

UNIVERSITE RENE DESCARTES PARIS V
FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Laboratoire d'Ethique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique

DEA D'ETHIQUE MEDICALE et BIOLOGIQUE
Directeur Professeur Christian HERVE
Promotion 2002-2003

Titre du mémoire

LA RECHERCHE EN GENETIQUE HUMAINE :
ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES PERCEPTIONS ET LES ATTENTES DES
CHERCHEURS/CLINICIENS ET CELLES DES PATIENTS/PARTICIPANTS

Présenté par
Lama SHARARA

Co-Directeurs de mémoire : Dr Grégoire MOUTEL
Pr Catherine LEPORT

LA RECHERCHE EN GENETIQUE HUMAINE :

Etude comparative entre les perceptions et les attentes des chercheurs/cliniciens et celles des patients/participants

Résumé :

Avec l'évolution extrêmement rapide des connaissances dans le domaine de la génétique, la médecine change de voie : d'une médecine aiguë, elle passe à une médecine prédictive qui consiste à dépister à temps les prédispositions aux maladies, à en devancer le développement et à en individualiser les soins. Comme la génétique, la génomique traite plus qu'un patient, mais une famille entière. Les données génétiques véhiculent un impressionnant potentiel informatif qui bénéficie beaucoup à la science. Toutefois, ces données génétiques peuvent être préjudiciables à celui qui les détient si elles sont mal interprétées ou exploitées.

A travers les représentations de la recherche en génétique humaine par les médecins, chercheurs et investigateurs d'une part et celles des patients et participants d'autre part, nous avons souhaité explorer leurs perceptions et leurs attentes de cette recherche afin de les analyser et de les confronter. L'objectif de notre enquête est d'évaluer l'impact de l'intégration des études génétiques dans la relation entre les différents acteurs de la recherche, notamment sur une question brûlante, le retour de résultats. Ainsi, nous avons tenté, à travers des entretiens semi directifs, de recenser les problématiques soulevées par les professionnels et d'apporter des éléments de réflexion émanant d'eux concernant la communication des résultats dans un exemple de recherche génétique, celui de la DNAtèque APROCO-COPILOTE.

Nos résultats suggèrent que les perceptions et les attentes des acteurs de la recherche ne semblent pas différer mais plutôt convergent vers un bien collectif avant le bien individuel. Les professionnels scientifiques du projet APROCO-COPILOTE s'accordent sur la nécessité de communiquer les résultats aux participants, mais témoignent d'une incertitude quant à la mise en place des modalités du retour, d'un doute concernant les compétences, en matière de génétique, des médecins à qui incombe la tâche de communiquer les résultats et enfin soulèvent une multitude de questions posées par ce retour.

Mots-clés : recherche génétique, pharmacogénétique, VIH, banque d'ADN (DNAtèque), communication de résultats.

HUMAN GENETIC RESEARCH :

Comparative study between the perceptions and the expectations of researches/ physicians and those of patients/participants

Summary :

With the extremely rapid progress in medical knowledge, medicine has changed its path: from an applied medicine, it became a predictive one, based on screening, ahead of time, predispositions to diseases, preceding their happenings and individualisation of their treatments. Genomics, like genetics, deal not only with a patient, but rather with a family. Genetic data can be very beneficial to science but can sometimes be dangerous to its holder if it is misinterpreted or exploited.

We wished to explore the perceptions and expectations of researches and physicians in charge of human genetic research through their conception of this discipline, especially regarding the communication of research results to participants. Thus, we conducted interviews with professionals responsible of a human genetic research protocol, that of the DNA bank APROCO-COPILOTE.

Key words: genetic research, pharmacogenetic, HIV, DNA bank, communication of results.

INTRODUCTION

Les extraordinaires avancées de la biologie durant les dix dernières années ont révolutionné notre regard sur la santé et ouvert de nouveaux défis sociétaux et éthiques, lourds de conséquences. Parmi les sciences biologiques, la génétique se distingue par la nature très particulière de l'information qu'elle génère en ce qu'elle comporte une dimension individuelle, une dimension familiale et une dimension collective.

Au sein d'une recherche génétique se côtoient les professionnels que sont les médecins, qui assurent le suivi des participants, les chercheurs, qui réalisent l'expérimentation et oeuvrent à la production de résultats scientifiquement validés et enfin, les investigateurs, à la fois impliqués dans la prise en charge clinique des participants et intervenant dans la coordination du protocole de recherche. Les participants/patients représentent l'autre partenaire et constituent le pilier capital de la recherche.

En vue de la visée de chacun des partenaires impliqués dans une recherche, nous avons postulé l'hypothèse que ces partenaires conçoivent différemment la recherche génétique. Nous avons souhaité explorer la perception et les attentes des chercheurs et des cliniciens conduisant une recherche en génétique humaine et les confronter à celles des patients et des participants à la recherche. Parallèlement, nous avons voulu sonder la manière dont les études génétiques sont intégrées et prises en compte dans la relation médecin-patient.

Les applications de la génétique soulèvent de nombreux enjeux éthiques parmi lesquels la communication et l'impact des résultats de la recherche génétique nous semblent particulièrement sensibles. Notre étude s'est focalisée sur la question du retour de résultats dans un objectif double: d'une part, évaluer les répercussions de la loi du 4 mars 2002, dite loi Kouchner, rendant la communication des résultats globaux de la recherche aux participants obligatoire, et d'autre part recenser les problématiques émanant de professionnels concernant ce retour dans un exemple de recherche en génétique humaine.

Notre étude s'est déroulée dans le cadre d'un protocole de pharmacogénétique s'adressant à une cohorte de patients infectés par le VIH et mis sous inhibiteurs de protéases, la cohorte APROCO. Il a été proposé aux patients de la cohorte APROCO la mise en banque de leur ADN dans le but de rechercher des marqueurs génétiques pouvant influencer la réponse aux traitements du SIDA et d'étudier les variations génétiques individuelles dans l'espoir d'améliorer les traitements et de limiter les effets secondaires des médicaments.

METHODOLOGIE

Notre méthodologie repose sur 3 outils :

- 1) l'observation des pratiques : à travers la participation aux réunions du comité de suivi de la DNathèque, les échanges de point de vue lors des réunions organisées avec les associations des malades, complétée par l'analyse du consentement, de la lettre d'information et des bulletins d'informations adressés aux participants.
- 2) La réalisation d'entretiens semi directifs, au nombre de 15, avec les professionnels scientifiques selon une grille établie et validée par une équipe multidisciplinaire
- 3) La confrontation de nos résultats avec ceux obtenus lors d'une étude préalable réalisée auprès des patients de la cohorte APROCO

Les professionnels scientifiques

Nous avons classé les professionnels du projet DNathèque APROCO-COPILOTE en 3 catégories :

- i) les chercheurs fondamentaux, n'ayant pas de relation directe avec les participants et non impliqués dans la prise en charge clinique de ces derniers (n=4)
- ii) les médecins, intervenant dans le suivi et la prise en charge clinique des patients de la cohorte dans les centres (n=6)
- iii) les investigateurs, médecins ou biologistes, à la fois impliqués directement ou indirectement dans la prise en charge clinique des patients et intervenant dans la coordination du protocole de recherche (n=5)

RESULTATS

◆ Perceptions & Attentes des professionnels de la recherche génétique

Les perceptions et les attentes des professionnels scientifiques de la banque APROCO-COPILOTE reflètent les visées de chaque profession : la prévention et les soins pour les médecins en premier (6/6), les connaissances biologiques et médicales pour les chercheurs en priorité (4/4). Les investigateurs, de part leur double casquette, à la fois médecins et chercheurs, visent les deux objectifs (connaissance pour 5/5, prévention et soins pour 3/5).

Toutefois, il est intéressant de souligner une divergence entre les médecins et les chercheurs : les chercheurs ont bien insisté sur le fait que la recherche génétique aspire à prédire les maladies et la prédisposition à celles-ci, tandis qu'aucun des médecins interrogés n'a évoqué cet objectif.

◆ Comparaison des attentes des professionnels à celle des participants

Dans le cadre de son DEA, N. Duchange a recueilli la perception et les attentes des patients participant à la banque APROCO-COPILOTE à travers un questionnaire anonymisé. De son enquête, il ressort que les motivations des sujets pour participer au protocole de recherche sont les suivantes :

- l'espoir de découvertes même si elles ne concernent pas directement le participant (94%)
- l'espoir de découvertes permettant une amélioration de la santé du participant (63%)
- un meilleur suivi (34%)
- pour devenir acteur de la maladie (29%)
- parce que les contraintes sont minimales (17%)
- pour faire plaisir à un médecin (3%)
- autres motivations (3%)

Ainsi, l'espoir de nouvelles découvertes arrive en tête des motivations et attentes des participants, suivi par le progrès au niveau des soins.

Nos résultats démontrent que les deux attentes majeures des professionnels scientifiques se résument à l'acquisition/l'accroissement des connaissances et la prévention/les soins. Par conséquent, les attentes des acteurs de la recherche génétique ne semblent pas différer mais plutôt convergent vers un bien collectif avant le bien individuel.

◆ Intégration & Impact des études génétiques dans la relation médecin-patient (professionnel-participant)

Nous avons procédé à une série de questions permettant d'apporter des réponses émanant des professionnels concernant :

- l'attitude du participant à la recherche génétique
- l'information délivrée au participant
- le retour des résultats au participant
- les résultats fortuits et le participant à la recherche génétique
- les associations de malades et la recherche génétique

1) ◆ Attitudes du participant à la recherche génétique

L'inclusion d'un sujet dans un protocole de recherche génétique induit chez celui-ci des sentiments mitigés, en fonction de l'information donnée, du vécu et de la personnalité du participant. Ces émotions peuvent vaciller entre les sentiments « positifs » tels que l'inconscience, la confiance, l'espoir, l'enthousiasme, l'intérêt et les sentiments « négatifs » tels que la peur, l'appréhension, le doute, la crainte, la suspicion, l'inquiétude, le danger et la manipulation. Tous ces termes ont été utilisés par les professionnels interrogés sur l'attitude du participant à un protocole de recherche génétique.

La majorité des médecins évoquent une attitude méfiante que manifeste le participant à ce type de recherche (5/6). Les chercheurs sont unanimement d'accord avec ce point de vue (4/4), ainsi que la plupart des investigateurs (4/5). Néanmoins, certains évoquent une attitude opposée, où le sujet vit bien son inclusion dans une étude génétique, à la recherche d'un bénéfice éventuel ou d'un espoir auquel il s'accroche (3/6 des médecins, 2/4 des chercheurs, 2/5 des investigateurs).

Par conséquent, les professionnels sont conscients de l'impact de ces études sur le participant et doivent garder en perspective ces données lorsqu'ils proposent à un sujet d'adhérer à un protocole génétique.

2) ◆ L'information délivrée au participant

Concernant les informations délivrées aux participants, la majorité des médecins et des investigateurs semblent être convaincus que la durée du protocole de recherche est connue par les participants (4/6 et 4/5 respectivement). A l'opposé, les chercheurs, qui détiennent les clés de la recherche et sont conscients du caractère élastique du temps accordé à la recherche, ne

partage pas cet avis (3/4). Ils croient que le temps de la recherche est lourdement vécu par les participants (3/4), un avis partagé par les investigateurs, tandis que les médecins estiment que le temps n'est qu'une « donnée mineure » et que les sujets le vivent bien (4/6).

2 bis) ♦ Perception du temps de la recherche par les participants :

L'enquête réalisée auparavant souligne qu'à la question « dans quel intervalle de temps pensez-vous obtenir des résultats du protocole de recherche génétique ? », les patients ont répondu :

- 6 mois à 1 an (31%)
- quelques mois (23%)
- ne sait pas (23%)
- 1 à plusieurs années (17%)
- pas de réponse (6%)

Ces données démontrent que les participants à la recherche ont une vision irréaliste du temps et attendent des résultats dans un délai très bref.

Par conséquent, bien que la vision des médecins puisse refléter la réalité du terrain, les chercheurs et les investigateurs semblent être plus à même de cerner l'attitude des participants, soulignant leur impatience, leur lassitude et leur incompréhension vis-à-vis du temps de la recherche.

3) ♦ La communication des résultats de la recherche aux participants

La majorité des professionnels que nous avons interrogés s'accordent sur le devoir de communiquer les résultats de la recherche aux participants (5/6 des médecins, 3/4 des chercheurs et 5/5 des investigateurs). Cependant, il est intéressant de noter la contestation de l'usage du terme « dû » par les chercheurs pour qualifier ce retour lorsqu'ils sont interrogés si le retour de résultats est, selon eux, un dû.

Concernant les critères de validation pré requis pour la diffusion des résultats aux participants, autres que les critères scientifiques, les chercheurs appellent à la prudence et posent essentiellement deux critères : la connaissance des limites de l'étude par les participants et la nécessité d'un savoir-faire acquis par les cliniciens pour rendre ces résultats accessibles et compréhensibles.

4) ♦ **Modalités du retour de résultats**

Les professionnels du projet APROCO-COPILOTE, à l'unanimité, s'accordent pour aborder la question du retour de résultats avec les participants dès la signature du consentement.

Concernant les personnes à qui incombe la tâche d'assumer ce retour, c'est le médecin prescripteur du prélèvement, qui peut-être aussi le médecin traitant, qui suit le patient, qui arrive en tête (5/6 des médecins, 3/4 des chercheurs et 4/5 des investigateurs).

Quant aux modalités de ce retour, cette question a souligné le malaise des médecins qui se sentent tenu dans l'ignorance par les chercheurs et les investigateurs de la recherche. Ils sont incertains si les résultats seront rendus sous forme de résultats globaux ou individualisés. Les chercheurs et les investigateurs penchent plutôt vers un retour global et leur attitude témoigne d'une prudence vis-à-vis de données qui peuvent, si elles sont mal interprétées, être préjudiciables aux participants.

5) ♦ **Questions soulevées par les professionnels concernant le retour de résultats**

Le retour de résultats, selon qu'il sera individualisé ou global, soulève de multiples questions par les professionnels interrogés. Parmi celles-ci, soulignons la fréquence et la pertinence de deux d'entre-elles : le difficulté d'expliquer les résultats, mettant en doute la formation des cliniciens en matière de génétique, et la gêne que ressentent les médecins vis-à-vis de patients en attente de résultats individualisés et qui ne recevront probablement que des résultats globaux.

6) ♦ **Retour de résultats : attente des participants**

L'enquête réalisée auparavant auprès des patients de la cohorte APROCO-COPILOTE évalue l'attente de ces derniers et met en évidence :

- 89% des participants attendent un retour :
 - 62% attendent des résultats globaux et individuels,
 - 13% attendent des résultats globaux
 - 17% attendent des résultats individuels
- 8% n'attendent pas de retour

Ce qui transparaît de cette enquête, c'est que l'attente de résultats globaux, mais aussi individuels, est bien réelle.

7) ♦ **Associations de patients & recherche génétique**

Les associations de malades se placent en tant que partenaires jouant un rôle dans la diffusion des informations sur les protocoles de recherche et les traitements. Généralement, les associations de patients sont appréciées dans le cadre de la DNathèque APROCO-COPILOTE. Les médecins, les chercheurs et les investigateurs leur attribuent un rôle important dans la transmission des informations relatives au protocole et les associent au déroulement de la recherche.

A l'unanimité, le souhait de les associer à la réflexion sur le retour des résultats a été formulé, en vertu de leur regard « extérieur, différent de celui des chercheurs ».

DISCUSSION

Comme la génétique, la génomique traite plus qu'un patient, mais une famille entière. Les données génétiques diffèrent de l'information médicale générale en ce qu'elle comporte une dimension individuelle, une dimension familiale et une dimension collective caractéristiques. Elle véhicule un impressionnant potentiel informatif qui bénéficie beaucoup à la science. Toutefois, ces données génétiques peuvent représenter un danger pour celui qui les détient soit si elles sont mal interprétées, incomprises, suscitant une inquiétude et une angoisse chez le détenteur, soit si elles sont exploitées par des tiers, telles que les assurances ou les employeurs.

Les principes de respect de la personne, de la bienfaisance et de la justice sont les fondements de la recherche médicale sur l'homme. L'objectif de la recherche clinique devrait être de traiter tout participant avec le plus grand respect et de le considérer comme partenaire de cette recherche, une fin en soi et jamais comme un moyen. Le respect de la personne implique que les choix faits par des individus capables de décider pour eux-mêmes soient considérés avec égard, une attitude reflétée dans la pratique du consentement libre et éclairé.

Le respect de la personne devrait s'étendre pour contenir la communication des résultats de la recherche aux participants à la fin de celle-ci, lorsque ce retour est bénéfique. Le partage de ces résultats représente une reconnaissance, une récompense, un signe de gratitude vis-à-vis de l'investissement des personnes et de leurs motivations altruistes à participer à ces études.

Bien que la communication des résultats puisse être bénéfique aux participants, elle recèle toutefois des dangers potentiels pouvant engendrer des conséquences et des dégâts importants.

Dans le cadre de la recherche génétique, notamment celui de la génétique prédictive, si le doute est insupportable, la perspective de la certitude est encore pire. La raison la plus importante pour ne pas communiquer les résultats de la recherche est le désir des participants de ne pas les connaître. Par ailleurs, d'autres critères relatifs aux inconvénients d'un retour et concernant les professionnels de santé devraient être pris en compte, parmi lesquels la nécessité de mobiliser de lourds moyens et d'importantes ressources financières et logistiques afin d'assurer ce retour.

Bien que certains dangers de partager les résultats des recherches soient tangibles, ceci ne devrait pas empêcher les chercheurs de mener une réflexion approfondie sur la pertinence

de ce retour. Il serait nécessaire d'établir, à l'avenir, des programmes de recherche comprenant une discussion étoffée et, avant tout, compréhensible des risques et des bénéfices de communiquer les résultats de la recherche d'une part, et les modalités selon lesquelles il faudrait communiquer d'autre part, afin de prévoir un suivi approfondi mais surtout anticipé des participants lors de cette communication.

Il nous semble nécessaire de balancer les dangers et les bienfaits de communiquer les résultats aux participants avant de passer à l'acte. La divulgation des résultats devrait être anticipée par le pourquoi de ce retour, quoi dire, qui le fait, à qui dit-on, quand et comment.

Notre enquête souligne le difficile débat quant à savoir quelle information faut-il communiquer au participant et si celle-ci se fera dans le cadre d'un retour collectif ou individualisé. Les professionnels participant au protocole de la banque APROCO-COPILOTE penchent, pour la plupart, pour un retour de résultats globaux, bien que quelques médecins ne semblent pas contester un retour individualisé (1/6). Toutefois, ce retour soulève des questions auprès des professionnels interrogés, telles que la « gêne » ressentie auprès des participants déçus de ne pas avoir une information personnalisée espérée. Une fois de plus, l'accent est mis sur le doute concernant les compétences en génétique des médecins à qui incombe la tâche d'expliquer les données aux participants.

Bien que le souhait des participants de connaître les résultats de la recherche à laquelle ils ont adhééré soit légitime, il faut tâcher de répondre à leurs désirs tout en les protégeant par rapport à des données génétiques particulièrement sensibles. La question du comportement individuel des participants vis-à-vis d'un retour collectif se pose surtout lorsque ces derniers chercheront à s'identifier au sein des résultats globaux, et que l'incertitude qui en découle pourrait être anxiogène. Lorsque les professionnels ont été confrontés à cette question lors de notre enquête, les réponses sont diverses mais ne proposent pas une vraie démarche à adopter lorsque cette situation se présentera.

Les associations de malades se placent en tant que partenaires jouant un rôle dans la diffusion des informations sur les protocoles de recherche et les traitements. Généralement, les associations de patients sont appréciées dans le cadre de la DNathèque APROCO-COPILOTE. Les médecins, les chercheurs et les investigateurs leur attribuent un rôle important dans la transmission des informations relatives au protocole et les associent au déroulement de la recherche. A l'unanimité, le souhait de les associer à la réflexion sur le retour des résultats a été formulée, en vertu de leur regard « extérieur, différent de celui des chercheurs ».

Des recommandations issues de rapports internationaux permettent de dégager certains points de consensus. 5 conditions essentielles sont établies pour le retour de résultats :

- 1) les résultats sont scientifiquement validés et confirmés
- 2) les résultats ont une implication significative sur la santé de l'individu
- 3) des moyens pour améliorer, prévenir ou guérir existent
- 4) le désir de savoir de la personne ayant donné son échantillon
- 5) le retour se fera dans le cadre d'un conseil génétique approprié

Ces recommandations sont très utiles pour guider les professionnels, mais ne sont toutefois pas exhaustives. Il est important d'aboutir à un consensus sur la démarche éthique à adopter concernant le déroulement de la recherche clinique.

CONCLUSION

Le développement des nouvelles techniques ne devrait pas se faire au détriment des individus à qui elles sont destinées mais plutôt avec leur collaboration et leur consentement, dans un climat de confiance et de respect. Les scientifiques ont pour mission de signaler les développements à venir et les options possibles pour le grand public. Mais il incombe à la société tout entière de décider des alternatives à poursuivre et des réponses à apporter aux nouveaux défis à ses valeurs, ses perceptions et ses aspirations. Il est donc nécessaire pour la société d'encadrer la recherche génétique de façon efficace afin que la dignité et les droits des participants puissent être protégés.

Notre enquête s'est déroulée dans le contexte d'un protocole de pharmacogénétique, la cohorte APROCO-COPILOTE. La DNathèque constituée grâce à la participation de patients de cette cohorte est à la base d'un protocole de recherche clinique qui se distingue sur plusieurs plans, surtout sur le plan éthique. Cette recherche est un exemple modèle et un modèle phare grâce à la qualité du suivi, au mérite de la note d'information destinée aux participants, à la concertation avec les associations permettant une intégration de leurs attentes au sein d'une décision collégiale et enfin, à l'ouverture et la réflexion éthique pionnière dans ce type de recherche mettant les droits et les intérêts des patients constamment en perspective.

La prise en compte des attentes et des réflexions des partenaires de la recherche, les médecins, chercheurs et participants, apportera un précieux éclairage sur la pertinence de diffuser des résultats aux participants. Il conviendra de déterminer si les procédures de validation pour le retour des résultats sont pensées en fonction des représentations qu'en ont les chercheurs, les cliniciens ou les participants. La consultation des différents acteurs sur leur représentation de la recherche génétique servira à évaluer la nécessité de mener des actions d'information et de formation, tant au niveau des professionnels qu'au niveau des personnes participant à des recherches génétiques ainsi que de la population générale. Ces actions permettent de nourrir le débat entre les professionnels de la santé et de la recherche biomédicale d'une part, et le grand public d'autre part. Cette démarche permettra une prise de conscience nécessaire pour améliorer les pratiques des professionnels et l'acceptation sociale de celles-ci par le public.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kahn A. De la génomique à la thérapeutique. *Bull Acad. Natle. Méd.* 2000; 184 (7) : 1436-1476.
2. UNESCO. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, 1997, article 5c. www.unesco.org/ibc/fr/genome/projet/index.html.
3. Miller F.G., Rosenstein D.L., DeRenzo E.G. Professional integrity in clinical research. *JAMA* 1998; 280:1449-1454.
4. Emanuel E.J., Wendler D., Gardy C. What makes clinical research ethical ? *JAMA* 2003 ; 283 (20) : 2701-2711 .
5. France, Loi Huriet-Sérusclat. Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22/12/88), modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/1/90), 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/1/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/92), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/1/93)], et par une des Lois dites de Bioéthique [Loi 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26/7/94)
6. France, Loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Journal Officiel*, (2002), 5 Mars 2002 : p.4118.59.
7. Callies I., Moutel G., Duchange N., Sharara L., Hervé C. Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale : Nouvelles obligations et interrogations en France. *Presse Med* 2003; 32 : 917-918.
8. Nathalie Duchange, Aspects éthiques dans la constitution de banques d'ADN : L'exemple d'une recherche en pharmacogénétique dans une cohorte de patients infectés par le VIH, D.E.A 2001-2002.
9. Ferguson P.R. Information given in clinical trials : the views of medical researchers. *Bioethics* 2003; 17 (1): 101-111.
10. Kelch R.P. Maintaining the public trust in clinical research. *NEJM*. 2002; 346 (4): 285-287.
11. Mattson M.E., Curb J.D., Mc Ardle R. Participation in a clinical trial : the patients' point of view. *Control Clin Trials* 1985; 6: 156-167.
12. Fernandez C.V., Kodish E., Weijer C. Informing study participants of research results : an ethical imperative. *IRB : Ethics & Human Research* 2003 ; 25 (3): 12-19.

13. De Montgolfier S., Moutel G., Duchange N., Theodorou I., Hervé C., Leport C., the APROCO Study Group. Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV infected patients. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 667-675.
14. Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002; 360 : 406-408.
15. NBAC, National Bioethics Advosory Commission : Report on research involving human biological materials : ethical issues and policy guidance, (1999), <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>.

