations découvertes pendant la recherche.

La littérature sur la question de la communication des découvertes fortuites traite de trois types de données : les données à bénéfices nets élevés, les données à bénéfices nets possibles et les données à bénéfices nets improbables¹⁷. La première catégorie se rapporte aux conditions susceptibles de mettre en péril la vie humaine, la deuxième aux conditions non mortelles dont les conséquences peuvent être graves ou sérieuses mais qui ne peuvent être améliorées ou évitées¹⁸ et la troisième aux conditions ne devant vraisemblablement pas avoir d'incidence grave sur le plan de la santé ou de la reproduction¹⁹. En ce qui concerne la première catégorie, Wolf *et al* suggèrent que les chercheurs devraient communiquer les découvertes fortuites aux participants, sauf si ces derniers ont choisi de ne pas être tenus au courant. Dans le cas de la deuxième catégorie, la décision de révéler l'information est laissée à la discrétion du chercheur, sauf si le participant a décidé de ne pas savoir, et pour ce qui est de la troisième catégorie, il est recommandé de se conformer à la politique de non-divulgateion²⁰.

La nature même de la recherche génomique complique toutefois la situation. Dans la plupart des cas, la prédiction du risque de maladie fondée sur le génome s'appuie sur des estimations de probabilité, où les modificateurs génétiques peuvent accroître les perspectives de maladie ou de résistance selon l'exposition à certains facteurs environnementaux²¹. En fait, « la plupart des chercheurs savent que les associations génétiques ne sont pas concluantes, mais influencent plutôt la probabilité qu'un résultat particulier survienne²². Enfin, des questions se posent au sujet de l'expertise nécessaire pour

reconnaître les variations pertinentes sur le plan de la santé. Il convient donc d'élargir la portée du débat en examinant les normes internationales en vigueur afin d'évaluer de manière plus approfondie les directives établies au niveau légal et éthique.

2. NORMES INTERNATIONALES SE RAPPORTANT AUX DÉCOUVERTES FORTUITES

Notre étude des normes internationales qui encadrent, même de façon minimale, le sujet examiné ici porte notamment sur la question de savoir qui devrait recontacter les participants, à quel moment et selon quels critères.

Deux types de documents normatifs sont analysés dans la présente section. Il s'agit d'abord des normes juridiques, à savoir les documents contraignants comme les lois et les règlements. La deuxième catégorie se compose des textes non contraignants, essentiellement les directives de nature éthique. Ces textes non contraignants, notamment les lignes directrices, les politiques, les recommandations, les opinions et les documents de consultation, offrent généralement une bonne souplesse (c'est-à-dire qu'ils sont plus faciles à modifier que les lois et les règlements) et jouent un rôle complémentaire important. Dans ce type de document, nous avons noté trois approches principales : le « choix » des participants, le modèle familial et la responsabilité du chercheur.

Il est intéressant de noter que la question des découvertes fortuites a été mentionnée dès 1996 en rapport avec l'approche du « choix ». En fait, le paragraphe 5 du *Statement on the Principled Conduct of Genetics Research*²³ de l'Organisation du génome humain (HUGO) fait la distinction entre les résultats et les découvertes fortuites : « le choix d'être informé ou non des résultats ou des découvertes fortuites devrait [...]

être respecté. »²⁴. Le paragraphe se poursuit en indiquant que « ces choix lient les autres chercheurs et laboratoires »²⁵, et encourage le respect des valeurs personnelles, culturelles et communautaires²⁶.

Le *Human Genes Research Act*²⁷ adoptée en 2001 par le gouvernement estonien, ne mentionne pas spécifiquement les découvertes fortuites, mais stipule que les « données sur les caractéristiques héréditaires et les risques génétiques obtenues par le biais de recherches génétiques »²⁸ peuvent ne pas toujours être recherchées par les donneurs de gènes. Pour ce qui est de la communication de ces données aux participants, la *Loi* adopte une approche particulière. Selon elle, il n'incombe pas aux chercheurs de communiquer ces renseignements aux participants, mais bien à ces derniers d'en demander l'accès : « les donneurs de gènes ont le droit d'accéder personnellement aux données les concernant conservées dans les banques de gènes »²⁹.

Le document *Recommendations on the Ethical Aspects of Collections of Samples or Human Tissue Banks for Biomedical Research Purposes*³⁰ publiées en 2007 par le Comité d'éthique de l'Institut espagnol de recherche sur les maladies rares a une portée générale. Il suggère que la question des découvertes fortuites devrait être examinée lors des procédures de consentement et que les participants devraient avoir le choix d'accepter ou non d'être informés³¹. La même directive a été donnée par la Société européenne de génétique humaine en 2002. Elle demande que la procédure de consentement précise la volonté du participant (donneur) d'être renseigné ou non sur les « découvertes imprévues concernant son état de santé suite à l'analyse des tissus prélevés »³².

Le Collège canadien de généticiens médicaux et l'Association canadienne des conseillers en génétique vont plus loin et traitent du modèle familial. Dans leur *Joint Statement on the Process of Informed Consent for Genetic Research*³³ publiée en 2008, ceux-ci indiquent que si des résultats personnels doivent être divulgués, il convient de faire savoir aux participants que des « résultats imprévus » peuvent survenir. Il faut respecter le souhait des participants d'en être avisés ou non. De plus, la déclaration exige que les participants soient informés de la politique « relative à la divulgation de ces résultats dans l'éventualité de conséquences graves sur le plan de la santé pour la personne touchée et/ou sa famille »³⁴.

Certains documents normatifs tiennent les chercheurs responsables de la décision quant à la divulgation des découvertes fortuites. Lorsqu'une telle information est obtenue, les chercheurs sont alors autorisés, encouragés ou obligés de la révéler aux participants, après avoir considéré les risques potentiels associés à la non-divulgation. Le rapport *Medical Technology: Health Surveys and Biobanking*³⁵ publié en 2004 par l'Université norvégienne des sciences et des technologies offre un bon exemple de cette approche. Il énonce que « certaines personnes auraient avantage à être contactées lorsqu'un chercheur découvre des risques génétiques imprévus susceptibles de causer ultérieurement des maladies »³⁶. Avant de procéder à cette révélation, toutefois, deux conditions s'appliquent : « 1. L'information doit pouvoir être qualifiée de connaissance scientifique [et] 2. Le donneur doit avoir consenti à être renseigné en cas de risque génétique imprévu »³⁷. Aucune autre précision n'est donnée sur ce qui constitue une connaissance scientifique .

Dans la même veine, l'European Partnership on Patients' Rights and Citizens' Empowerment

(EPPRCE) note qu'étant donné que « la recherche renferme toujours une part d'inconnu, des découvertes imprévues peuvent forcément survenir »³⁸. Il ajoute que si « des personnes identifiables sont susceptibles d'en tirer un avantage immédiat et bien défini, et si cela pourrait empêcher ou minimiser des préjudices importants aux personnes concernées »³⁹, il peut alors être légitime de divulguer ces découvertes. Il se dégage clairement de cette citation que le degré d'urgence, d'actionnabilité et d'identifiabilité jouent un rôle déterminant dans la décision de révéler ou non l'information. Il est intéressant de noter que l'EPPRCE permet aussi la communication des découvertes à une « tierce partie » (sans autre définition), quel que soit le désir exprimé par la personne dont proviennent les données d'origine, si les conditions satisfont les critères mentionnés plus haut. Dans pareil cas, il est recommandé d'obtenir une approbation éthique⁴⁰.

Au Royaume-Uni, le Medical Research Council (MRC) indique que si un résultat pouvant être rattaché à une personne donnée a « des implications immédiates sur le plan clinique (par exemple, s'il révèle une condition grave nécessitant un traitement) »⁴¹, il existe alors une obligation manifeste d'en informer le participant, la tâche incombant soit au chercheur, soit au médecin traitant. Soulignons que ce passage tiré des directives éthiques du MRC concernant les prélèvements biologiques et de tissus humains aux fins de recherche (*on Human Tissue and Biological Samples for Use in Research*) s'adresse aux cliniciens participant à des projets de recherche.

Dans le cas de l'Espagne, pays de tradition civiliste, on met l'accent sur l'article 4.5 de la *Loi 14/2007 du 3 juillet sur la recherche biomédicale*⁴² sur l'obligation de porter secours. En effet, même si la *Loi espagnole* confirme l'existence

du droit des participants « à ne pas être informés » des découvertes fortuites, elle autorise toutefois un membre ou un représentant de la famille proche à être renseigné si cela peut éviter des préjudices sérieux à la santé du participant ou à celle de sa famille biologique⁴³. Les chercheurs sont encouragés à consulter le comité d'éthique clinique, le cas échéant, et sont priés de ne divulguer que les données nécessaires lors des communications avec un membre ou un représentant de la famille proche⁴⁴. Selon la *Loi espagnole*, la nécessité de procéder ainsi doit être évaluée par un médecin.

Enfin, sans opter pour l'une des trois approches mentionnées, la 2^e édition 2010 de l'*Énoncé de politique des trois Conseils*⁴⁵ stipule que les « chercheurs ont l'obligation de faire part au participant de toute découverte fortuite significative qui se révèle au cours d'un projet de recherche »⁴⁶. Dans cet énoncé de politique, les découvertes fortuites significatives sont définis de manière générale comme étant « tangibles pour le bien-être du participant, que ce soit sur le plan de la santé, ou encore sur les plans psychologique ou social »⁴⁷. Il exige des chercheurs d'établir un plan de communication des découvertes fortuites aux participants. Ce plan doit être soumis à l'examen d'un comité d'éthique de la recherche⁴⁸. Il est important de souligner que l'*Énoncé de politique des trois Conseils* encourage les chercheurs à consulter leurs collègues sur la façon d'interpréter les découvertes fortuites. Il demande aussi aux chercheurs de référer les participants à un professionnel compétent pour qu'ils puissent discuter des implications potentielles des découvertes fortuites pour leur bien-être⁴⁹. Compte tenu du fait qu'un professionnel de la santé, tel un médecin ou un conseiller, peut avoir plus de crédibilité pour la divulgation d'informations relatives à la santé, ces directives apportent un élément intéressant dans le contexte actuel de la recherche génomi-

que, où la plus grande part de la collecte et de l'analyse des données est effectuée par du personnel non médical. Il serait plus efficace qu'un spécialiste du domaine soit responsable de formuler les recommandations et les mesures à suivre sur le plan médical, étant donné la nécessité de référer les participants à un professionnel compétent.

DISCUSSION

Après examen des documents normatifs, diverses conclusions peuvent être tirées. Il convient surtout de souligner le manque d'uniformité dans la terminologie employée et les trois approches définies plus haut. Selon le document analysé, les découvertes fortuites sont qualifiées de « découvertes imprévues », de « résultats inattendus » et parfois de « découvertes significatives ». Il faut donc procéder à une normalisation permettant d'assurer l'uniformité (sinon au moins la concordance) des termes employés. Ce processus permettrait notamment de comparer plus aisément les normes internationales et aiderait les chercheurs à rédiger les protocoles de recherche et les procédures de consentement.

Pour ce qui est du contenu des documents analysés, la plupart d'entre eux demandent aux chercheurs d'être clairs, lors du processus de consentement, relativement à leurs pratiques concernant les découvertes fortuites. Cette procédure vise à permettre aux participants d'énoncer explicitement leur choix et d'exercer leur droit de ne pas savoir, même si nous avons parfois vu que ce droit ne signifie pas nécessairement qu'aucun résultat n'est communiqué⁵⁰.

Il est intéressant aussi de souligner que ces normes internationales traitent de manière générale de la question des conditions de divulgation des découvertes individuelles (urgence, actionnabilité et identifiabilité), mais donnent rarement

des indications sur les questions qui y sont associées, tel que : « qui devrait relever les découvertes fortuites »; « qui devrait les communiquer », « comment » et « quand ». Par ailleurs, aucune de ces directives ne fournit d'informations claires sur la question de savoir si les chercheurs ont l'obligation de dresser une liste des découvertes fortuites potentiellement importantes sur le plan de la santé qui pourraient être obtenues au cours du projet de recherche. Bien que l'on puisse prétendre que la seule idée d'anticiper tous les résultats possibles avant le début de la recherche annihile la notion de découvertes imprévues, il demeure toutefois utile de résoudre cette question.

Instituer l'obligation de déterminer à l'avance les découvertes possibles impose un fardeau supplémentaire aux chercheurs et ouvre la porte à d'éventuelles poursuites. Cela dit, cette question nécessite un examen plus approfondi, notamment en ce qui a trait aux mécanismes à établir pour aider les chercheurs à faire face à la situation.

L'absence de directive en la matière nous oblige à nous interroger sur le fondement du problème. Est-ce une question technique? (capacité actuelle de recueillir et de partager un grand volume de données⁵¹) ou est-ce surtout une question de droit? (liberté de décider du participant et protection contre les préjudices potentiels). Ce point est important vu l'accroissement sans précédent des « responsabilités » qui incombent aux chercheurs. En fait, la nature longitudinale et internationale de certains projets de recherche génomique pourrait rendre difficile le respect des obligations provenant d'un tel développement. Il est nécessaire d'obtenir un meilleur consensus quant à la gestion des découvertes fortuites dans le domaine de la génomique et à l'établissement d'une approche plus équilibrée relativement aux

responsabilités de tous les intervenants qui participent au processus.

REMERCIEMENTS

Les auteurs aimeraient remercier Amélie Rioux et Matthew Hendy pour l'aide procurée dans la préparation de cet éditorial. Ils aimeraient aussi exprimer leur reconnaissance à Génome Québec pour sa contribution financière par le biais du projet *Genomics applied to the discovery and development of vaccines and immunotherapies*.

BIBLIOGRAPHIE

¹ Francis S. Collins, Michael Morgan & Aristide Patrinos, "The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology" (2003) 300:5617 *Science* 286.

² Bartha M. Knoppers, Ma'n H. Abdul-Rahman (Zawati) et Karine Bédard, "Genomics Databases and International Collaboration" (2007) 18:2 *King's Law Journal* 291.

³ *ibid.*

⁴ Bartha M. Knoppers et Ma'n H. Abdul-Rahman (Zawati), "Health Privacy in Genetic Research: Populations and Persons" (2009) 28:2 *Politics and the Life Sciences* 99.

⁵ Bartha M. Knoppers, "Return of Individual Research Results: Why the Fuss?" (2010) 43:4 *Gravitas* 17.

⁶ *ibid.*

⁷ Susan M. Wolf et al., "Managing Incidental Findings in Human Subjects Research: Analysis and Recommendations" (2008) 36:2 *J Law Med Ethics* 219.

⁸ HumGen International, en ligne : http://www.humgen.org/int/index_lang.cfm?lang=2.

⁹ *Supra* note 7.

¹⁰ *ibid.*

¹¹ Mildred K. Cho, "Understanding Incidental Findings in the Context of Genetics and Genomics" (2008) 36:2 *J Law Med Ethics* 280.

¹² Ku Chee Seng et Chia Kee Seng, "The Success of the Genome-wide Association Approach: A Brief Story of a Long Struggle", (2008) 16 *Eur J Hum Genet* 554.

¹³ *Supra* note 7.

¹⁴ *ibid.*

¹⁵ Susan M. Wolf, "Introduction to the Challenge of Incidental Findings" (2008) 36:2 *J Law Med Ethics* 216.

¹⁶ *ibid.*

¹⁷ *Supra* note 10.

¹⁸ *ibid.*

¹⁹ *ibid.*

²⁰ *ibid.*

²¹ Brian Van Ness, "Genomic Research and Incidental Findings" (2008) 36:2 J Law Med Ethics 292.

²² *ibid.*

²³ HUGO Ethics Committee, *Statement on the Principled Conduct of Genetic Research* (adopted 21 March 1996). Document publié dans (1995) 6 Eubios Journal of Asian and International Bioethics 59.

²⁴ *ibid.*

²⁵ *ibid.*

²⁶ *ibid.*

²⁷ RT I 2000, 104, 685

²⁸ *ibid.*, s. 12(4)3).

²⁹ *ibid.*, s. 11(2).

³⁰ Espagne, Comité d'éthique de l'Institut de Recherche des Maladies Rares, *Recommendations on the Ethical Aspects of Collections of Samples or Human Tissue Banks for Biomedical Research Purposes*, (Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 27 février 2007), en ligne: Instituto de Salud Carlos III <http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/pdf/ETICAS_MUESTRAS_versi_on_larga_ING.pdf>.

³¹ *ibid.*

³² Public and Professional Policy Committee of the European Society of Human Genetics (ESHG), *Data Storage and DNABanking for Biomedical Research: Technical, Social and Ethical Issues: A Professional Perspective* (1 novembre 2002), en ligne: European Society of Human Genetics: <<http://www.eshg.org/ESHGDNAbankingbckgrnd.pdf>>.

³³ Collège canadien des généticiens médicaux & Association canadienne des conseillers en génétique, *Joint Statement on the Process of Informed Consent for Genetic Research*, (16 juillet 2008), en ligne: Collège canadien des généticiens médicaux & Association canadienne des conseillers en génétique:

<[http://www.ccmg-ccgm.org/pdf/policy/2010/\(22\)%20CCMG_PosStmt_EPP_CAGCInformedConsent_16Jul2008.pdf](http://www.ccmg-ccgm.org/pdf/policy/2010/(22)%20CCMG_PosStmt_EPP_CAGCInformedConsent_16Jul2008.pdf)>.

³⁴ *ibid.*

³⁵ Université norvégienne des sciences et des technologies, *Medical Technology: Health Surveys and Biobanking*, (5 juillet 2004), en ligne: Université norvégienne des sciences et des technologies, : <<http://www.bioethics.ntnu.no/docs/Foresightrapport.pdf>>.

³⁶ *ibid.*

³⁷ *ibid.*

³⁸ OMS: European Partnership on Patients' Rights and Citizens' Empowerment (EEPRCE), *Genetic Databases: Assessing the Benefits and the Impact on Human & Patient Rights*, (Genève, Suisse: Organisation Mondiale de la Santé, 2004)

³⁹ *ibid.*

⁴⁰ *ibid.*

⁴¹ Medical Research Council, *Human Tissue and Biological Samples for Use in Research*, (London: Medical Research Council, 4 Mai 2001), en ligne: Medical Research Council:

<http://www.mrc.ac.uk/consumption/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=9051&dDocName=MRC002420&allowInterrupt=1>.

⁴² (4 juillet 2007), en ligne: Instituto de Salud Carlos III : <http://www.isciii.es/htdocs/terapia/pdf_comite/spanishlawonbiomedicalresearchenglish.pdf>

⁴³ *ibid.*

⁴⁴ *ibid.*

⁴⁵ Instituts de recherche en santé du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, (Ottawa: Panel on Research Ethics, décembre 2010), online: Panel on Research Ethics: <http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2/TCPS_2_FINAL_Web.pdf>

⁴⁶ *ibid.*, art. 3.4

⁴⁷ *ibid.*

⁴⁸ *ibid.*

⁴⁹ *ibid.*

⁵⁰ *Supra* note 42.

⁵¹ *Supra* note 11.