

Université René Descartes, Paris V
Président : Pr P. Daumard

DEA d'Ethique Médicale et Biologique

Directeur : Pr Christian Hervé

Promotion 2001-2002

Titre du mémoire :

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

Présenté par :
Nathalie Duchange

Directeur de mémoire : Dr Grégoire Moutel

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier en premier lieu le Professeur Christian Hervé pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et donné l'opportunité de suivre cette formation. Egalement pour son aide déterminante dans les « moments difficiles ».

Je remercie tout particulièrement le docteur Grégoire Moutel qui a dirigé ce mémoire avec une grande efficacité.

Je suis sincèrement reconnaissante au Professeur Catherine Leport qui a permis la réalisation de ce travail et qui m'a toujours manifesté sa confiance et son soutien.

Merci infiniment à Sandrine de Montgolfier pour sa présence tout au long de ce travail, pour ses judicieux conseils et son aide à la correction de ce mémoire.

Je tiens à remercier le docteur Bruno Spire pour son aide à la correction du questionnaire et le docteur Charlotte Lewden pour m'avoir communiqué toutes les adresses au niveau des centres.

Je remercie très chaleureusement Françoise Thuret de l'association TRT-5 pour ses informations précieuses, sa disponibilité et son aide à faire connaître le questionnaire.

Je remercie les centres qui ont accepté de participer à la diffusion du questionnaire, les chefs de service, les médecins, et les correspondants.

Un grand merci à tous ceux et toutes celles qui ont répondu au questionnaire et dont les remarques, ajouts, commentaires et corrections ont été très riches.

Merci à toutes les personnes du laboratoire d'éthique médicale pour cette ambiance inimitable. Je m'excuse de ne pouvoir les citer toutes mais je tiens à exprimer ma gratitude à celles que j'ai eu l'occasion de plus côtoyer : Danièle Depret-Rius, Tiphaine Canarelli, Irène François, Amélie Joffrin, Isabelle Fauriel, Myriam Casanova, Martine Barret et Christian Ballouard.

Bien sur je n'oublierai pas mes petits camarades de DEA et le plaisant mélange des âges, professions, et provenances.

ABBREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANRS : Association Nationale de Recherche contre le Sida

AMM : Association Médicale Mondiale

APROCO : AntiPROtéases COhorte

BID : Bénéfice Individuel Direct

CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale.

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CCRB : Comité Consultatif des Ressources Biologiques

CRB : Centre de Ressources Biologiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LEM : Laboratoire d'éthique médicale

SBID : Sans Bénéfice Individuel Direct

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

***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***

Résumé :

La pharmacogénétique s'intéresse à déterminer la façon dont un individu réagit vis-à-vis d'un médicament en fonction de ses caractéristiques génétiques. Champ d'avenir et de promesses, la constitution de banques d'ADN à des fins de recherche se multiplie soulevant de nombreuses questions. L'information génétique, de par son caractère intime et vaste nécessite des mesures de protection afin de garantir le respect de la personne et de sa vie privée.

Une autre préoccupation vient de l'écart qui se creuse entre la complexité croissante des données scientifiques et la nécessité de transmettre des informations suffisamment claires pour respecter la capacité de l'individu à faire des choix : choix de participer à une recherche et choix de connaître ou non des résultats le concernant ainsi que d'autres membres de sa famille.

Afin d'établir un état des lieux sur la progression des idées dans le domaine, nous avons suivi la constitution d'une banque d'ADN à visée de recherche en pharmacogénétique dans une cohorte de patients infectés par le VIH. Pour cela nous avons participé aux réunions du comité de suivi de la banque, lieux d'échanges sur les problématiques et les solutions possibles. En parallèle, nous avons cherché à connaître, à l'aide d'un questionnaire, le point de vue des patients de la cohorte au sujet de cette recherche et de l'usage de leur matériel génétique. Les résultats suggèrent l'émergence d'une question majeure qui est celle du retour des résultats, avec une demande de résultat individuel qui va poser toute la question du passage de la recherche à la clinique.

Mots-clés : recherche biomédicale, pharmacogénétique, banque d'ADN (DNAtèque), VIH, information génétique, cohorte, VIH, loi Huriot-Sérusclat, CCPPRB, CNIL.

***Ethical reflections on DNA banking : The case of a pharmacogenetics research
in a cohort of HIV-Infected patients***

Summary :

Pharmacogenetics intends to determine the drug specific reactions of an individual according to his genetic background. With a future full of promises, DNA banking is spreading rapidly raising a number of considerations. Genetic information is intimate and diversified requiring appropriate accommodations to guaranty privacy and the individual's protection.

Another concern deals with the gap extending between the growing complexity of the scientific field and the necessity to transmit informations with sufficient clarity to respect the individual's ability to make his own decisions : decision to participate in a research protocol and decision about knowing or not research results that might also concern other members of his family.

In order to analyse the progression of the ideas in this field, we observed the set up of a DNA bank in a pharmacogenetics research among a cohort of HIV-infected patients. For this, we participated to meetings from the DNAbank follow up comity where problems and solutions are exposed. On another hand, we addressed a questionnaire to the patients in order to investigate their points of view about the research and the use of their genetic materiel. The results suggest that a major emerging question deals with results return with an expectation for individual results. This brings all the problematic of the transition from research to clinics.

Key-words : biomedical research, pharmacogenetics, DNA library (DNA banking), HIV, genetic information, cohort, Huriot-Sérusclat law, CCPPRB, CNIL.

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION	3
I-1- Objectifs de l'étude.....	3
I-2- La recherche biomédicale.....	4
I-2-1 Bref historique de la réglementation.....	4
I-2-2 La protection des personnes dans la recherche (Loi Huriet-Sérusclat).....	4
- <i>Le rôle des CCPPRB</i>	5
- <i>L'information et le consentement</i>	6
- <i>Les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct</i>	6
I-2-3 Les lois de bioéthique.....	6
- <i>Les échantillons biologiques</i>	7
I-2-4 La loi « informatique et Liberté » et la CNIL.....	9
I-2-5 Les modifications réglementaires récentes et en cours.....	10
- <i>La Directive européenne 2001</i>	10
- <i>La loi du 4 mars 2002</i>	10
- <i>L'état de la révision du projet de loi sur la bioéthique</i>	10
I-3- Génétique, recherche et SIDA.....	11
I-3-1 Pharmacogénétique et pharmacogénomique.....	11
- <i>Définitions</i>	11
- <i>Mécanismes</i>	11
- <i>Promesses et limites</i>	12
I-3-2 Applications au domaine du SIDA.....	13
I-4- Aspects éthiques des banques d'ADN.....	14
II- EXEMPLE DE MISE EN PLACE D'UNE BANQUE D'ADN	15
II-1- Méthodologie.....	15
II-1-1 Evaluation des pratiques.....	15
- <i>Observation de la constitution de la DNAtèque APROCO</i>	15
II-1-2 Analyse des textes d'information et de consentement.....	16
II-1-3 Questionnaire aux patients sur la mise en place de la DNAtèque.....	16
- <i>Mise en place</i>	16
- <i>Diffusion</i>	16
- <i>Méthode d'analyse</i>	17
II-2- Résultats.....	17
II-2-1 Préambule: présentation du projet et de la cohorte APROCO.....	17
II-2-3 Projet DNAtèque et composition du comité de suivi.....	17
- <i>Calendrier et exposé des grandes problématiques</i>	18
- <i>Réunion d'information avec des membres du groupe TRT-5</i>	22
II-2-4 Analyse de contenu des textes d'information et de consentement.....	23
- <i>En fonction de la loi Huriet-Sérusclat de 1988</i>	23
- <i>En fonction de la « loi informatique et liberté »</i>	24
- <i>Ce qui a été ajouté par les investigateurs</i>	24
II-2-5 Le questionnaire.....	25
- <i>Participation des centres</i>	25
- <i>Annonce du questionnaire dans le journal de la Démocratie Sanitaire</i>	25
- <i>Questions légales et modifications de procédures</i>	25
- <i>Retour et analyse du questionnaire</i>	26

III- DISCUSSION	34
- <i>Rôles des différentes instances dans la constitution et l'utilisation des banques</i>	34
- <i>L'information</i>	35
- <i>Perspectives</i>	37
IV- BIBLIOGRAPHIE	38
V- ANNEXES	41
Annexe 1 : Bulletin d'information pour les patients	41
Annexe 2 : Note d'information aux patients	43
Annexe 3 : Formulaire de consentement	46
Annexe 4 : Lettre aux chefs de service	47
Annexe 5 : Lettre de modification de procédure	48
Annexe 6 : Réponse du CCPPRB	49
Annexe 7 : Lettre aux patients accompagnant le questionnaire	50
Annexe 8 : Questionnaire aux patients	51

I- INTRODUCTION

A la cité des sciences et de l'industrie de Paris, une exposition réalisée en 2002 intitulée «mêmes gènes, même vie ?» présente les derniers développements de la génétique. A la question « Qu'est-ce qu'un gène ? » un film de quelques minutes apporte les réponses de plusieurs personnalités s'intéressant au domaine: biologistes, généticiens, industriels, philosophes, sénateurs, anthropologue et autres. Certains ne cherchent même pas à répondre à la question se contentant de rigoler, d'autres répondent après quelques manifestations physiques montrant leur désarroi devant l'ampleur de la question, d'autres partent dans des explications un peu longues....

Difficile de définir un gène, apparemment. C'est pourtant lui qui est au cœur de la révolution qui s'annonce, lui et l'information inscrite dans le code génétique qui permet sa lecture et son découpage au sein des longues séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui recèlent une part de notre intimité.

Il existe un potentiel énorme dans l'étude de l'influence des gènes sur la susceptibilité aux maladies et sur la réponse aux médicaments. L'ADN est une source d'information extraordinaire qui renferme de précieux indices que les années à venir vont tenter d'exploiter grâce à la constitution de banques ou collections, objets d'avenir pour la recherche, mais aussi objets d'inquiétudes et de convoitises. Il est nécessaire de s'assurer que les bénéfices attendus en terme de santé publique ne soient pas déséquilibrés par des risques au niveau de l'individu, comme par exemple la possibilité de discrimination et d'intrusion dans la vie privée. Une phrase tirée d'un article de Kaplan et Junien [1] résume ces enjeux de société: « Le fait que le destin génétique de chacun puisse à présent être dévoilé, d'abord à l'individu lui-même (patient présent ou futur), puis à la famille, enfin à la société toute entière (employeurs, assurances et, surtout, systèmes de santé), pose de nombreux et sérieux problèmes éthiques. Il sont d'un ordre très différent de ceux qui se posaient jusqu'alors en médecine ».

I-1- Objectifs de l'étude

L'approche éthique tente, par une vision pluridisciplinaire, d'alimenter la réflexion liée au développement de domaines dont la nouveauté ne permet pas de se référer à une expérience préalable. Ce n'est que par un travail d'évaluation des modalités d'application que les procédures peuvent s'organiser et s'harmoniser afin de devenir de véritables garants du respect de la personne et du droit.

C'est par ce type d'approche, suscitée par les professionnels de la recherche eux-mêmes car les premiers interpellés, que nous tenterons d'aborder ici les questions liées au développement de la recherche en génétique impliquant la mise en banque de l'ADN. Le but a été d'accompagner, dans leur évolution, les problématiques rencontrées lors de la mise en place d'un projet de pharmacogénétique. Celui-ci vise à évaluer la susceptibilité génétique individuelle de la réponse au traitement dans une cohorte de patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les questions éthiques soulevées sont celles posées par la recherche clinique, par la médecine prédictive et les déterminismes multifactoriels et par la constitution de banques d'ADN associées à des fichiers de données, ceci dans le domaine sensible du SIDA [2]. Le projet s'adresse aux patients d'une cohorte préalablement constituée pour étudier l'évolution de facteurs biochimiques sous traitement. La situation est donc appropriée pour faire ressortir les questions spécifiques à la génétique et la mise en banque de l'ADN.

Nous avons suivi les différentes étapes menées par les professionnels de la recherche pour mettre en place les procédures. Nous avons également cherché à savoir, du côté des patients, comment était perçue cette recherche génétique en abordant dans un questionnaire les thèmes de la motivation, de la confiance, et surtout de l'information.

Dans la suite de l'introduction nous passerons en revue les différents éléments nécessaires pour comprendre les problématiques. Tout d'abord nous envisagerons la législation qui encadre aujourd'hui la recherche biomédicale et l'usage de collections d'échantillons biologiques humains. Nous définirons ensuite la pharmacogénétique et ses applications possibles, en particulier dans le domaine du SIDA. Enfin, nous ferons un état actuel de la réflexion éthique menée dans le champ de la génétique concernant plus particulièrement la mise en banque de l'ADN.

I-2- La recherche biomédicale

I-2-1 Bref historique de la réglementation

Les exemples ne manquent malheureusement pas de situations où des expérimentations inacceptables sur l'être humain ont été effectuées. Le procès de médecins nazis à Nuremberg a été une étape clé dans cette prise de conscience avec l'énoncé de dix règles devant présider à toute expérimentation humaine. La même année (1947) fut créée l'association médicale mondiale (AMM) qui a réuni ces règles sous la dénomination de « code de Nuremberg ». Après la survenue de nouveaux scandales, en particulier aux Etats-Unis, l'AMM établit un cadre éthique pour la recherche sur l'être humain dans la déclaration d'Helsinki en 1964. Cette déclaration énonce l'éthique professionnelle des médecins en matière de recherche sur les sujets humains. Elle établit pour la première fois la distinction fondamentale entre recherche sur l'homme à visée scientifique et recherche à visée thérapeutique ou diagnostique. Ces deux grands énoncés, avec des amendements successifs les complétant, et avec la déclaration de Manille en 1981 de l'Organisation Mondiale de la Santé sont à la base des dispositions juridiques adoptées par la suite dans de nombreux pays.

La législation de la recherche française actuelle sera instituée en 1988. La période intermédiaire voit le développement de règles et comités d'éthique dans les hôpitaux et les organismes de recherche. En 1983, François Mitterrand instaure le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) pour les sciences de la vie et de la santé chargé de rendre des avis sur les grands problèmes soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie et de la médecine.

I-2-2 La protection des personnes dans la recherche (Loi Huriet-Sérusclat)

En France, l'activité de recherche clinique est régie par la loi Huriet-Sérusclat (loi n°88-1138 du 20 décembre 1988) [3]. Cette loi, souvent désignée plus simplement par « loi Huriet » est la référence en matière de législation concernant la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale. Elle est souvent rattachée à ce qu'on appelle les lois de bioéthique que nous verrons un peu plus loin.

La loi définit la recherche biomédicale comme : *"essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales"* (art. L. 1121-2 du Code de la Santé Publique), qu'ils soient ou non menés dans un but thérapeutique. Elle définit également :

- le promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche. Il en assure la responsabilité civile et les obligations prescrites par la loi, notamment la souscription d'une assurance.
- l'investigateur : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche. L'investigateur doit être médecin.

L'objectif de la loi Huriet est, tout en fixant les conditions, de permettre la recherche biomédicale par dérogation à l'article 16-3 du Code Civil, selon lequel *"il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique"*.

Une recherche entre dans le champ d'application de la loi si elle remplit simultanément les trois conditions suivantes :

- a) la situation expérimentale comporte des techniques invasives ou impose des contraintes à la personne qui se prête à la recherche.
- b) il s'agit d'une recherche organisée. Une recherche est dite "organisée" lorsqu'elle porte sur un certain nombre de personnes recrutées spécifiquement pour un protocole.
- c) la finalité en est le développement des connaissances biologiques ou médicales. Le terme "biologique" englobe la connaissance de la vie sous tous ses aspects. Le terme "médical" vise les recherches destinées à connaître, prévenir, diagnostiquer ou soigner les maladies ou les handicaps.

Les organismes publics de recherche tels le CNRS et l'INSERM proposent des guides pour aider à déterminer les projets qui entrent dans le champ d'application de la loi et à définir les formalités à accomplir [4, 5].

La loi Huriet comporte plusieurs axes. Premièrement, elle crée les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) qui jouent un rôle clé dans son application. Deuxièmement, elle inscrit l'obligation du consentement écrit des sujets expérimentaux. Enfin, elle classe les recherches en deux catégories : avec ou sans bénéfice individuel direct.

- Le rôle des CCPPRB

Ces comités donnent leur avis sur les conditions de réalisation d'une recherche en terme de protection des personnes. Les premiers comités ont été mis en place en 1991. Actuellement il en existe 47. Ils ont une composition pluraliste avec 12 membres titulaires et 12 membres suppléants. Indépendance, autonomie et diversité des compétences les caractérisent. Leur indépendance se situe vis-à-vis des groupes industriels, des scientifiques mais aussi des promoteurs et des investigateurs.

La soumission d'un projet à un CCPPRB est faite par l'investigateur. Les délais de réponse sont fixés réglementairement. L'avis est consultatif. Cependant, l'assurance obligatoire de tout projet de recherche clinique ne se conçoit pas en absence d'un avis positif d'un CCPPRB. L'avis peut être soit favorable, soit défavorable. Il est fondé majoritairement sur les critères suivants : la pertinence générale du projet, l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le participant, l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre, la qualification du ou des investigateurs, la protection des participants, les modalités d'information des personnes se prêtant à la recherche, les modalités de recueil du consentement.

Après un premier bilan sur l'application de la loi Huriet et le fonctionnement des CCPPRB par le Professeur Jean-François Mattei en 1994, il est apparu nécessaire d'inventorier plus en détail les difficultés de fonctionnement de ces comités afin de proposer des améliorations dans le cadre du débat lié à la révision des lois de bioéthique. Une harmonisation de fonctionnement entre les différents comités serait en effet souhaitable. C'est le rapport déposé en mai 2000 par le sénateur Claude Huriet [6] dont une synthèse a été réalisée par Canarelli et al [7].

- L'information et le consentement

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou le médecin qui le représente, lui ait fait connaître (art. L.1122-1 du Code de la Santé Publique) :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée,
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme,
- le droit de refuser de participer à une recherche sans encourir aucune responsabilité.

Le consentement traduit le fait qu'une personne décidant de participer à une recherche ait reçu une information lui permettant de faire ce choix volontairement.

Les exceptions prévues à cette règle sont réduites à deux éventualités :

1) Dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole d'étude peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

2) Pour les mineurs ou sujets sous tutelle, le consentement écrit doit être obtenu auprès des parents ou tuteurs légaux, ce qui n'exclut pas de les informer et de rechercher également leur consentement s'ils sont en âge de le donner. Même dans ce cas, il ne peut être passé outre le refus exprimé par un enfant capable de comprendre ce qu'on lui demande.

- Les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct

La recherche biomédicale se divise en deux :

- celle avec bénéfice individuel direct (BID), dans lesquelles un bénéfice immédiat ou à court terme est escompté pour les participants,
- celle sans bénéfice individuel direct (SBID) qui porte sur des personnes volontaires, malades ou saines (la loi ne fait pas de distinction entre les deux), dont on sait qu'elles ne tireront pas de bénéfice personnel immédiat.

Des règles spécifiques s'appliquent selon qu'il y ait ou non un bénéfice direct attendu pour la personne qui consent à la recherche. Pour les recherches SBID, des mesures de protection supplémentaires existent. Par exemple, elles ne peuvent être réalisées que dans des lieux agréés après demande d'autorisation. Les personnes ne peuvent non plus se prêter simultanément à plusieurs recherches de type SBID, ce qui doit être vérifié sur le fichier national des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, fichier géré par le ministère de la santé.

Cette distinction va sans doute évoluer en raison d'une nouvelle révision de la déclaration d'Helsinki à Edimbourg (UK) [8]. Un des points de cette 6ème version réside dans la disparition de deux catégories : la recherche clinique et la recherche non clinique rendant caduque la distinction entre recherche avec bénéfice individuel direct et recherche sans bénéfice individuel direct.

I-2-3 Les lois de bioéthique

Les lois dites de bioéthique, ont été adoptées en juillet 1994. Elles correspondent à deux lois du 29 juillet auxquelles sont associées : 1) la loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988, modifiée en 1994, et 2) la loi du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi du 6

janvier 1978, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. L'ensemble des quatre textes détermine le cadre dans lequel s'inscrit tous les aspects de la bioéthique. Ce dispositif législatif d'une grande cohérence fait de la France un pays de référence dans ce domaine.

La première loi (94-653) de juillet 1994 est relative au respect du corps humain. Elle concerne l'inviolabilité du corps humain et rend obligatoire le consentement sauf exceptions. Elle concerne également la non commercialisation du corps humain : le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial. Enfin, elle légifère l'anonymat des dons. La deuxième loi de juillet 1994 (94-654) est relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation, et au diagnostic prénatal. Les modifications apportées en 1994 à la loi Huriot-Sérusclat correspondent plus à des ajustements qu'à de véritables modifications.

- Les échantillons biologiques

Lors de l'élaboration des lois de bioéthiques en 1994, il était difficile d'imaginer le développement que prendrait par la suite les banques d'ADN. Ce n'est qu'en 1996, suite au rapport Louisot sur la protection intellectuelle des résultats des recherches sur le génome humain et les banques [9], que la loi du 28 mai (96-452) définit les collections et la nécessité de leur déclaration à une autorité administrative. « Le terme de collection désigne la réunion à des fins de recherche génétique, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements ». Les formalités de déclaration au ministère de la Recherche sont en cours de définition [10].

Une première distinction est faite entre les banques constituées à des fins thérapeutiques et celles qui le sont à des fins de recherches scientifiques. La deuxième distinction concerne les banques d'ADN (ou biothèques ou collections d'échantillons biologiques humains) et les autres banques de tissus et de cellules d'origine humaine. Chacun de ces deux types de banques obéit à des régimes juridiques différents.

Ceci n'est pas sans poser quelques difficultés dans la pratique. La constitution des biothèques se pose parfois à la frontière de la recherche clinique et de l'acte médical. Quand un échantillon biologique humain (ADN extrait, cellules, tissus, liquides biologiques) est prélevé dans le cadre d'un protocole de recherche, la loi Huriot (avec soumission à un CCPPRB) complétée des lois de bioéthique entre en vigueur. Un flou existe par contre dans le cas d'un prélèvement pratiqué à l'occasion de soins médicaux, de réutilisation d'échantillons déjà stockés, etc. Le tableau 1, issu d'un article de Dubreuil et al [11] résume l'ensemble des réglementations et textes qui définissent les procédures concernant les échantillons biologiques humains. De légères modifications y ont été apportées en fonction de l'actualité.

Le 22 février 2001, le discours de Roger Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche, inaugurerait l'installation des Centres de Ressources Biologiques (CRB) pilotés par un comité consultatif (CCRB) [12]. L'idée est de regrouper les collections composées d'organismes ou d'éléments d'organismes et de permettre le respect de la rigueur scientifique, de la sécurité, de l'exigence éthique et de réguler les échanges nationaux et internationaux. Les CRB sont des lieux de conservation et de distribution de ressources biologiques qui intéressent tous les secteurs des sciences de la vie : recherche biomédicale, recherche agronomique, biodiversité, environnement. Ces Centres de Ressources devraient donc remédier à un certain flou qui règne sur les banques. Le recours au secteur public est cependant limité par les budgets disponibles.

Tableau 1
Textes réglementaires principaux, rapport et avis concernant les activités liées
aux collections d'échantillons humains – France
D'après Dubreuil et al [11]

<p>Loi dite « Huriel-Sérusclat, JO du 22 décembre 1988 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales modifiant le code de la santé publique. 	<p>http:// www.cnrs.fr/SDV/loibio.html</p>
<p>Lois dites de « bioéthique », JO du 30 juillet 1994</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain Loi 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal 	<p>http:// www.cnrs.fr/SDV/loirespectcorps.html http://www.cnrs.fr/SDV/loidoncorps.html</p>
<p>Articles R 673-10-1 à 10-15 du code de la santé publique organisant la sécurité et les conditions des échanges biologiques Décret 2000-156 du 23 février 2000 relatif à l'importation et à l'exportation d'organes, de tissus et de cellules du corps humain, à l'exception des gamètes, et de produits de thérapies génique et cellulaire JO du 27 février 2000</p>	<p>http://www.legifrance.gouv.fr</p>
<p>Article L 1131.4 du code de la santé publique modifié, définit les collections et prévoit leur déclaration à l'autorité administrative.</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, JO des 29 mai et 6 juillet 1996 	<p>http://www.legifrance.gouv.fr</p>
<p>Loi dite « informatique » et liberté » 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 1994 chap.V bis, JO du 2 juillet 1994</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés 	<p>http://www.cnil.fr</p>
<p>Rapport A. Claeys et C. Huriel sur les lois de bioéthique. Assemblée nationale n°1407. Sénat n°232, 22 février 1999.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rapport sur l'application de la loi sur du 29 juillet 1994 relative au don et l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal 	<p>http://www.assemblee-nationale.fr/2/oecst/ bioethique/r1407-01.htm</p>
<p>Rapport du Conseil d'État remis au premier ministre le 25 novembre 1999</p> <ul style="list-style-type: none"> Rapport en vue de leur révision. Les lois de bioéthique cinq ans après 	<p>http://ww.ladocfrancaise.gouv.fr/</p>
<p>Avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)</p> <ul style="list-style-type: none"> Avis n°025 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et étude de population 24 juin 1991 Avis n°046 sur génétique et médecine : de la prédiction à la prévention, 30 octobre 1995 Avis n°058 sur le consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. 12 juin 1998 Avis n°060 sur le réexamen des lois de bioéthique : problèmes éthiques posés par la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques en génétique humaine. 25 juin 1998 	<p>http://www.ccne-ethique.org/</p>

I-2-4 La loi « informatique et Liberté » et la CNIL

La loi du 6 janvier 1978 (78-17) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés est une loi qui concerne tous les traitements automatisés d'informations nominatives. Elle a été complétée en ce qui concerne la santé par une loi de juillet 1994 (94-548) sur les "traitements automatisés de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé" et plus récemment par une loi du 27 juillet 1999 (99-641). Pour une synthèse récente, voir Moutel et al [13].

Il s'agit d'une loi technique qui met en place une réglementation de contrôle des traitements informatiques de données nominatives dans trois directions :

- 1) La création d'un organe chargé de veiller à ce que les traitements automatisés d'informations nominatives soient conformes aux dispositions légales, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).
- 2) L'assujettissement à diverses formalités des opérations qui entrent dans un processus de traitement.
- 3) L'institution d'un droit d'accès de toute personne aux informations nominatives la concernant.

Par données nominatives, on entend des données décrivant une personne parfaitement identifiée. Tout fichier contenant des informations nominatives (médicales ou non médicales) doit être déclaré à la CNIL. Les données indirectement nominatives peuvent également être l'objet d'une déclaration. Il doit être spécifié les objectifs exacts de la banque de données, l'organisme conservant les données, le ou les organismes producteurs des données, l'organisme contrôlant le droit d'accès, les principales fonctions de la banque, les mesures utilisées pour protéger les informations, les catégories d'informations traitées et les différents utilisateurs, l'utilisation éventuelle du Répertoire national d'identification, finalement toute connexion ou intention de connexion avec d'autres banques de données.

Le secret professionnel est régi par la loi informatique, fichiers et libertés, le Code de déontologie médicale et le Code de la Santé Publique. Selon la loi informatique, fichiers et libertés, chaque personne (et donc tout patient) doit être informée de la constitution d'un dossier informatisé contenant des informations personnelles et donner son consentement explicite. Tout individu doit également être prévenu du contenu des informations qui le concernent directement et a le droit de s'opposer à un tel enregistrement ou d'obtenir les corrections jugées nécessaires

La CNIL est une autorité administrative indépendante. Elle est composée de dix-sept membres. Douze sont élus par les assemblées ou corps dont ils font partie et 5 sont désignés (3 par le gouvernement, 1 par le président de l'assemblée Nationale et 1 par le Président du sénat) en raison de leur compétence.

Les différents rôles de la CNIL sont de :

- recenser les fichiers : en enregistrant les demandes d'avis du secteur public et les déclarations du secteur privé, en tenant à jour et en mettant à la disposition du public le " fichier des fichiers ".
- contrôler: elle peut charger ses membres ou des experts d'effectuer des vérifications sur place en ce qui concerne les traitements et veiller à ce que l'exercice du droit d'accès reconnu par la loi ne soit pas entravé.
- réglementer : elle établit des normes simplifiées pour que les traitements les plus courants et les moins dangereux pour les libertés fassent l'objet de formalités allégées.
- garantir le droit d'accès : il y a des droits d'accès indirects à certains fichiers comme par exemple celui des Renseignements Généraux.

- instruire les plaintes : souvent cela se finit en concertation entre les deux parties concernées par l'affaire en vue d'un règlement à l'amiable.
- informer : elle renseigne les personnes de leurs droits et obligations. Elle conseille les personnes qui lui demandent de l'aide, des informations. Elle propose des mesures législatives ou réglementaires qui lui paraissent importantes au gouvernement. Elle tient à la disposition du public ses décisions et recommandations qu'elle doit publier tous les ans dans un rapport.

I-2-5 Les modifications réglementaires récentes et en cours

- La Directive européenne 2001

Une Directive européenne (Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001) [14] vient préciser les règles de bonnes pratiques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Cette directive doit être transposée en droit français et publiée avant mai 2003 et entrer en application au plus tard en mai 2004.

Cette directive est largement inspirée de la loi Huriet et ne devrait pas entraîner de modifications majeures au niveau du droit interne français.

Parmi les grands points, elle aborde la protection des personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement légal pour participer à des essais cliniques. Il incombe aux Etats membres de fixer des règles à cet effet.

- La loi du 4 mars 2002

Deux modifications sont apportées par la loi du 4 mars 2002 à l'article L. 1122-1 du Code de la Santé Publique ayant trait à l'information et au consentement :

- la possibilité de recueillir en situation d'urgence "l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6"
- "à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche"

La teneur et les modalités de cette information restent à préciser mais d'ores et déjà, il s'agira d'en informer les participants dans la lettre d'information.

- L'état de la révision du projet de loi sur la bioéthique

Un grand principe des lois de bioéthique est leur évolution au cours du temps lié à aux avancées rapides du domaine scientifique.

L'assemblée Nationale a adopté, le 22 janvier 2002, le projet de loi relatif à la bioéthique. Ce texte ira en lecture au Sénat et reviendra à l'Assemblée pour son adoption finale peut être à la fin de l'année 2002.

Ce texte de loi est très attendu car il devrait ouvrir la possibilité des recherches sur les cellules souches embryonnaires dont l'enjeu est la médecine régénératrice avec les thérapies cellulaires.

I-3- Génétique, recherche et SIDA

I-3-1 Pharmacogénétique et pharmacogénomique

- Définitions

Ces nouvelles disciplines scientifiques sont nées de la combinaison entre la génétique, la biochimie et la pharmacologie. Il faut aussi ajouter l'informatique sans laquelle elles seraient impensables.

Il existe une différence conceptuelle entre les deux termes: la pharmacogénétique s'intéresse à déterminer comment un gène individuellement peut affecter la manière de répondre à un médicament. La pharmacogénomique, quant à elle, désigne la façon dont le génome ("la somme des gènes") d'un individu affecte cette réponse. La "toxicogénomique" élargit la définition à la réponse à toute substance étrangère (pas uniquement thérapeutique) appelée aussi "xénobiotique".

Les deux termes sont proches et amènent une certaine confusion. En fait, le concept de pharmacogénétique est plus ancien et tend à évoluer vers celui de pharmacogénomique. Aux Euroconférences sur la pharmacogénétique et la pharmacogénomique qui ont eu lieu à Paris en octobre 2000, il est apparu que la distinction entre les deux termes était malaisée et qu'ils pouvaient être considérés comme interchangeables [15]. Leur rapprochement résulte de l'évolution scientifique et technologique qui accroît les connaissances et leurs vitesses d'acquisition. La pharmacogénomique est issue du séquençage du génome humain et son futur réside dans le développement de la technologie des biopuces qui permettra de tester un grand ensemble de matériel génétique simultanément (gènes, allèles, polymorphismes, mutations, etc) [16].

- Mécanismes

Quels sont les gènes qui peuvent être impliqués dans la réponse ou la toxicité à un médicament ?

Lorsqu'un médicament pénètre dans l'organisme, il interagit avec de nombreuses protéines (transporteurs, enzymes du métabolisme, récepteurs, etc) qui permettent l'absorption, la distribution, l'excrétion, le ciblage vers le lieu d'activité et la réponse pharmacologique. C'est pourquoi de nombreux gènes codant pour ces protéines peuvent être impliqués dans la réponse aux médicaments; des différences dans ces gènes (polymorphismes) peuvent entraîner des modifications de la fonction des protéines, parfois radicales. Un polymorphisme est en général défini comme une variation de la séquence d'ADN trouvée dans environ 1% de la population. Le génome humain contient 3 billions de nucléotides. Considérant qu'il existe environ 1 polymorphisme tous les 300 nucléotides, un chiffre de 10 millions de différences entre 2 génomes est obtenu. Bien sur, tous les polymorphismes n'ont pas les mêmes impacts au niveau fonctionnel, c'est pourquoi il s'agit d'identifier ceux qui jouent un rôle majeur. De plus, il apparaît qu'il existe moins d'haplotypes (« code barre » d'un gène en fonction des différences répertoriées) que de combinaisons possibles résultant de l'ensemble des polymorphismes du gène [15].

Pour un gène donné, il existe deux allèles correspondant à chacun des chromosomes parentaux et définissant le génotype. La présence d'un polymorphisme est en général trouvée au niveau d'un des allèles (hétérozygotie) et beaucoup plus rarement au niveau des deux allèles (homozygotie). Ceci est bien sur très important en terme d'effet clinique puisque que l'état hétérozygote sera en quelque sorte un effet dilué par deux même s'il existe quelques exceptions.

Pour prendre un exemple, de très nombreux médicaments disponibles sur le marché sont métabolisés par des enzymes codés par des gènes du cytochrome p450 appelés 2D6 et 2C19. Ceux-ci sont impliqués dans la transformation des médicaments au niveau du foie. Des polymorphismes génétiques de ce système ont été caractérisés permettant de classer les individus en métaboliseurs rapides, intermédiaires ou lents vis à vis des molécules qui empruntent ces voies. La détermination de ces polymorphismes aidera à caractériser de manière non invasive la sensibilité ou la résistance à un traitement [17, 18].

- Promesses et limites

Que ce soit pour la pharmacogénétique ou pour la pharmacogénomique, les promesses sont celles d'une médecine sur mesure permettant, pour chaque individu, de choisir les médicaments pouvant lui être profitables et d'éviter ceux pouvant lui être nuisibles. Ceci peut se résumer par la phrase suivante: « le bon médicament, à la bonne personne, au bon moment » (« therapy with the right drug at the right dose in the right patient »)[19, 20]. Car même si la médecine a fait des progrès considérables, en particulier dans l'éventail de médicaments disponibles, elle reste une médecine destinée à soigner la majorité. C'est la médecine du : « un médicament pour tous » ("one drug fits all") qui enregistre des échecs thérapeutiques et des effets secondaires parfois graves dus à des différences interindividuelles, en partie génétiques.

Dans les années à venir, les nouvelles technologies devraient permettre de tester un ensemble de médicaments offerts pour une maladie spécifique selon les profils génétiques individuels, de façon à identifier d'emblée le traitement le plus susceptible d'être efficace. Une autre activité est le processus d'identification des variabilités géniques individuelles sous la forme de polymorphismes simples des nucléotides (PSN). L'analyse des différences géniques entre les individus aidera à mieux comprendre le fondement génétique des réponses favorables ou défavorables permettant la mise au point de thérapeutiques adaptées. La pharmacogénomique a déjà joué un rôle important dans la découverte de gènes cibles et de médicaments. Son application en clinique, bien que riche de promesses, demande cependant à être validée car, pour l'instant, ce n'est pas encore le cas [21, 22]. On peut donc légitimement se demander si les applications, loin d'être ubiquitaires, ne se limiteront pas à un certain nombre de médicaments et de circonstances particulières, dont le critère de sélection sera la pertinence clinique.

Les limites. Tout d'abord, les facteurs génétiques ne sont pas les seuls à influencer la réponse aux médicaments. Les facteurs acquis ne sont pas à négliger. Ce qui rend extrêmement difficile d'établir des relations « génotype-phénotype », c'est-à-dire la conséquence pour l'individu de la présence d'une structure génétique particulière pour un caractère donné. C'est la force de liaison entre le gène et la réponse.

Il convient également de considérer l'impact clinique de la modification génétique. Seul celui-ci compte en pratique. Par exemple, une variation d'activité enzymatique ou de taux plasmatique du médicament de 50 % n'a d'intérêt que si elle entraîne des conséquences en termes d'efficacité ou de tolérance. « Or, l'indifférence thérapeutique est la règle et non l'exception et les armoires des pharmacologues sont encombrées de publications de variations de métabolisme dépourvues de toute incidence clinique ».

Au-delà des questions posées par les collections d'échantillons, la pharmacogénomique soulève un grand nombre de questions éthiques liées à la pratique médicale [23, 24]. Par exemple, il n'est pas rare que des polymorphismes génétiques étudiés dans le cadre de la réponse à des médicaments se révèlent associés à une augmentation de risque de cancer.

Nous n'aborderons pas ici la question économique qui est trop vaste et qui n'est pas l'objet de la problématique étudiée ici. Il n'est cependant pas inintéressant de réfléchir à la situation des maladies génétiques orphelines qui montre que l'industrie pharmaceutique n'a

pas grand intérêt financièrement à développer des traitements pour un petit nombre d'individus. Quand, par contre, on sait que la mise sur le marché des tests génétiques est beaucoup plus rentable, on peut se poser la question de savoir si le développement de ceux-ci ne primera pas sur les bienfaits réels qui pourront être apportés et ce qu'il adviendra du petit nombre d'individus qui ne répondront à aucun des médicaments du marché concernant leur pathologie. Y aura-t-il des possibilités de développer des traitements pour des petites minorités ?

I-3-2 Applications au domaine du SIDA

L'épidémie du SIDA a débuté dans les années 80. Les traitements antirétroviraux qui se sont développés visent à empêcher la réplication du virus. Le premier traitement, en 1986, correspond à un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du virus. Quelques années plus tard, des essais associant deux inhibiteurs nucléosidiques sont mis en place et montrent leur efficacité; c'est la bithérapie. Une nouvelle classe de médicaments apparaît en 1996: les inhibiteurs de la protéase du virus. Associés aux inhibiteurs nucléosidiques (trithérapie), ils donnent des résultats étonnants.

L'amélioration de l'efficacité des traitements a plusieurs conséquences. D'une part, la diminution du nombre de décès a entraîné une augmentation du nombre d'individus séropositifs. D'autre part, des différences de réponse interindividuelles au traitement sont devenues manifestes et des cas de résistance au traitement sont observés dus à l'apparition de mutants viraux. Enfin, les traitements sont lourds, difficiles à respecter et à supporter; ils peuvent entraîner des effets secondaires et des événements indésirables graves. Parmi les effets secondaires constatés se trouvent des anomalies de la répartition des graisses. Un risque élevé d'accidents coronariens a également été montré [25-27].

De nombreuses voies de recherche tentent de remédier à ces problèmes : affinement des stratégies thérapeutiques, développement de nouvelles molécules, recherche sur les vaccins thérapeutiques,... Parmi celles-ci, la pharmacogénétique a une place importante. Elle vise à améliorer l'emploi des médicaments en les adaptant à l'individu et surtout à prévoir les effets indésirables graves pour les éviter. Elle s'articule avec les recherches génétiques visant à comprendre les résistances naturelles des individus au virus en fonction de leur génétique.

Un certain nombre de gènes sont intéressants à étudier dans des recherches en pharmacogénétique. Par exemple les gènes impliqués dans la résistance au VIH et dans la vitesse de progression de la maladie mis en évidence ces dernières années. Le résultat le plus spectaculaire est celui du gène du récepteur aux chimiokines CCR5. Ce récepteur est impliqué, à côté de la molécule CD4, dans l'entrée du virus (VIH-1) dans les lymphocytes. Une délétion de 32 résidus du gène CCR5, présente avec un pourcentage élevé dans la population caucasienne, confère une résistance accrue au virus à l'état homozygote et un retardement du déclenchement de la maladie du SIDA à l'état hétérozygote [28, 29]. D'autres polymorphismes au niveau du gène du récepteur ont aussi une influence sur l'évolution de la maladie. Un certain nombre de polymorphismes au niveau de gènes codant pour les molécules s'associant aux corécepteurs du virus du type de CCR5 (gènes SDF-1, Rantes) montrent également une influence dans la progression de la maladie [30-32]. Il est également question de l'intérêt potentiel de gènes impliqués dans le système immunitaire bien qu'aucune liaison n'ait encore été établie.

I-4- Aspects éthiques des banques d'ADN

L'ADN : matériel biologique ou information ? Matériel : il est présent dans toutes les cellules nucléées de l'organisme, il est facile à obtenir, facile à conserver, facile à reproduire. Information : il contient une partie de notre destin, de notre singularité, de notre intimité partagée pour une part avec nos ascendants et descendants. Ce que l'on va chercher dans l'ADN dépend des possibilités offertes par la science (qui évoluent rapidement) et de l'intentionnalité. En dehors de cas clairement établis dans des maladies monogéniques, l'information génétique, de par sa nature probabiliste, ne permet que rarement de prévoir le degré d'expression d'une anomalie. Elle rend possibles cependant de nouvelles formes de discrimination en vertu de la simple susceptibilité à développer une maladie [33].

C'est pourquoi la mise en banque de l'ADN dans le cadre de la recherche sur le génome humain suscite de nombreuses interrogations. Hétérogénéité des pratiques, absence de consensus international régissant les échanges de données ou d'échantillons, difficulté à définir le statut légal de l'ADN, besoins de garantir la confidentialité des données, devenir et utilisation incertaines de ces banques sur du long terme, autant de points incomplètement résolus et suscitant les craintes [34-38].

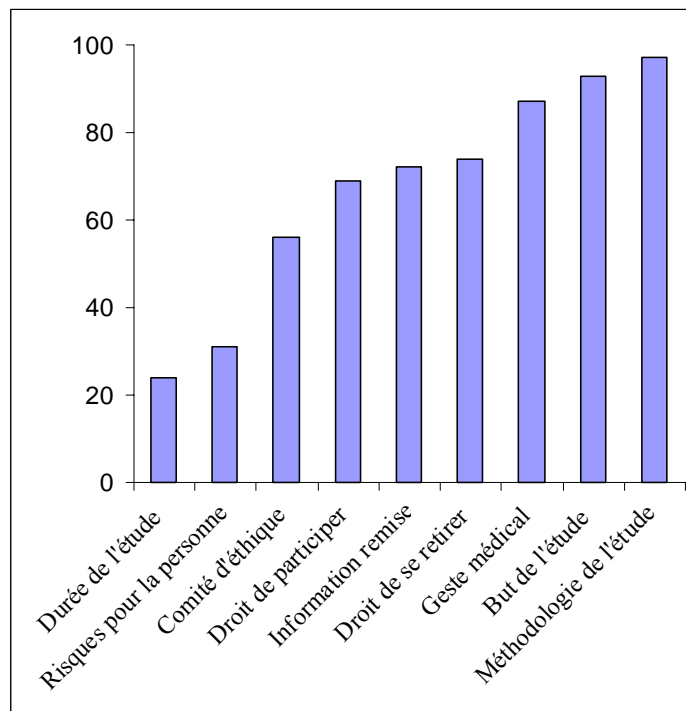
Une première conférence internationale sur le sujet a eu lieu à Montréal en 1996 [39] dans le but d'analyser les enjeux éthiques, juridiques, économiques et sociaux. Le besoin de règles éthiques et juridiques spécifiques est apparu fondamental car « l'échantillonnage est la porte d'entrée de la majorité de la recherche génétique contemporaine ». C'est donc autour de lui que se rassemblent toutes les questions relatives au respect et à la protection de l'individu ainsi que des données le concernant. Or la rapidité de l'évolution des connaissances dans le domaine génétique a entraîné le développement de la constitution de banques avant qu'une politique ne soit clairement établie, en France entre autres [38, 40].

Plusieurs travaux ont depuis été initiés afin de rassembler les questions se posant de manière spécifiques, de faire ressortir les lacunes dans les procédures, de comparer les approches dans différents pays et d'établir des recommandations dans le domaine. Par exemple, un tel travail, a été réalisé pour l'Europe par la société européenne de génétique humaine [41]. Quatorze points de la recherche en génétique à considérer ont été répertoriées qui sont à la base de ce qui forme le consentement [42]:

- 1- Le stockage des échantillons d'ADN (identification, durée de conservation, usage)
- 2- Les bénéfices
- 3- Les risques
- 4- La confidentialité
- 5- La communication des résultats (généraux et personnels)
- 6- Le conseil génétique
- 7- La commercialisation
- 8- Les conflits d'intérêt
- 9- L'implication de membres de la famille
- 10- La liberté de participation et la période de réflexion
- 11- L'approbation d'un comité d'éthique
- 12- Les dédommagements éventuels de certains frais
- 13- La responsabilité civile
- 14- Les obligations en matière d'information

Quelques études ont également été menées dans le but d'observer les pratiques. Afin de mesurer l'impact de l'information dans le domaine, les résultats d'un questionnaire adressé à des patients ayant signé un consentement de participation à une étude génétique ont montré qu'aucun d'entre eux ne se rappelait avoir donné de l'ADN [43]. En 1998, Anne Cambon-Thomsen et Aude de Larré de la Dorie [44] ont analysé 204 formulaires de consentement dans le cadre de la recherche génétique selon une grille répertoriant les points devant être présents selon la loi (Tableau 1). Leurs résultats ont permis de constater une discordance entre les exigences réglementaires et la pratique des généticiens.

Tableau 1 : Présence des 9 critères de la loi de 1988



II- EXEMPLE DE MISE EN PLACE D'UNE BANQUE D'ADN

II-1- Méthodologie

II-1-1 Evaluation des pratiques

- Observation de la constitution de la DNAtèque APROCO

L'observation des modalités de mise en place de la banque a été réalisée en participant aux réunions du comité de suivi, comité destiné à faire un point périodique sur l'état d'avancement du projet, sur les problématiques rencontrées et sur les questions à considérer.

La participation à ces réunions a eu pour but l'évaluation des questions soulevées lors de la constitution d'une banque d'ADN. La retranscription des grands points abordés lors de ces réunions a été réalisée à l'aide de notes personnelles et des comptes-rendus des réunions. Ces points ont été classés en trois catégories : scientifique, pratique et éthique tout en sachant que les trois sont parfois indissociables. Les autres documents ayant servi de source d'information concernant l'historique du projet sont les bulletins « A propos...d'APROCO », bulletins d'information de parution biannuelle dont une partie est adressée directement aux

patients par l'intermédiaire du médecin. La note d'information de septembre 2001 mentionnant le projet DNAtèque est présentée en annexe 1.

II-1-2 Analyse des textes d'information et de consentement

Les grands points de la note d'information aux patients et du formulaire de consentement (annexes 2 et 3) ont été analysés d'après leur contenu et classés en trois catégories : les points relevant de la loi Huriot, ceux relevant de la loi « informatique et libertés » et ceux que les investigateurs ont estimé devoir être ajoutés.

II-1-3 Questionnaire aux patients sur la mise en place de la DNAtèque

- Mise en place

Un questionnaire destiné aux patients de la cohorte APROCO a été élaboré afin d'évaluer leur perception vis-à-vis du protocole de recherche en pharmacogénétique. Il est composé de 33 questions fermées divisées en plusieurs parties : - motivations à participer ou non à la recherche, - information donnée et information retenue, - connaissance et confiance dans l'encadrement de la recherche, - signification du consentement, - souhaits concernant le stockage et l'utilisation des échantillons, et - attentes en matière de retour de résultats. La possibilité d'ajouter un commentaire est suggérée à la fin dans un espace spécifique. Le questionnaire est accompagné d'une lettre introductive expliquant le but de l'étude (annexe 7).

Afin de valider le questionnaire, ce dernier a été diffusé aux membres du comité de suivi de la DNAtèque. Il a également été examiné par l'intermédiaire de l'association de patients TRT-5. Il a été annoncé dans un article d'un journal associatif.

- Diffusion

La diffusion du questionnaire a été réalisée grâce à l'aide des centres hospitaliers de suivi des patients, services de maladies infectieuses au nombre de 50 et répartis dans toute la France. Ce questionnaire n'ayant pas été prévu dans le projet initial de la DNAtèque déposé auprès du CCPPRB et sa diffusion impliquant une charge de travail supplémentaire pour les centres, une lettre a été adressée aux chefs de service (annexe 4) afin de leur demander leur accord de participation. Cette lettre a été également envoyée aux correspondants principaux et aux correspondants sociaux des centres.

Les centres ayant accepté de participer ont été contactés par téléphone afin de déterminer le correspondant chargé de la diffusion du questionnaire et de voir avec celui-ci la meilleure façon de procéder. Au niveau du calendrier, il a été prévu de remettre le questionnaire éthique lors d'une visite où les patients n'ont pas à remplir de questionnaire de sciences sociales. L'avancement de la mise en place de la DNAtèque pouvant également varier selon les centres, il a été spécifié que le questionnaire éthique devait être remis aux patients ayant été informés au sujet du protocole de recherche (par la note d'information et par une information donnée oralement). Par contre, le questionnaire est destiné à tous les patients informés qu'ils aient donné ou non leur consentement et qu'ils veuillent le donner ou non. Un envoi d'un nombre de questionnaires correspondant au nombre de patients a été réalisé, en général avec des enveloppes timbrées pour le retour.

Les modifications qui ont été apportées à la procédure de mise en place du questionnaire (voir le chapitre résultat) ont donné lieu à un nouveau courrier adressé aux chefs de service pour les informer (annexe 5), à un contact téléphonique avec le correspondant de

chaque centre et à un changement dans la lettre aux patients accompagnant le questionnaire nécessitant de nouveaux envois.

- Méthode d'analyse

La saisie informatique et l'analyse des questionnaires ont été réalisées respectivement à l'aide des programmes EpiData version 2.01 et EpiInfo version 6.04, logiciels gratuits téléchargeables à partir du site <http://www.epiconcept.fr/>. Les résultats ont été présentés sous forme de fréquences de réponses aux questions dans des tableaux regroupés selon des thèmes.

II-2- Résultats

II-2-1 Préambule: présentation du projet et de la cohorte APROCO

Afin de comprendre les circonstances de la mise en place de la DNAtèque, il est nécessaire d'introduire au préalable le projet APROCO à l'origine de la constitution de la cohorte du même nom. Ce projet a pour but une observation prospective de l'évolution clinique et biologique de patients infectés par le VIH débutant un traitement par des inhibiteurs de protéase (antiprotéases). L'étude porte sur les effets immuno-virologiques, la tolérance, les phénomènes de résistance virologique, l'observance et la pharmacologie. Ceci implique un suivi régulier des patients, la constitution d'une plasmathèque avec l'analyse de tout un ensemble de facteurs sérologiques ainsi qu'une enquête sociologique par des auto-questionnaires afin de mesurer l'observance des traitements.

Le projet est réalisé grâce à la participation :

a) des patients de la cohorte APROCO « AntiPROtéases COhorte ». Plus de 1200 patients ont été inclus, à partir de mai 1997, dans la cohorte sur deux périodes. La première période s'est terminée en octobre 1997, la seconde en juin 1998. La différence entre les deux inclusions porte essentiellement sur l'inhibiteur de protéase prescrit. La participation à la cohorte implique des visites de suivi régulières et espacées de quatre mois, visites désignées M1, M2, M3, etc.

b) du promoteur (l'ANRS), des investigateurs et autres professionnels. Un comité de pilotage du projet est composé des investigateurs principaux, des coordonnateurs méthodologistes, des virologues, des experts pharmaciens, des experts sciences sociales, des moniteurs d'études cliniques, des moniteurs sciences sociales, des statisticiens et des attachés de recherche clinique. Le suivi des patients est réalisé dans 50 centres hospitaliers répartis dans toute la France.

Un bilan du projet a été effectué en 2001, après une observation sur quatre ans (bulletin A propos...d'Aproco de septembre 2001). Il montre de façon indéniable l'efficacité du traitement avec le maintien, pour trois quarts des patients d'une charge virale indétectable. Les résultats révèlent cependant l'existence de phénomènes de résistance au traitement et une difficulté des patients à respecter l'observance en partie expliquée par les effets secondaires liés au traitement, pour beaucoup imprévus [25-27].

II-2-3 Projet DNAtèque et composition du comité de suivi

Le projet DNAtèque est un projet de pharmacogénétique qui a pour but l'étude de variations génétiques individuelles dans l'espoir d'adapter les traitements et d'anticiper des

susceptibilités particulières. Dans le cadre de l'infection au VIH, des espoirs ont en effet été générés à la suite de découvertes de gènes impliqués dans l'entrée du virus à l'intérieur des cellules.

Comme tout projet de recherche clinique, la mise en place du projet DNAtèque a nécessité l'avis d'un CCPPRB. La question s'est cependant posée de savoir s'il constituait un amendement au projet APROCO initial du fait de l'absence d'atteinte à l'intégrité physique de la personne et de contraintes supplémentaires. Pour finir, il a été l'objet d'une demande séparée. Il a été soumis comme une étude avec bénéfice individuel direct. A côté du comité de pilotage, un comité de suivi de la DNAtèque a été mis en place par les investigateurs avec, pour mission essentielle, d'assurer le bon déroulement des événements et l'anticipation de problématiques liées à la nouveauté du domaine. Les réunions ont lieu tous les trois mois environ et sont présidées par les investigateurs principaux du projet. Y participent les personnes impliquées dans les différents aspects du projet qui interviennent, selon l'ordre du jour, dans la discussion. Le comité réunit non seulement les professionnels impliqués directement et des représentants du promoteur mais il a l'originalité d'accueillir des personnes d'autres horizons : juristes, représentants d'associations de patients et personnes travaillant plus spécifiquement dans le cadre de la réflexion éthique. C'est ainsi que plusieurs personnes du laboratoire d'éthique de Necker ont participé à ces réunions, dont moi-même venant du domaine de la recherche fondamentale et effectuant le DEA d'éthique. Le souhait est d'apporter une pluralité de points de vue dans la réflexion et d'assurer une transparence de la recherche. Une conférence téléphonique est établie afin de faciliter la participation de personnes de différentes sources géographiques. Chacun peut intervenir pour apporter son point de vue.

- Calendrier et exposé des grandes problématiques

A chaque étape, ces réunions ont permis de constater le souci des investigateurs et des membres du comité de chercher les meilleures façons de procéder pour assurer le respect des personnes, des procédures et de la préciosité des échantillons. Le tableau 2 permet un aperçu des différents sujets abordés.

En septembre 2001, le bulletin d'information « A propos d'APROCO » destiné aux patients, annonçait la mise en place du projet DNAtèque impliquant un stockage d'ADN et « la recherche de marqueurs génétiques associés avec l'efficacité des traitements ainsi qu'avec les complications observées (effets secondaires graves, troubles métaboliques) » (annexe 1). La constitution de la DNAtèque a démarré courant décembre 2001, une fois obtenue la réponse favorable du CCPPRB de Cochin et l'arrivée dans les centres des courriers d'information et de mise en place du protocole. A la réunion d'avril 2002, une centaine de patients avaient été prélevés ce qui représente presque un dixième de la banque, la cohorte étant composée de 1200 individus.

Tableau 2 : Calendrier des réunions du comité de suivi de la DNAtèque

Date de réunion	Aspects pratiques	Aspects scientifiques	Aspects éthiques
1 ^{er} Juin 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪définition des missions du groupe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪définir les priorités concernant les gènes à étudier 	<ul style="list-style-type: none"> ▪garantir la qualité de la banque constituée, l'information et la participation du patient, le suivi du projet. ▪discussion de la soumission au CCPPRB comme étude avec ou sans BID ▪question des résultats et de la famille du patient
15 octobre 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪attente de la réponse du CCPPRB ▪estimation du temps de mise en place de la banque (la moitié en juin 2002) ▪question du double stockage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪choix des gènes (projet PPAR) ▪choix de la technique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪révision de la note d'information ▪question du retour des résultats (délai estimé : 1an et demi à 2 ans)
14 janvier 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪courriers d'information et de mise en place disponibles dans les centres ▪question de la CNIL et de l'informatisation des données ▪rapatriement et transport des échantillons ▪collaboration avec le Généthon pour le double stockage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪suite du projet PPAR ▪réflexion sur la manière de procéder (soit analyse sur des amplicons soit sur le lieu de conservation de la banque) ▪choix des gènes (projet CCR5 et aussi IL4 et Rantes) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪discussion d'un questionnaire destiné aux patients pour étudier leurs perceptions. Discussion de la chronologie possible de sa diffusion dans les centres ▪le questionnaire sera transmis aux membres du comité et sa relecture par le biais associatif est proposée
19 avril 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪une centaine de prélèvements effectués ▪question du rapatriement des tubes ▪mise en place du système informatique dont la gestion est assurée par une unité INSERM 	<ul style="list-style-type: none"> ▪projet PPAR en cours de mise en place. Financement assuré ▪exposé sur l'intérêt d'étudier des gènes du métabolisme et des transporteurs transmembranaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪état d'avancement du projet questionnaire
16 juillet 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪cahier des charges de la gestion de la banque : traçabilité, base de données spécifique pour la génétique souhaitée ▪environ 200 patients prélevés ▪rappel à l'ordre pour la qualité de l'archivage des consentements 	<ul style="list-style-type: none"> ▪projet écrit pour collaboration sur gènes du métabolisme et des transporteurs prévu avant octobre 2002 ▪mise en place d'un appel d'offre de l'INSERM : réseau de pharmacogénomique ▪projet CCR5. Financement assuré 	<ul style="list-style-type: none"> ▪premiers résultats du questionnaire ▪discussion autour du rendu collectif et individuel des résultats de la recherche

Au niveau pratique

- Les prélèvements

Les prélèvements de sang sont effectués dans les centres hospitaliers de suivi des patients, centres répartis dans toute la France. Les leucocytes sanguins, ou globules blancs, représentent la source majeure d'ADN. Le protocole prévoit que les prélèvements soient recueillis dans des tubes ACD (Acide Citrate Dextrose) plutôt que sur le classique tube d'EDTA afin d'obtenir une meilleure qualité de l'ADN. Les tubes de prélèvements destinés à la DNAtèque sont donc bien distingués dès le départ d'autres prélèvements de routine. Grâce à une technique utilisant du Ficoll, est obtenu un culot sec de lymphocytes qui est alors stocké en vue de l'extraction d'ADN.

- Le transport

Les ampoules de culot sec (deux par prélèvement) doivent ensuite être rapatriées du site de prélèvement au site d'extraction de l'ADN à la Pitié Salpêtrière. Le transport sera assuré grâce à un mode opératoire défini, par deux sociétés déjà impliquées dans les rapatriements de prélèvements Aproco.

- L'extraction de l'ADN

Deux extractions d'ADN sont réalisées par ampoule de culot sec et déposées respectivement dans 1 puits de 2 microplaques de 96 puits distinctes.

- Le stockage

La centralisation de la DNAtèque est effectuée sur le site d'extraction de l'ADN, à la Pitié Salpêtrière. La question du double stockage a été problématique en raison d'une absence de structure officielle à cet égard et d'une pénurie de locaux possibles. Les investigateurs se sont tournés vers les associations et c'est grâce à une collaboration avec le Généthon à Evry que la possibilité du double stockage a pu être envisagée. Les modalités de conservation ont été discutées sachant qu'il s'agit au départ de prélèvements infectieux. Il a été décidé que pour chaque prélèvement, seraient envoyées au Généthon une extraction de l'ADN et une ampoule de culot sec. Le stockage est prévu pour une durée limitée ; il y a accueil des échantillons mais aucune gestion.

- La confidentialité des données, la qualité d'archivage et le système informatique

L'anonymisation des échantillons est effectuée au départ grâce à un identifiant dont seul le médecin du centre a la correspondance. C'est un numéro composé de 3 chiffres pour le code centre, 3 chiffres pour le code patient, et 4 lettres (numéro aproco). Toute la gestion de la base de données est effectuée par l'unité 330 de l'INSERM.

Tout le processus allant du prélèvement à l'analyse nécessite un système informatique performant afin de minimiser le risque d'erreurs, de préserver la sécurité et la confidentialité des données et de permettre un transfert d'information entre les différents lieux. La saisie informatique des données a fait l'objet d'une demande à la CNIL. La mise en place du système informatique est effectuée dans l'Unité 330 de Bordeaux. La possibilité d'utiliser Internet pour transmettre des données a été retenue comme étant aussi fiable que tout autre système. La sécurité de la transmission paraît acquise par l'usage d'un cryptage (type SSL sur un mode 128 bits) dont l'autorisation ministérielle est attendue et sera recueillie par l'U330. De plus, le réseau dont dépend l'U330 est protégé. A la réunion d'avril, le système informatique nécessitait au moins un mois et demi de travail technique avant de pouvoir être fonctionnel. Les avis ont cependant convergés pour attendre cette mise en place avant de débiter toute analyse ; ceci afin d'éviter tout risque d'erreur lié à un passage entre deux systèmes informatiques. (Par exemple, une première saisie aurait pu être réalisée sur un logiciel « Excel » puis transférée une fois le système adéquat mis en place).

L'information concernant chacun des événements suivants sera transmise et centralisée : le prélèvement/ le rapatriement de l'échantillon/ l'extraction de l'ADN/ le double stockage/ l'exportation d'un amplicon vers un laboratoire. A chaque étape, une personne spécifique est responsable de cette transmission d'information.

- L'analyse

Le démarrage des analyses est dépendant de la mise en service du système informatique et de la complétion de microplaques. Il est en effet prévu que les analyses ne pourraient se faire que sur la totalité d'une microplaque sans possibilité de dissociation. Il pourrait en effet être intéressant de sélectionner une sous catégorie de patients pour le besoin d'une étude ; ceci ne sera pas possible dans la pratique. L'analyse dans un lieu autre que celui du stockage de la banque se fera après réalisation et transfert d'un amplicon, région d'ADN spécifiquement amplifiée dans une région d'intérêt.

Au niveau scientifique

Les investigateurs souhaitent réaliser un choix strict des gènes à étudier; par exemple, n'évaluer que des gènes dont la fonction a été établie à partir d'autres études préalables. La quantité d'ADN obtenue à partir de chaque prélèvement est en effet relativement limitée. D'autre part, les recherches génétiques dans ce domaine évoluant rapidement, il est important de laisser ouverte la possibilité de tester de nouveaux gènes identifiés qui pourraient apporter un bénéfice thérapeutique et/ou cognitif important. Enfin, la manipulation de grandes quantités d'échantillons implique une organisation rigoureuse. C'est pourquoi chaque projet concernant des gènes spécifiques est étudié afin de réaliser les meilleurs choix possibles. Les gènes potentiellement intéressants ont été décrits dans l'introduction (chapitre I-3-2). Le comité de suivi a pour mission de décider si un projet est acceptable scientifiquement et éthiquement. Chaque projet, réalisé par une équipe compétente dans le domaine, fait l'objet d'un financement propre. Les discussions portent également sur le choix des techniques et sur la manière de procéder à l'analyse.

Pour chaque projet d'étude d'un gène, sont demandés : le projet, une bibliographie sur le sujet, une bibliographie de l'équipe (afin de confier le DNA aux équipes les plus compétentes sur le sujet) et un engagement sur le délai de rendu des résultats.

Au niveau de l'analyse des résultats, la confrontation avec la base de données sera réalisée par l'unité de Bordeaux.

- gènes PPAR

Parmi les gènes qui seront étudiés en premier se trouvent des gènes du métabolisme des lipides, les gènes des facteurs nucléaires PPAR. Plus spécifiquement, les études porteront sur 3 polymorphismes : 2 pour PPAR alpha et 1 pour PPAR gamma.

- gènes CCR5, Rantes et IL4

Le gène CCR5 est un des gènes à étudier en priorité du fait de son impact possible sur la prise en charge des patients. Des allèles de CCR5 ont en effet été associés à l'évolution naturelle de la maladie ainsi qu'à l'évolution sous traitement. Il s'agit en particulier de l'allèle $\Delta 32$ qui est associé chez les individus hétérozygotes à une meilleure réponse au traitement.

- gènes du métabolisme et de transporteurs transmembranaires.

Certains gènes sont pressentis comme potentiellement intéressants (gènes MDR1 et UGT). Un projet est en cours d'étude pour une collaboration.

Au niveau éthique

L'abord éthique de la constitution de la banque occupe une place importante et il est réalisé en collaboration avec le laboratoire d'éthique médicale (LEM) de Necker.

- Question du bénéfice individuel direct

La question de savoir si le projet DNAtèque devait être désigné comme une étude avec ou sans bénéfice individuel direct (BID/SBID) a été longuement débattue. D'autant plus que les procédures à mettre en place diffèrent selon le type d'étude (voir introduction). Du fait de l'analyse de gènes de fonction déjà connue pouvant avoir des retombées thérapeutiques, le projet a été classé comme une étude avec bénéfice individuel direct.

- Question du retour des résultats

La question du retour des résultats possède un caractère particulier du fait de la nature prédictive et probabiliste des résultats. Est-ce que tout est bon à dire ? Qu'en est-il de l'incertitude scientifique ? Qu'est-ce qui peut être compris ? Le retour des résultats devrait s'effectuer d'abord vers le médecin mais d'abord faudra-t-il rendre le résultat clair pour le médecin. Il y a aussi consensus sur la nécessité préalable de publication des résultats afin de ne donner des résultats que scientifiquement validés. Entre la réalisation des prélèvements, la technique et l'analyse statistique, le délai à attendre pour que des premiers résultats puissent être rendus aux patients est de 1 an et demi à 2 ans.

Se pose également la question des résultats pouvant être informatifs pour la famille. Dans quelles conditions peut-il être envisagé de les transmettre ? Beaucoup de patients n'ont pas informé leur famille de leur état.

A la réunion de juillet, la question du retour des résultats a été de nouveau abordée. Il s'agit de savoir quelle information donner et comment la donner. La loi du 4 mars 2002 rend obligatoire le rendu des résultats globaux des recherches. La question du retour individuel des résultats est une question pressante. Il est avisé dans la note d'information que «des résultats concernant l'utilisation de l'ADN extrait de vos cellules et ayant des conséquences immédiates pour votre prise en charge vous seront transmis par le médecin qui vous suit». Cela pose toute la question du passage de la recherche à la clinique, de la validité des tests effectués en recherche par rapport à ceux destinés à la clinique et de la validité comparative du consentement en recherche et en clinique.

- Questionnaire éthique

Ce questionnaire a pour but d'accompagner la constitution de la banque en interrogeant les patients sur leurs perceptions. Différents aspects de la mise en place du questionnaire ont été discutés au cours des réunions.

- Réunion d'information avec des membres du groupe TRT-5

Les associations de patients sont représentées au niveau du comité de suivi de la DNAtèque par la présence d'un membre du groupe TRT-5 (Traitements & Recherche Thérapeutique), groupement inter-associatif fondé en 1992 et regroupant cinq associations rassemblées autour du SIDA : Actions Traitements, Act Up-Paris, Aides, Arcat Sida et Vaincre le Sida (VLS). Le TRT-5 est un partenaire incontournable d'instances telles que le Ministère de la Santé, le Conseil National du Sida ou encore l'ANRS et il est aussi amené à donner son avis à des CCPPRB sur certains points éthiques dans des essais cliniques. Le TRT-5 s'intéresse aux protocoles de recherche clinique et joue un rôle très important dans la transparence de la recherche et l'information des patients.

Une réunion d'information destinée aux membres de l'association a été réalisée par les investigateurs afin de répondre à leurs questions spécifiques. Cette réunion a eu lieu en avril 2002 en petit comité, trois membres de TRT-5 étant présents. La réunion a débuté par l'exposé, par un des investigateurs principaux, des principaux objectifs, projets, et avancement du projet suivi d'un échange de questions-réponses. Il a été particulièrement question du choix des gènes et en quoi ces gènes pouvaient être liés à la tolérance et réponse aux traitements ou bien encore à la survenue d'effets secondaires tels les troubles lipidiques et les risques coronariens. Le volet éthique a aussi été évoqué avec la grande question du retour des résultats qui doit être l'objet d'une réflexion commune et approfondie. Tout en insistant sur le fait que la réglementation dans ce domaine n'est pas claire et qu'elle est en train de se construire.

Un dernier point abordé a été le projet « Copilote », projet de suivi à long terme de la cohorte APROCO permettant d'étendre le temps d'observation au-delà des quatre ans initialement prévus. Le projet « Copilote » est centré sur l'observance et la tolérance dans la cohorte déjà constituée.

II-2-4 Analyse de contenu des textes d'information et de consentement

- En fonction de la loi Huriet-Sérusclat de 1988

Selon la loi, neufs critères répertoriés par Cambon-Thomsen et de Larré de la Dorie dans un article de Biofutur [44] doivent figurer dans l'information donnée au patient avant son inclusion dans un protocole de recherche. Les phrases clés de la note d'information et du consentement du projet DNathèque de la cohorte APROCO sont reprises en vis-à-vis de ces critères dans le tableau 3.

Tableau 3 : Critères relevant de l'obligation d'information selon la loi Huriet

Critères de la loi Huriet	Notes d'information et de consentement (annexes 2 et 3)
1- l'objectif de l'étude	▪analyse génétique : déterminer la place des facteurs génétiques dans la réponse au traitement et les complications liées aux traitements (toxicité)
2- la méthodologie	▪prélèvement sanguin de 30 ml, extraction d'ADN, stockage, entretien de la collection, lieux des opérations
3- la durée de l'étude	▪10 ans après la clôture de la cohorte (incluant la durée de stockage des échantillons)
4- les bénéfices et les risques prévisibles	▪traitement adapté à chaque personne ▪possibilité de prédiction de réponse aux traitements ▪possibilité de prédiction de complications liées au traitement (toxicité)
5- les contraintes	▪prise de sang dans le cadre d'une visite de suivi
6- l'avis du CCPPRB	▪étude approuvée par le CCPPRB de Cochin (26 juin 2001) ▪étude retenue avec bénéfice individuel direct
7- le droit de refuser de participer à la recherche	▪l'étude ne présente aucun caractère obligatoire
8- le droit de se retirer de la recherche	▪à tout moment sans être redevable de quoi que ce soit ▪possibilité de demander la destruction des échantillons
9- un document écrit résumant toutes ces informations	▪note d'information de quatre pages et formulaire de consentement

- En fonction de la « loi informatique et liberté »

A ceci s'ajoutent les obligations d'information liées à la confidentialité des données et à leur informatisation. Celles-ci sont régies par les règles du secret médical. La note d'information d'APROCO indique que les données seront rendues anonymes avant la saisie informatique. Cette dernière, selon la loi « informatique et Liberté » telle que révisée par les lois de bioéthique oblige à l'information du droit d'information préalable, du droit d'accès et du droit de rectification (tableau 4).

Tableau 4 : Critères relevant de l'obligation d'information selon la loi « informatique et libertés »

Critères de la loi « informatique et libertés »	Notes d'information et de consentement (annexes 2 et 3)
Droit d'information préalable	<ul style="list-style-type: none">▪Les données recueillies seront rendues anonymes avant toute saisie informatique. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, le traitement informatique des données individuelles fait l'objet d'une demande d'avis à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).▪Les données recueillies feront l'objet d'un traitement informatisé à l'Unité 330 de l'INSERM (Université.....)
Droit d'accès Droit de rectification	<ul style="list-style-type: none">▪L'article 40 de la Loi « Informatique et libertés » prévoit votre droit d'accès, d'opposition, et de rectification des données enregistrées sur informatique à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin.▪Coordonnées des différents intervenants

- Ce qui a été ajouté par les investigateurs

- en terme de responsabilité :

Il est notifié par deux fois dans la note d'information que l'utilisation du prélèvement et de l'ADN sera faite sous la responsabilité des investigateurs principaux de la cohorte, après discussion par le comité de suivi de l'étude. Cela est de nouveau indiqué dans le formulaire de consentement. Il est de plus indiqué l'existence d'une assurance souscrite par le promoteur.

- en terme de droits :

Il est précisé qu'il peut être demandé que l'ADN ne soit pas utilisé pour un type d'étude.

- en terme d'information et de retour des résultats

Pour ce qui est de résultats ayant des conséquences sur la prise en charge des patients, il est mentionné que ces résultats seront transmis par l'intermédiaire du médecin.

Pour ce qui est des résultats n'ayant pas d'application « immédiate », il est demandé au patient d'indiquer sur le formulaire de consentement s'il souhaite ou non en être informé.

- en terme commercialisation et retombées financières

Il est indiqué que la banque ne donnera lieu à aucune commercialisation mais pourra être l'objet de collaborations industrielles donnant lieu à de possibles retombées financières dont les patients ne pourront être bénéficiaires.

- en terme de responsabilisation des patients

Il est demandé aux patients de s'engager à transmettre leurs coordonnées en cas de changement afin d'assurer la possibilité de transmission des résultats dans le temps.

- en terme de limite du consentement

Il est spécifié que toute utilisation de l'ADN stocké autre que celle prévue au départ fera l'objet d'une nouvelle demande de consentement.

II-2-5 Le questionnaire

- Participation des centres

Sur les 50 centres contactés, 20 ont accepté de participer et 7 ont répondu négativement, soit par manque de temps, soit parce que le questionnaire leur a paru trop difficile pour la population de patients suivie. Les autres centres n'ont pas répondu.

Le nombre de patients suivis dans chaque centre peut varier de 1 à plus de 100. Le total calculé des patients suivis dans les centres ayant répondu positivement est de 647.

- Annonce du questionnaire dans le journal de la Démocratie Sanitaire

Un article sur la DNathèque APROCO [45] est paru dans le Journal de la Démocratie sanitaire publiée par ARCAT, revue destinée à informer les patients sur le SIDA et pathologies associées. Dans cet article, le questionnaire est mentionné avec sa mise en place à l'initiative du comité de suivi d' APROCO et du laboratoire d'éthique et de santé publique de Necker et sa diffusion à tous les patients de la cohorte. Il est indiqué que son objectif est d'analyser et d'évaluer l'information reçue par le patient et par là même la validité de son consentement éclairé. Un certain nombre de questions ont été sélectionnées à titre d'exemple et la journaliste conclut avec cette phrase : « Telles sont les questions auxquelles s'efforceront de répondre les patients volontaires. On attend bien évidemment les résultats et les conclusions de ce questionnaire avec impatience. »

- Questions légales et modifications de procédures

Par rapport aux dispositions légales encadrant la recherche biomédicale, deux questions se sont posées par rapport à la mise en place du questionnaire : la question de savoir s'il fallait demander un avis au CCPPRB et la question de la CNIL.

En ce qui concerne la première question, nous avons considéré dans un premier temps qu'un tel questionnaire ne rentrait pas dans le champ d'application de la loi Huriet et ne nécessitait donc pas de faire une demande auprès d'un CCPPRB. D'autant plus que l'usage de questionnaires (les questionnaires de sciences sociales) étaient inclus dans le projet initial déposé auprès du CCPPRB de Cochin. Cependant, le promoteur, l'ANRS, a posé la question considérant que l'étude relevait de la loi Huriet. C'est pourquoi l'avis du CCPPRB de Cochin a été sollicité afin de déterminer si le questionnaire, ainsi qu'un projet éthique plus large, nécessitait un amendement au projet initial. La réponse, jointe en annexe 5, mentionne que le projet, incluant le questionnaire, ne rentre pas dans le champ d'application de la loi Huriet. Un des arguments évoqués est que le CCPPRB rend un avis quand la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est directement en jeu et non quand elle se prête elle-même comme objet de recherche. Un deuxième argument est que le questionnaire ne modifie en rien les conditions de la recherche initiale. En conclusion, il est intéressant de constater que les points de vue peuvent diverger sur l'appréciation de ce qui entre ou non dans le champ d'application de la loi Huriet. Cela pose la question des limites pour que à la fois la protection des personnes soit assurée et que les études et recherches ne soient pas entravées par des procédures trop complexes.

La seconde question concerne la protection des données individuelles. La saisie informatique de données nominatives ou indirectement nominatives est soumise à la loi « Informatique et Libertés » et nécessite de faire une demande auprès de la CNIL. La cohorte APROCO est reliée à une base de données informatisée regroupant les données des patients, personnelles et médicales. Cette base de donnée a fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL et elle est anonymisée grâce à l'emploi du numéro aproco. Initialement, il était prévu de joindre au questionnaire le numéro aproco du patient. Le but était d'éviter d'avoir à demander des informations générales et aussi de croiser certaines données avec d'autres obtenues dans les questionnaires sciences sociales. Assez vite, il est apparu que cette possibilité d'accès représentait un élément majeur de la mise en place légale du questionnaire nécessitant une demande auprès de la CNIL, demande devant être faite par le promoteur. Dans le cadre du DEA, il est apparu difficile, n'ayant pas fait de ce point une priorité au départ, de concilier les formalités nécessaires avec un temps trop court. C'est pourquoi l'inscription du numéro aproco a été retirée du questionnaire. Bien que regrettable en soi pour l'analyse ultérieure des résultats, la problématique de cette situation est riche d'enseignement sur les modalités pratiques de l'encadrement légal.

Le fait de déposer une demande à la CNIL implique une obligation d'informer la personne dont sont issues les données de son droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces données. Pour utiliser le numéro aproco, il aurait donc fallu informer les patients de ce droit dans la lettre accompagnant le questionnaire et indiquer par quel intermédiaire ils pouvaient exercer ce droit. Avec l'abandon de ce numéro, il a été introduit dans cette lettre le fait de l'absence de tout lien avec la base de données existante (annexe 5).

S'est ensuite posée la question de savoir si, même en l'absence du numéro aproco, il pouvait être nécessaire de faire une demande auprès de la CNIL. La diffusion du questionnaire concerne en effet une population restreinte (population d'individus atteints du SIDA et appartenant à une cohorte), de ce fait possiblement identifiable. Il semble cependant difficile dans ce cas de respecter le droit d'accès et de rectification des données. Il s'agit donc d'étudier de quel cadre cette situation peut relever et là encore, la question relève du promoteur.

- Retour et analyse du questionnaire

Un premier lot de 35 questionnaires, reçus à la fin juin 2002, a été analysé. Le calendrier de la distribution du questionnaire implique en effet que le retour de ceux-ci sera échelonné dans le temps.

Les questionnaires sont anonymes. Afin d'éliminer toute possibilité d'identification indirecte, les dates demandées au début du questionnaire : dates de visite et de signature du consentement s'il a eu lieu, ne sont pas rentrées au niveau de l'informatique. L'intérêt lié à ces dates étaient de pouvoir mesurer l'effet du temps sur l'écart entre l'information donnée et l'information retenue. Cet écart peut donc être calculé en échelle de temps.

Pour un certain nombre de questions, la possibilité de cocher plusieurs réponses explique le fait que la totalité des réponses dépasse 100%. La présentation des tableaux fait ressortir les réponses en pourcentage décroissant.

a) Motivation à participer ou non à la recherche

Le questionnaire s'adresse à tous les patients, qu'ils acceptent ou non de participer à la recherche, afin de connaître les raisons dans un sens comme dans l'autre.

Les résultats des 35 questionnaires à la question 1 (Table 1) montrent que toutes les personnes ayant répondu au questionnaire pensent sûrement (80%) ou probablement (20%) participer à la recherche. Une des personnes ayant répondu « probablement oui » a cependant coché des raisons de ne pas participer : la peur des résultats, mais elle a aussi ajouté dans « autre », le manque de temps.

Table 1 :

Participation	%
Sûrement oui	80
Probablement oui	20
Probablement non	0
Sûrement non	0

La principale motivation à participer à la recherche est l'espoir altruiste de découvertes (Table 2), l'espoir de découvertes pour soi-même venant en second. Le fait que les contraintes soient minimales n'est cité qu'à 17%. Dans les motivations « autres », un patient a ajouté : « Par reconnaissance de l'aide médicale qui m'est apportée ».

Table 2 :

Motivations	%
Par espoir de découvertes même si elles ne me concernent pas directement	94
Par espoir de découvertes permettant une amélioration de ma santé	63
Pour bénéficier d'un meilleur suivi	34
Pour devenir acteur dans la maladie	29
Parce que les contraintes sont minimales	17
Autre	3
Pour faire plaisir à un médecin ou une autre personne	3
Pour appartenir à un groupe	0
Par difficulté de dire non	0

Pour une majorité des participants, il n'y a pas de délai entre la remise de l'information et la signature du consentement (Table 3).

Table 3 :

Délai de réflexion	%
Aucun	68
Quelques heures	20
Quelques jours	6
Quelques semaines	3
Non répondu	3

Selon les dates de la visite avec information, de la signature du consentement et de la réponse au questionnaire, on peut envisager de faire trois sous-groupes :

- le premier avec les trois événements réalisés le même jour ou à quelques jours d'intervalle
- le deuxième avec visite d'information et signature du consentement le même jour ; la réponse au questionnaire se faisant 3 à 5 mois après. Cette catégorie correspond vraisemblablement aux patients ayant eu à répondre à un questionnaire de sciences sociales à la première visite.
- celui où les dates n'ont pas été remplies ou mal remplies ne permettant pas de les ranger dans les deux premiers groupes.

Pour l'instant le nombre dans chaque groupe est faible mais par la suite, il pourra être intéressant de déterminer si les réponses à certaines questions sont différentes dans les deux premiers groupes pour mesurer l'effet d'une distance entre les informations données et les informations retenues.

b) L'information

▪ Qui donne l'information ?

Dans 49% des cas, c'est un(e) infirmier(e) qui transmet la note d'information et de consentement (Table 4). La case « autre » correspond dans tous les cas à un technicien de laboratoire.

L'information orale est plus souvent transmise par le médecin du suivi (60%) (Table 5). Les infirmier(e)s viennent en second (40%). L'information écrite est rarement donnée deux fois (un cas seulement). Par contre, il n'est pas rare que l'information orale soit donnée par deux personnes. En général, le médecin se rajoute à la personne ayant donné l'information écrite.

Table 4 :

Qui donne l'information écrite?	%
Une infirmière	49
Le médecin qui vous suit dans le Centre	31
Le médecin attaché à la recherche	11
Autre	9
Un interne	3
Une secrétaire	0

Table 5 :

Qui donne l'information orale?	%
Le médecin qui vous suit dans le Centre	60
Une infirmière	40
Le médecin attaché à la recherche	14
Autre	9
Un interne	3
Une secrétaire	3

▪ L'information est-elle suffisante ?

L'information est jugée suffisante à la grande majorité (Table 6). Trois personnes ont cependant trouvé les deux modes d'information insuffisants. Deux personnes ont trouvé seulement l'information écrite insuffisante et une personne seulement l'information orale. Il ne semble pas exister de liaison entre le fait de trouver une information insuffisante et qui l'a donnée. Par exemple, l'information orale peut être trouvée insuffisante alors qu'elle a été donnée à la fois par le médecin qui suit le patient et par le médecin attaché à la recherche.

Table 6 :

L'information est-elle suffisante?	% oui	% non	% non répondu
information orale	83	11	6
information écrite	86	14	0

▪ L'information sur la génétique

Les questions 12, 14, 16 et 29 reprennent des éléments de la note d'information et le formulaire de consentement concernant les facteurs génétiques et les échantillons d'ADN. Les résultats montrent (Table 7) que la très large majorité des patients a retenu le caractère

génétique de l'étude jusqu'à savoir ce qu'est un échantillon d'ADN (même si cette définition n'a pas été demandée et ne peut pas être vérifiée).

Le pourcentage chute cependant lorsqu'il s'agit de savoir comment est obtenu un échantillon d'ADN, résultat surprenant du fait que la seule contrainte pour mener l'étude est un prélèvement de sang. Parmi les 66% qui savent et qui précisent ce mode d'obtention, tous indiquent que c'est par une prise de sang sauf une personne qui ne mentionne que la salive. Beaucoup ajoutent d'autres possibilités d'obtenir de l'ADN : par prélèvement de sperme, cheveux, salive, peau, etc.

Table 7 :

Informations génétiques	% oui	% non	% non répondu
Savez-vous que le nouveau protocole de recherche concerne l'étude de facteurs génétiques?	91	6	3
Savez-vous que l'étude des facteurs génétiques se fait grâce à un échantillon d'ADN ?	97	3	0
Savez-vous ce qu'est un échantillon d'ADN ?	86	14	0
Savez-vous comment est obtenu un échantillon d'ADN ?	66	31	3

La question 13 porte sur la représentation d'un facteur génétique. Les réponses montrent de nouveau le bon niveau de connaissance dans ce domaine (Table 8). 86% des individus savent en effet qu'un facteur génétique est présent à la naissance et seulement 9% pensent qu'il est acquis par le mode de vie. 43% ont répondu qu'un facteur génétique est propre à un seul individu ce qui montre la difficulté de faire la distinction entre la possibilité de caractériser un individu par une « empreinte génétique » unique et le partage de caractéristiques génétiques par des groupes d'individus.

Table 8 :

Que représente pour vous un facteur génétique ?	%
Un facteur présent à la naissance	86
Un facteur permettant de prédire une maladie ou un risque de maladie	51
Une caractéristique propre à un seul individu	43
Une caractéristique commune à un groupe d'individus	26
Un facteur acquis par le mode de vie	9
Non répondu	3
Ne sait pas ou autre	0

▪ Recherche d'informations génétiques

De manière plus générale, 40 % des patients disent s'intéresser à la génétique. Cet intérêt se fait principalement par des émissions de radio et de télévision mais aussi par des lectures (Table 9).

Table 9

Intérêt pour la génétique	%
par des émissions de radio et de télévision	46
par des lectures (journaux, livres, internet)	37
par l'intermédiaire des associations	11
par des conférences, expositions	9

c) Connaissance, confiance dans l'encadrement de la recherche et souhaits

La moitié environ des individus dit connaître l'existence d'un encadrement éthique d'une part et légal d'autre part (Table 10). Cette information écrite dans la note d'information aurait due être connue du patient.

Table 10

Encadrement de la recherche	%oui	% non	% non répondu
Savez-vous si le protocole de recherche a été validé par un comité d'éthique ?	54	40	6
Savez-vous s'il existe un encadrement juridique de la recherche biomédicale ?	51	45	3

La Table 11 montre que la connaissance du temps de conservation des échantillons est assez faible (26% seulement répondent entre 5 et 10 ans) alors qu'une durée de conservation de 10 ans a été inscrite et dans la note d'information et dans le formulaire de consentement. Le choix de la durée de conservation qu'eux-mêmes estimeraient légitime est assez partagé et se répartit entre les différentes catégories. Il existe un pourcentage non négligeable (20%) qui ne voit pas d'inconvénient à ce que les échantillons soient conservés au-delà de leur vie (Table 12).

Table 11

Savez-vous combien de temps les échantillons d'ADN seront conservés dans le protocole ?	%
Ne sait pas	57
5-10 ans	26
0- 5 ans	6
Autre	6
Non répondu	6

Table 12

Légitimité du temps de conservation selon vous	%
Jusqu'à la fin de l'étude APROCO	31
10 ans après la fin de l'étude	23
Sans limitation de temps (même après votre disparition)	20
Durant toute votre vie	17
Non répondu	9

La confiance dans l'organisation de la recherche est unanime même s'il existe une petite nuance entre ceux qui ont totalement confiance (60 %) et ceux qui ont globalement confiance (40 %) (Table 13). Ce résultat est évidemment à rapprocher du fait que tous les patients ayant répondu au questionnaire sont favorables à participer à la recherche.

Table 13

Confiance dans l'organisation générale du protocole de recherche allant du prélèvement à l'utilisation des échantillons	%
Oui totalement	60
Oui globalement	40
Non	0

La comparaison de la réponse aux deux questions de la Table 15 conjointement est assez intéressante. Elle montre en effet que, même si les patients savent que ce n'est pas le médecin qui leur a donné l'information qui est responsable de la gestion de la banque (17%), c'est à lui qu'ils font le plus confiance pour sa gestion (31%) (Table 14). La différence entre les deux chiffres est d'autant plus parlante que plusieurs choix sont possibles pour la réponse à la première question, un seul dans la seconde question. Il existe aussi un chiffre élevé de patients (20%) qui n'ont pas répondu à la seconde question, la case « Ne sait pas » ne leur ayant pas été proposée.

Table 14

La gestion de la banque des échantillons d'ADN	Pour vous, qui est responsable ? %	A qui faites vous le plus confiance? %
Le médecin qui vous a donné l'information	17	31
Le chef de service du Centre où vous avez été prélevés	22	14
Le médecin responsable de la banque au niveau national	51	11
Des chercheurs non médecins	23	6
Le promoteur de la recherche	29	17
Le Comité de Suivi de l'étude avec les associations	31	0
Une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament)	40	0
Ne sait pas	17	-
Non répondu	3	20

L'impossibilité de retombées financières au niveau individuel suite à des découvertes scientifiques est bien connue (77%) (Table 15). La question a suscité un commentaire: « gagner de l'argent, on n'entend que ça ; je n'ai pas l'esprit procédurier ». A la question de savoir qui pourrait toucher légitimement des droits, la majorité a répondu les chercheurs (74 %) et certains ont précisé à juste titre « la recherche » ou « les organismes de recherche » ou « la recherche génétique ». Un patient précise qu'il est d'accord pour que les chercheurs touchent des droits à condition que les retombées financières proviennent de découvertes permettant de lui sauver la vie (Table 16).

Les réponses « autres » ont indiqué que ces retombées financières pourraient être utilisées à but humanitaire et pour « ces pauvres africains dans le dénuement total ».

Table 15

En cas de retombées financières, pensez-vous pouvoir en bénéficier au niveau individuel	%
Non	77
Oui	17
Non répondu	6

Table 16

Qui selon vous pourrait légitimement toucher des droits?	%
Les chercheurs	74
Les associations de patients	29
Les patients ayant participé à l'étude	20
Les responsables de la banque	11
Autre	11
Non répondu	3

L'accord est unanime pour une réutilisation des échantillons d'ADN dans des études génétiques concernant d'autres pathologies (Table 17). Dans ce cas, la plupart (66 %) estime qu'un nouveau consentement est nécessaire à chaque étude.

Table 17

Accord pour une réutilisation de votre échantillon d'ADN	%
Sûrement oui	60
Probablement oui	31
Probablement non	6
Sûrement non	0
Non répondu	3

Avec nouveau consentement à chaque étude	66
Avec consentement initial plus large	23
Non répondu	11

Pour 69 %, le consentement est un contrat qui permet le respect de ce qui est écrit. Il est un moyen de responsabiliser médecins et chercheurs (49 %) et, plus rarement, les patients (31%) (Table 18).

Table 18

Signification du consentement	%
Un contrat : je veux bien me faire prélever mais cela suppose de respecter ce qui est écrit	69
Un moyen de responsabiliser les médecins et les chercheurs	49
Un moyen de responsabiliser le patient	31
Un moyen de me protéger	29
Une modalité administrative	14

d) Retour des résultats

Le bulletin APROCO, mis en place dans le projet antérieur à la DNAtèque est un moyen de tenir informés les participants des résultats d'ensemble de la recherche. La lecture de ce bulletin n'est régulière pour 23 % des patients et occasionnelle pour 34%. Il y a donc une fraction importante qui ne le lit jamais (34%) (Table 19).

Deux personnes ont indiqué qu'elles n'avaient pas connaissance de ce bulletin et leurs commentaires méritent d'être mentionnés. Le premier provient d'un patient dont le questionnaire révèle un manque d'information à tous les niveaux : « Concrètement, je suis conscient de l'intérêt global d'une cohorte mais n'en attend rien personnellement. Depuis 4 ans que je suis « membre » de la cohorte APROCO, je n'ai eu aucune information sur les découvertes ou autres caractéristiques de la cohorte ». Le deuxième provient d'un patient satisfait de l'information par ailleurs qui ajoute au fait qu'il ne lise jamais ce bulletin: « Jusqu'à présent au moins, ce bulletin ne m'ayant jamais été adressé, ce que bien sur je regrette ».

Table 19

Lecture du bulletin APROCO	%
Oui occasionnellement	34
Non jamais	34
Oui régulièrement	23
Non répondu	9

La majorité des patients attend un retour de résultat de la nouvelle étude au niveau collectif ou au niveau individuel (un commentaire étant « oui, s'il existe un intérêt au niveau individuel ? »), en général les deux à la fois (66%). Un petit pourcentage n'attend des résultats qu'à un seul niveau et la répartition est égale entre le niveau individuel et le niveau collectif (Table 20). 54 % attendent ces résultats avant 1 an, 23 % les attendant même dans un intervalle de quelques mois (Table 21). L'attente porte à 91% sur la possibilité de recevoir un traitement adapté à sa personne mais également sur la possibilité de connaître l'évolution de la maladie (69%) (Table 22).

Table 20

Attente de résultats	% oui	% non	% non répondu
Au niveau du groupe	74	9	17
Au niveau individuel	80	9	11
Les deux ensembles	66	6	23

Table 21

Temps estimé pour les résultats	%
6 mois à 1 an	31
Quelques mois	23
Ne sait pas	23
1 à plusieurs années	17
Non répondu	6

Table 22

Avantages et inconvénients à disposer d'une information génétique personnalisée	%
Un traitement adapté à ma personne	91
Une connaissance de l'évolution de la maladie	69
Une possibilité de prévention	29
Une connaissance de la cause de la maladie	20
Une intrusion dans la vie privée	6
Non répondu	3
Autre	0
Ne sait pas	0

Trois patients ont ajouté un commentaire dans l'espace libre laissé à la fin du questionnaire. Ces commentaires concernent tous la question du retour des résultats :

- 1) « Pourriez-vous être plus explicite en ce qui concerne l'exploitation des données »
- 2) (déjà cité) « Certaines de mes réponses ont pu paraître paradoxales. Concrètement, je suis conscient de l'intérêt global d'une cohorte mais n'en attend rien personnellement. Depuis 4 ans que je suis "membre" de la cohorte APROCO, je n'ai eu aucune information sur les découvertes ou autre caractéristique de la cohorte »
- 3) « Je souhaiterais que les résultats de cette étude soient communiqués à mon médecin afin que je puisse en prendre connaissance lors de mes visites récurrentes »

e) Etat de santé

60% des patients ayant répondu au questionnaire estiment leur état de santé bon, 17% l'estiment même très bon et 14% moyennement bon.

Etat de santé	Bon	Très bon	Moyennement bon	Non répondu	Mauvais	Très mauvais
%	60	17	14	6	3	0

III- DISCUSSION

Dans la première partie de cette étude, nous avons observé, du côté des professionnels, la mise en place d'un projet de recherche en pharmacogénétique avec constitution d'une banque d'ADN dans une cohorte de patients infectés par le VIH. En participant aux réunions du comité de suivi de la banque, nous avons pu considérer un certain nombre de questions juridiques, méthodologiques, scientifiques et éthiques qui se posent. Dans la seconde partie, nous avons recueilli l'avis des patients sur la mise en place du projet en insistant sur son caractère génétique. Lorsque cela sera possible, nous tenterons de discuter des résultats en mettant les deux points de vue en parallèle.

- Rôles des différentes instances dans la constitution et l'utilisation des banques

Dans les études génétiques sur échantillons d'ADN, la protection des personnes ne porte pas tant sur des risques d'atteinte à l'intégrité corporelle que sur des risques liés à la confidentialité des informations et au respect de l'utilisation du matériel génétique, le terme « matériel » reflétant mal la dimension de la personne humaine que cela recouvre. C'est pourquoi la question du champ d'application de la loi Huriet, des rôles respectifs des CCPPRB et de la CNIL ne sont pas toujours clairement définis surtout lorsque la réunion d'une collection n'a pas été réalisée dans le contexte d'un projet de recherche biomédical. C'est une question qui a été posée récemment par de Montgolfier et collaborateurs (travaux soumis à publication). Après interrogation de l'ensemble des CCPPRB, les résultats ont montré que ceux-ci estimaient à la majorité que leur compétence en matière de bioéthiques se situait au niveau des consentements et de l'information aux patients.

La constitution de la DNAtèque dont il est question ici a été réalisée dans le cadre d'un projet de recherche en pharmacogénétique. Il a été soumis à l'avis d'un CCPPRB en tant que projet à part entière et non en tant qu'amendement au projet APROCO. La gestion des données a fait l'objet d'une demande à la CNIL. Un certain nombre de questions restent cependant posées sur le déroulement futur de la recherche. Par exemple sur les procédures à suivre pour de nouvelles utilisations des échantillons (gènes non nommés au départ, gènes impliqués dans d'autres pathologies, etc). Quelles sont les limites des études pouvant être effectuées dans le cadre du projet approuvé par le CCPPRB ? A qui appartiennent les échantillons et qui doit évaluer les choix scientifiques ? Quel est le droit de regard du promoteur face à ces choix scientifiques présents et à venir ?

Une illustration de la question s'est présentée avec le projet du questionnaire destiné aux patients, projet initié avec l'accord des investigateurs. Il a cependant été nécessaire d'évaluer s'il rentrait ou non dans le champ d'application de la loi Huriet. En tant que tel, ce projet ne porte atteinte ni à l'intégrité physique ni à l'intégrité morale de la personne et il est difficile de le classer comme un projet de recherche biomédical. Ce qui a été confirmé par une réponse du CCPPRB interrogé. La question est plutôt du ressort de ce qui peut être admis comme étude additionnelle à un projet déjà constitué ; ce qui peut représenter un risque supplémentaire en terme de confidentialité par exemple.

- L'information

Il existe un monde entre la banalité d'un prélèvement sanguin et l'étendue de ce qui peut être connu sur un individu à partir de l'utilisation du matériel génétique. Cet écart n'est pas facile à appréhender conceptuellement et l'engagement à participer à une recherche de type génétique va bien au-delà de la simple acceptation à un prélèvement. Le respect de la volonté et de l'autonomie de la personne se situe à plusieurs niveaux : liberté de participer ou non à la recherche, liberté de contrôler l'utilisation qui sera faite du matériel génétique, liberté de connaître ou non les résultats, liberté de les communiquer ou non à d'autres membres de la famille. Ces décisions, qui appartiennent à celui qui se prête à la recherche, nécessitent que celui-ci puisse faire des choix grâce à une information le rendant capable de les faire. La question de l'information est donc essentielle et il est crucial d'éviter que ne se creuse l'écart entre les personnes scientifiquement formées et le reste de la population. L'information se situe sur plusieurs temps : avant la recherche en vue du consentement, pendant la recherche pour un contrôle sur l'utilisation des échantillons et après la recherche pour le retour des résultats.

- le temps du consentement

Avec l'analyse de la note d'information et du formulaire de consentement, nous avons pu constater le soin et la volonté des investigateurs d'apporter une information précise et la plus complète possible contenant tous les critères imposés par les lois en vigueur ainsi que des précisions supplémentaires. Cet exemple permet de constater les avancées en matière du contenu des consentements résultant de travaux dans le domaine [42, 44]. Ainsi l'information porte sur les objectifs de la recherche, sur les modalités de gestion de la banque et des échantillons, sur les gènes qui seront étudiés en premier, sur les droits, le respect et la garantie de la confidentialité, sur l'absence de commercialisation n'excluant pas les collaborations et la création de produits commerciaux dont les participants ne pourront retirer de bénéfices et enfin sur les résultats possibles, en distinguant entre les résultats pouvant avoir des conséquences sur la prise en charge médicale et sur la possibilité de vouloir être informé ou non de résultats n'ayant pas d'application immédiate.

Du côté des patients, la majorité estime avoir reçu une information suffisante tant orale qu'écrite. En général, l'information orale est donnée par le médecin mais il arrive aussi fréquemment qu'elle soit donnée par un(e) infirmier(e) ce qui ne modifie pas le fait de trouver l'information suffisante. Il est rare qu'il existe un délai entre la visite avec information et la signature du consentement, ce qui tendrait à signifier une capacité à faire le choix de participer à la recherche de manière rapide. Ce qui a été retenu majoritairement par les patients, c'est qu'il s'agit d'une étude génétique utilisant l'ADN et concernant des facteurs permettant d'adapter les traitements et de connaître l'évolution de la maladie. Une bonne partie d'entre eux sait aussi comment est obtenu un échantillon d'ADN. La connaissance est moindre sur l'encadrement juridique et éthique de la recherche malgré toutes les précisions apportées sur ces points dans la note d'information. On pourrait prudemment avancer que ces questions sont peut être plus lointaines de leurs préoccupations et que ce qui motive la participation à la recherche tient surtout au fait que cela puisse servir à d'autres ou à eux-mêmes. La confiance dans le protocole, dans le médecin et la reconnaissance de l'aide médicale semblent des facteurs importants.

- le temps de la recherche

Les limites du consentement sont liées dans le domaine de la pharmacogénétique à la difficulté de déterminer au départ de l'utilisation des échantillons. Même si un certain nombre de gènes peuvent être nommés au démarrage d'une étude, comme c'est le cas dans la DNAtèque APROCO, l'explosion de la connaissance de nouveaux gènes peut et doit laisser

la possibilité de réaliser des tests sans qu'un nouveau consentement soit nécessaire à chaque fois, ceci dans l'intérêt de tous. Ce qui ne signifie pas qu'aucun contrôle ne puisse être exercé. Par exemple, les associations jouent un rôle très important dans le suivi des études. Le respect de l'utilisation judicieuse des échantillons implique donc des choix à faire. Dans le cadre de la DNAtèque APROCO, cela a été instauré par la mise en place d'un comité de suivi ayant pour mission de superviser ces choix en examinant chacun des projets d'étude de gènes.

Questionnés sur leur accord pour une réutilisation de leur échantillon pour des facteurs impliqués dans d'autres maladies que la leur, la majorité des patients y est favorable et la plupart souhaite l'existence d'un nouveau consentement.

Il est intéressant de constater que le temps de conservation des échantillons d'ADN n'est pas un élément qui a retenu l'attention du plus grand nombre. La majorité pense qu'il est logique de conserver les échantillons le temps de l'étude mais beaucoup ne se soucient pas d'une conservation plus longue même au-delà de leur disparition.

Il semble donc que dans ce domaine, il est nécessaire de trouver un équilibre entre ce qui peut être considéré comme faisant partie de l'étude dans un premier temps et ce qui doit demander un nouveau consentement ou amendement auprès d'un CCPPRB

- le temps du retour des résultats

La question du retour des résultats est un réel débat qui ne fait que commencer. N'est-il pas en effet logique que les premiers à attendre des résultats de recherches ayant pour but d'adapter le traitement à l'individu soient ceux qui ont participé à la recherche ? Si la notion de bénéfice individuel ne représente qu'une distinction légale entre deux types de recherches et qu'elle va sans doute disparaître, il n'est pas inintéressant de se demander au niveau de l'étude qui nous intéresse quel impact ce terme a pu jouer au niveau des patients. D'autant plus qu'il est associé à une formulation claire du but de la recherche : un traitement adapté à la personne. Il apparaît une distinction entre plusieurs types de résultats : les résultats globaux de la recherche, les résultats ayant des conséquences sur la prise en charge (donc individuels) qui seront transmis par l'intermédiaire du médecin et des résultats plus lointains qui seront mis à disposition à la demande du patient seulement s'il le désire.

Les réponses des patients montrent que l'attente de résultats au niveau individuel est très forte dépassant même l'attente de résultats globaux. Ceci montre une absence révélatrice de peur des résultats qui est également manifeste dans le fait que l'avantage espéré à la très grande majorité est un traitement adapté à la personne. Ceci semble contrebalancer le fait que les résultats peuvent également renseigner sur l'évolution de la maladie.

Ceci va poser la question du passage de la recherche à la clinique, du passage de rendu de résultats collectifs à un passage au rendu individuel avec ce que cela comporte en terme de vérification des résultats et de prise en charge du coût économique. Il existe peu d'exemples dans la littérature sur cette question et les réflexions dans ce domaine montrent toute la complexité. Quels sont les résultats qui peuvent être donnés aux participants d'une étude génétique ? Les questions éthiques soulevées par le retour d'information ont été posées à l'occasion d'une étude américaine sur les facteurs de risque dans les maladies coronariennes [46] en se référant aux directives conseillées par le NBAC (National Bioethics Advisory Commission). Celles-ci recommandent que les génotypes des participants d'études épidémiologiques soient donnés lorsque 4 critères sont remplis : 1) les résultats sont scientifiquement validés et confirmés, 2) les résultats ont des implications pour la santé de l'individu, 3) une modalité d'action ou un traitement sont disponibles, et 4) une référence médicale, ou conseil, est fournie. Dans cette étude, la question s'est posée vis-à-vis de génotypes de l'apolipoprotéine E avec la détermination de la liaison de certains allèles avec des risques accrus de taux de cholestérol et d'accidents coronariens. Bien que cette liaison ait

été clairement établie, les résultats n'ont cependant pas été communiqués aux participants en raison de la difficulté à prédire les risques de maladie en terme clinique avec suffisamment de clarté. La question a été réexaminée en raison de résultats ultérieurs établissant une liaison entre un des allèles de l'apo E et les risques de développer la maladie d'Alzheimer. Mais là encore, les quatre critères n'étaient pas réunis et il a même été conclu qu'utiliser ce test génétique pour évaluer les risques de maladie d'Alzheimer pouvait être nocif [47]. C'est la question de la différence entre validation scientifique et validation clinique. En pharmacogénétique, le problème se pose peut-être un peu différemment dans le sens où le but est moins de prédire un risque que la capacité de répondre ou non à un traitement, de pouvoir adapter ce dernier et de pouvoir éviter les effets indésirables. Mais les exemples sur lesquels s'appuyer ne sont pas encore très nombreux.

Un autre aspect du retour des résultats est celui qui concerne la famille. Dans un article récent, Bartha Knoppers [48] analyse cette question. Elle dit « la possibilité de disposer de l'information génétique va révolutionner non seulement la relation médecin patient mais aussi la fabrique sociale de la famille moderne nucléaire » et elle propose de développer le principe de « mutualité » désignant une attitude visant à regarder les intérêts des autres, ceux pour lesquels l'information détenue par le patient pourrait avoir de l'importance.

- Perspectives

Le retour échelonné des questionnaires dans le temps permettra de faire une nouvelle analyse sur un plus grand nombre. Une lettre de relance sera également envoyée début septembre aux chefs de service des centres n'ayant pas répondu afin de tenter de stimuler leur participation. Dans la méthodologie utilisée, il existe un espace vide concernant l'observation des pratiques et procédures au niveau des centres. Il pourra être intéressant d'ajouter cet élément en se déplaçant dans les centres pour observer comment se fait la diffusion de l'information et interroger les personnes impliquées dans la constitution de la banque.

Il est également envisagé de faire de la question du retour des résultats une priorité de la suite du travail qui pourra se concevoir par une interrogation des associations de patients sur la manière dont ils attendent et perçoivent cette question. Il est aussi prévu de rechercher le point de vue des institutions, des financeurs et promoteurs sur les procédures à mettre en place.

IV- BIBLIOGRAPHIE

1. Kaplan, J.C., Junien, C. (2000) Genomics and medicine: an anticipation. From Boolean Mendelian genetics to multifactorial molecular medicine. *C R Acad Sci III* **323**, 1167-74.
2. Leport, C., de Montgolfier, S., Duchange, N., Moutel, G., Theodorou, I. et le groupe d'Etude APROCO (2001) Réflexions éthiques liées à la pharmacogénétique, à partir de la mise en place d'une banque d'ADN dans une cohorte de patients infectés par le VIH, ayant débuté un traitement avec inhibiteurs de protéase. <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>.
3. 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)].
4. INSERM, promoteur de recherche biomédicale. <http://www.inserm.fr/serveur/rbm.nsf/Documents>.
5. CNRS Recherches avec l'Homme. <http://www.cnrs.fr/SDV/homme.html>.
6. Huriet, C. (2001) Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Rapport d'information 267. <http://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html>.
7. Canarelli, T., Moutel, G., Hervé, C. (2002) Synthèse 2002 sur l'évolution de la loi Huriet et de l'encadrement de la recherche biomédicale. <http://www.inserm.fr/ethique>.
8. Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains (2000). http://www.genethique.org/carrefour_infos/textes_officiels/titres_textes/declaration_helsinki_2000.htm.
9. Rapport Louissot (1994) sur la protection intellectuelle des résultats des recherches sur le génome humain, les banques de cellules et de données de l'ADN. Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie. Paris, Editions législatives 12: 9692-9695.
10. Miansoni, C. La réglementation des banques de matériels biologiques d'origine humaine. <http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/>.
11. Dubreuil, C., Duchier, J., Cambon-Thomsen, A. (2001) [Doctors, scientists and patients confront human biological materials research]. *Rev Prat* **51**, 469-72.
12. Schwartzenberg, R.-G. (2001) Installation du comité consultatif des ressources biologiques. www.recherche.gouv.fr/discours/2001/ccrbiod.htm.
13. Moutel, G., Duguet, A.M., Hervé, C., Feingold, N., Callies, I. (2002) Les règles sur la pratique des fichiers informatiques et les libertés. <http://www.inserm.fr/ethique>.
14. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001. Dictionnaire Permanent, Bioéthique et biotechnologies, bulletin 103, juin 2001, pages 7514-7519.
15. Grant, S.F.A. (2001) Pharmacogenetics and pharmacogenomics: tailored drug therapy for the 21st century. *Trends in Pharmacological Sciences* **22**, 3-4.
16. Sérusclat, F. (1999-2000) Génomique et informatique: l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique. Rapport 20. Chapitre 1.2.4. La pharmacogénomique. <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-020.html>.
17. Wolf, C.R., Smith, G., Smith, R.L. (2000) Science, medicine, and the future. Pharmacogenetics. *BMJ* **320**, 987-990.
18. Meyer, U.A. (2000) Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* **356**, 1667-1671.
19. Ginsburg, G.S., McCarthy, J.J. (2001) Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* **19**, 491-496.

20. Mancinelli, L., Cronin, M., Sadee, W. (2000) Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS Pharm Sci* **2**, E4.
21. Yagil, Y., Yagil, C. (2002) Insights into pharmacogenomics and its impact upon immunosuppressive therapy. *Transplant Immunology* **9**, 203-209.
22. Coats, A.J. (2000) Pharmacogenomics: hope or hype? *Int J Cardiol* **76**, 1-3.
23. Issa, A.M. (2000) Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *Trends Pharmacol Sci* **21**, 247-9.
24. Nebert, D.W., Bingham, E. (2001) Pharmacogenomics: out of the lab and into the community. *Trends Biotechnol* **19**, 519-23.
25. Le Moing, V., Chene, G., Carrieri, M.P., Besnier, J.M., Masquelier, B., Salamon, R., Bazin, C., Moatti, J.P., Raffi, F., Lepout, C. (2001) Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* **27**, 372-376.
26. Duran, S., Saves, M., Spire, B., Cailleton, V., Sobel, A., Carrieri, P., Salmon, D., Moatti, J.P., Lepout, C. (2001) Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *Aids* **15**, 2441-2444.
27. Duran, S., Spire, B., Raffi, F., Walter, V., Bouhour, D., Journot, V., Cailleton, V., Lepout, C., Moatti, J.P. (2001) Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* **2**, 38-45.
28. Dean, M., Carrington, M., Winkler, C., Huttley, G.A., Smith, M.W., Allikmets, R., Goedert, J.J., Buchbinder, S.P., Vittinghoff, E., Gomperts, E., Donfield, S., Vlahov, D., Kaslow, R., Saah, A., Rinaldo, C., Detels, R., O'Brien, S.J. (1996) Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* **273**, 1856-62.
29. Theodorou, I., Meyer, L., Magierowska, M., Katlama, C., Rouzioux, C. (1997) HIV-1 infection in an individual homozygous for *CCR5* delta 32. Seroco Study Group. *Lancet* **349**, 1219-20.
30. McDermott, D.H., Beecroft, M.J., Kleeberger, C.A., Al-Sharif, F.M., Ollier, W.E., Zimmerman, P.A., Boatman, B.A., Leitman, S.F., Detels, R., Hajeer, A.H., Murphy, P.M. (2000) Chemokine RANTES promoter polymorphism affects risk of both HIV infection and disease progression in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Aids* **14**, 2671-8.
31. Liu, H., Chao, D., Nakayama, E.E., Taguchi, H., Goto, M., Xin, X., Takamatsu, J.K., Saito, H., Ishikawa, Y., Akaza, T., Juji, T., Takebe, Y., Ohishi, T., Fukutake, K., Maruyama, Y., Yashiki, S., Sonoda, S., Nakamura, T., Nagai, Y., Iwamoto, A., Shioda, T. (1999) Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**, 4581-5.
32. Winkler, C., Modi, W., Smith, M.W., Nelson, G.W., Wu, X., Carrington, M., Dean, M., Honjo, T., Tashiro, K., Yabe, D., Buchbinder, S., Vittinghoff, E., Goedert, J.J., O'Brien, T.R., Jacobson, L.P., Detels, R., Donfield, S., Willoughby, A., Gomperts, E., Vlahov, D., Phair, J., O'Brien, S.J. (1998) Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an *SDF-1* chemokine gene variant. ALIVE Study, Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC). *Science* **279**, 389-93.
33. Benoit-Browayes, D., Kaplan, J.C. (2000) Grandes manoeuvres des assureurs. La tentation de l'apartheid génétique. <http://www.monde-diplomatique.fr/>.
34. Anderlik, M.R., Rothstein, M.A. (2001) Privacy and confidentiality of genetic information: what rules for the new science? *Annu Rev Genomics Hum Genet* **2**, 401-433.

35. de Montgolfier, S., Moutel, G., Herve, C. (2000) Gestion des biothèques: analyse des pratiques au sein de 20 services hospitaliers. *Press Med* **29**, 1752-1758.
36. Moutel, G., de Montgolfier, S., Corviolle, K., Gaillard, M., Durlach, V., Leutenegger, M., Adnet, J.J., Herve, C. (1999) Gestion des biothèques: analyse des enjeux éthiques. *Press Med* **28**, 135-139.
37. Lima, P. (2000) Soupçons sur les banques d'ADN. *Le Monde diplomatique*, 24-25.
38. Guéniot, C. (2000) L'homme en banque. *Biofutur* **197**, 16-20.
39. Le Bris, S. (1997) Esquisse d'une courtepoinTE internationale d'ADN: compte rendu de la première conférence internationale sur l'échantillonnage et la mise en banque d'ADN. *Journal international de bioéthique* **1/2**, 111-117.
40. de Montgolfier, S. (1998) Enjeux éthiques du fonctionnement des banques d'ADN dans les centres de soins et de recherche. DEA d'éthique médicale et biologique, Faculté Necker. <http://www.inserm.fr/ethique>.
41. European Society of Human Genetics (1999-2000) Eurogapp project. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. www.eshg.org.
42. Deschênes, M., Cardinal, G., Knoppers, B.M., Glass, K.C. (2001) Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'? *Clin Genet* **59**, 221-39.
43. Hervé, C., de Montgolfier, S., Moutel, G. (2000) Quel consentement? *Biofutur* **197**, 21-23.
44. Cambon-Thomsen, A., de Larré de la Dorie, A. (1999) L'éthique du consentement. *Biofutur* **188**, 28-30.
45. Taéron, C. (2002) Aproco : questions éthiques autour de la DNAtHèque. *Journal de la Démocratie Sanitaire* **144-145**.
46. Austin, M.A. (2002) Ethical issues in human genome epidemiology: a case study based on the Japanese American Family Study in Seattle, Washington. *Am J Epidemiol* **155**, 585-92.
47. Evans, J.P., Skrzynia, C., Burke, W. (2001) The complexities of predictive genetic testing. *Bmj* **322**, 1052-6.
48. Knoppers, B.M. (2002) Genetic information and the family: are we our brother's keeper? *Trends Biotechnol* **20**, 85-6.

V- ANNEXES

Annexe 1 : Bulletin d'information pour les patients

APROCO : note d'information aux patients, Septembre 2001.

Note n°4

Madame, Monsieur,

Cette note a pour objet de vous communiquer les informations les plus récentes concernant la cohorte APROCO. Vous avez la possibilité d'en discuter avec votre médecin, et de lui poser toutes les questions que vous souhaitez.

La cohorte APROCO existe maintenant depuis 4 ans. Plus de 1200 personnes ayant débuté entre 1997 et 1998 un traitement par inhibiteur de protéase sont suivis dans cette cohorte. On a pu confirmer que les traitements anti-VIH étaient efficaces, ils permettent une baisse importante du nombre de cas de SIDA. La survenue de maladies opportunistes s'observent, dans la cohorte, surtout chez des personnes dont l'immunité est basse.

De plus, on observe que c'est chez les personnes dont la charge virale est indétectable en permanence que la remontée des T4 est la plus importante. Toutefois, si la charge virale n'est pas parfaitement contrôlée mais reste modérée (<10 000 copies/ml), nous avons pu observer la persistance d'un effet positif sur les T4 qui augmentent plus lentement que lorsque la charge virale est indétectable.

Toutes les analyses effectuées montrent que **l'observance thérapeutique** est un paramètre clé de l'efficacité à court terme (4 mois) et à plus long terme (20 mois) du traitement. A chaque évaluation environ 60% des patients déclarent être totalement observants à leur traitement, mais seulement 30% des patients sont en permanence totalement observants. Ceci souligne les difficultés rencontrées par la majorité des personnes pour suivre de manière assidue leur traitement. Ces difficultés semblent liées en partie aux **effets secondaires**, à la survenue des **troubles de répartition des graisses (lipodystrophie)**, à l'accentuation de la **consommation alcoolique** et à la survenue de signes de **dépression**. Il paraît donc important de repérer ces éléments et d'en parler avec votre médecin si vous éprouvez des difficultés afin d'essayer d'y remédier et de trouver les moyens d'améliorer votre observance thérapeutique.

La **seconde étude sur les troubles métaboliques**, qui vient d'être réalisée, n'est pas encore complètement analysée. Elle confirme la fréquence des troubles de la répartition des graisses, mais sans augmentation nette par rapport à l'évaluation précédente, et avec même chez certains patients des anomalies moins marquées.

A partir des données de la première étude sur les troubles métaboliques, une évaluation du risque d'accident coronarien (infarctus) a été réalisée, permettant d'estimer un sur-risque, par rapport à la population générale française de même âge, de 20% chez les hommes et de 59% chez les femmes de la cohorte. Ce sur-risque est en grande partie lié à la consommation tabagique et aux perturbations lipidiques (cholestérol, triglycérides), éléments à prendre en compte pour la prévention et la diminution du risque cardiovasculaire.

Très prochainement, va se mettre en place un projet de DNAtèque. Pour ce projet, vous serez sollicités pour la réalisation, au cours d'une prise de sang, d'un stockage de votre ADN dans le but de rechercher des marqueurs génétiques associées avec l'efficacité des traitements ainsi qu'avec les complications observées (effets secondaires graves, troubles métaboliques). Le but est de pouvoir prédire, anticiper, sur les réponses aux traitements, et idéalement de mieux sélectionner les schémas thérapeutiques et de mieux organiser le suivi sous traitement, en fonction des caractéristiques propres de chaque individu.

Les résultats obtenus, importants pour la prise en charge de l'ensemble des patients VIH+ sous traitement, exigent de chacun des acteurs (patients, médecins, équipe de recherche), une implication personnelle maintenue sur le long terme. En effet, les **questions** essentielles, aujourd'hui, dans cette maladie chronique à VIH, sont celles du **long terme**. Nous vous encourageons à rester vigilants pour maintenir l'effort déjà entrepris. Les réponses aux questions posées sur le long terme ne pourront l'être que si les visites et prélèvements sont réalisés aux échéances prévues. Les **auto-questionnaires** sont également un élément fondamental, qui constituent une source de donnée unique au sein des cohortes internationales, et même si vous trouvez cela parfois un peu lourd ou fastidieux, nous souhaitons vous rappeler l'importance primordiale de cet aspect de la cohorte. Ces auto-questionnaires fournissent des renseignements de première importance pour toutes les analyses effectuées et un non-remplissage compromet l'interprétation des événements observés.

A l'occasion de cette note, nous vous renouvelons nos remerciements pour votre participation continue à cette cohorte dont vous êtes les acteurs et les premiers intéressés.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, nos salutations dévouées.

L'équipe APROCO

Annexe 2 : Note d'information aux patients

Effets du fond génétique de l'hôte sur la réponse et la tolérance au traitement chez les patients infectés par le VIH, mis sous inhibiteurs de protéase.

Constitution de la DNAtèque de la cohorte APROCO – ANRS EP11

Promoteur : Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous participez actuellement à la Cohorte APROCO et nous vous en remercions. Les antiprotéases, en association avec d'autres antirétroviraux constituent un traitement efficace contre l'infection par le VIH visant à l'amélioration du statut immunitaire. Vous savez probablement que ces médicaments ne sont pas dénués d'effets secondaires qui peuvent rendre leur utilisation moins facile. L'objectif de la Cohorte APROCO est de décrire à la fois l'effet des médicaments en ce qui concerne l'évolution clinique, la réponse virologique et la réponse immunologique (remontée des lymphocytes CD4), mais aussi les inconvénients possibles. Une fois ces faits décrits, il paraît essentiel d'étudier les facteurs qui permettent de prédire l'efficacité des traitements et la survenue de complications sous traitement.

Pourquoi cette étude ? :

Parmi ces facteurs prédictifs, certains sont propres à chaque personne, présents au niveau même des gènes à l'intérieur des cellules. Il a déjà été établi que certains gènes sont associés à une évolution plus lente de l'infection par le VIH et aussi à une meilleure réponse au traitement. Dans d'autres maladies, il a été montré que d'autres gènes sont associés avec une fréquence plus grande d'effets secondaires des médicaments, notamment pour les médicaments métabolisés au niveau du foie. Ainsi l'étude des facteurs prédictifs, parmi lesquels les facteurs génétiques d'évolution de l'infection et de la survenue d'effets secondaires des médicaments, devrait permettre de prescrire à chaque personne le traitement qui lui convient au mieux, c'est à dire permettre d'avoir la réponse la plus appropriée possible, avec le moins d'inconvénients possibles.

Quels sont les objectifs de cette étude ?

Cette étude a pour but l'analyse d'un grand nombre de gènes (environ 100 gènes) participant au contrôle de la multiplication du virus et au métabolisme des médicaments anti-rétroviraux. Les objectifs qui justifient l'utilisation de l'ADN stocké s'inscrivent dans les objectifs généraux de la cohorte : **déterminer la place des facteurs génétiques**, à côté des autres

facteurs : virologiques (charge virale), immunologiques (CD4), pharmacologiques (dosages des médicaments), et d'observance (prise régulière et sans oubli des traitements), sur :

- **la réponse au traitement**
- **les complications liées aux traitements (toxicité).**

C'est à ce titre que le projet a été soumis au **CCPPRB comme une étude avec Bénéfice Individuel Direct.**

La liste des gènes à étudier contient au moins pour l'instant les génotypes des récepteurs aux chimiokines (CCR5 et CX3CR1) dont le rôle sur la progression de la maladie est clairement établi

Comment cette étude se déroulera t-elle ?

Il est proposé à tous les patients de la Cohorte APROCO d'effectuer un prélèvement sanguin d'un volume de 30 ml supplémentaires, à l'occasion d'une prise de sang prévue dans le cadre du suivi habituel. A partir de ce prélèvement, l'ADN sera extrait des cellules sanguines, et les cellules restantes conservées sous forme de culot sec. ADN et culot sec seront stockés en vue d'utilisations ultérieures pour études de différents types de gènes. La collection ainsi constituée sera régulièrement entretenue. L'ensemble de ces manipulations sera effectué en un site unique, ayant à la fois la responsabilité de l'extraction et de l'entretien de la collection. Le stockage sera réalisé en doublon dans deux sites pour raison de sécurité, au laboratoire d'immunopathologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière et au Généthon, Evry. Le choix des gènes à étudier et l'ordre de priorité des gènes étudiés seront définis par le Comité de Suivi. La décision d'utilisation de l'ADN stockée est, sous la responsabilité des Investigateurs principaux de la Cohorte, après discussion par le Comité de Suivi de l'Etude. Le responsable de la gestion de la collection en chaque site s'engage à n'utiliser ou ne transmettre aucun échantillon d'ADN sans l'accord des Investigateurs principaux. La durée de stockage et d'utilisation possible est prévue pour 10 ans après la clôture de la cohorte. Au cas où une prolongation apparaîtrait souhaitable, votre consentement sera expressément demandé. Selon le type d'étude, le matériel génétique stocké sera transféré au laboratoire, public ou privé, le mieux habilité à conduire l'étude, et le matériel transmis ne sera utilisé que pour l'objectif défini pour l'étude. Après l'étude, le matériel restant sera détruit ou retourné à la collection centrale, pour éviter que toute trace du matériel génétique ne soit archivé en un autre site que ceux prévus à cet usage.

Quels sont vos droits ?

L'étude qui vous est présentée ne présente aucun caractère obligatoire, vous pouvez vous y soustraire à tout moment sans être redevable de quoi que ce soit.

Toute information vous concernant sera rigoureusement confidentielle et sera protégée par les règles strictes du secret médical, y compris sur le lieu de stockage de l'ADN. Les données recueillies seront rendues anonymes avant toute saisie informatique. Conformément à la loi

« Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, le traitement informatique des données individuelles fait l'objet d'une demande d'avis à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données recueillies feront l'objet d'un traitement informatisé à l'Unité 330 de l'INSERM (Université Victor Ségalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex). L'article 40 de la Loi « Informatique et libertés » prévoit votre droit d'accès, d'opposition, et de rectification des données enregistrées sur informatique à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Cette étude a été approuvée par le CCPRB de Cochin après examen lors de sa séance du 26 juin 2001 (amendement n°1 le 23 octobre 2001). Le promoteur de l'étude, Agence Nationale de Recherche sur le Sida, 101 rue de Tolbiac – 75013 PARIS, a souscrit une assurance conformément à la Loi Huriet (art. L 209-7 du Code de la Santé Publique du 20/01/1988 et art.5 du 25/07/1994).

La banque d'ADN et ses données ne donneront lieu à aucune commercialisation. Par contre leur analyse pourrait donner lieu à des collaborations avec des industriels et contribuer à la création de produits commerciaux, dont vous ne pourrez retirer aucun avantage financier.

Il vous est à tout moment possible de demander à ce que l'ADN stocké à partir de vos cellules soit détruit, ou ne soit pas utilisé pour un type d'étude. L'utilisation de ce prélèvement sera faite sous la responsabilité des Investigateurs principaux de la Cohorte, après discussion par le Comité de Suivi de l'Etude. Vous en serez informé par votre médecin et les résultats concernant l'utilisation de l'ADN extrait de vos cellules et ayant des conséquences immédiates pour votre prise en charge vous seront transmis par le médecin qui vous suit. Comme ces études peuvent s'étendre sur plusieurs années, nous vous recommandons, au cas où vous ne seriez plus suivi par le même médecin, de transmettre les informations concernant votre nouveau médecin, et, si vous le souhaitez, vos propres coordonnées, aux responsables de la cohorte, pour que la transmission de résultats puisse être suivie. Les résultats de certaines études peuvent ne pas avoir d'application immédiate, mais à échéance plus lointaine. Ce type de résultats sera mis à votre disposition, à votre demande, mais il est tout à fait possible que vous ne souhaitiez pas être informé de ces résultats. Vous pouvez l'indiquer sur le consentement que vous allez signer.

L'ADN stocké à partir de vos cellules ne sera utilisé que dans le cadre des études répondant aux objectifs indiqués ci-dessus auxquels vous avez donné votre consentement. Toute autre utilisation qui apparaîtrait utile dans quelques années, du fait de l'évolution de la science et des techniques, ne pourra être mise en œuvre sans que vous n'ayez été contacté et qu'un accord spécifique de votre part ne vous soit demandé.

Nom du médecin ayant remis la Note d'Information :

Coordonnées :

Téléphone :

Annexe 3 : Formulaire de consentement

CONSENTEMENT pour la participation à l'étude :

Effets du fond génétique de l'hôte sur la réponse et la tolérance au traitement chez les patients infectés par le VIH, mis sous inhibiteurs de protéase.

Constitution de la DNAtèque de la cohorte APROCO – ANRS EP11

Je soussigné(e)..... accepte que soit effectué un prélèvement de sang pour analyse génétique. Cette étude a pour objectif de déterminer la place des facteurs génétiques, à côté des autres facteurs virologiques (charge virale), immunologiques (CD4), pharmacologiques (dosages des médicaments) et d'observance (prise régulière et sans oubli des traitements), sur l'évolution de l'infection par le VIH et la réponse au traitement et les complications liées aux médicaments (toxicité) antirétroviraux. Ce prélèvement sera utilisé aux strictes fins de l'étude. Je déclare avoir été pleinement informé de la nature des études qui seront effectuées et j'ai bien noté qu'il s'agit d'une étude avec bénéfice individuel direct. L'utilisation de l'ADN extrait à partir de mon sang sera sous la responsabilité des Investigateurs principaux de la cohorte APROCO, après discussion par le Comité de Suivi de l'étude. *L'analyse de mon échantillon pourra contribuer à la création de produits commerciaux dont je ne pourrai retirer aucun avantage financier.*

Il m'a été précisé que cette étude génétique peut s'étendre sur plusieurs années et que ce prélèvement de sang peut être conservé 10 ans après la clôture de la cohorte dans une banque d'ADN.

J'ai bien noté que l'étude proposée ne présente aucun caractère obligatoire et que je peux me soustraire à tout moment sans être redevable de quoi que ce soit. Dans cette optique, je peux demander que le sang prélevé ou l'ADN extrait, soit détruit à tout moment.

Les études de certains gènes peuvent apporter des résultats dont les conséquences sur mon traitement ne sont pas immédiates, mais à plus lointaine échéance. Je souhaite, **ou** je ne souhaite pas, (**rayez la mention inutile**). Afin d'être tenu informé de ces résultats, je transmettrai tout changement de coordonnées me concernant, ou j'indiquerai ci-après les coordonnées d'un médecin chargé de me les transmettre :

.....
.....
.....

Fait à le

Signature du médecin :

Signature de l'intéressé(e) :

Coordonnées (facultatif):

Téléphone (facultatif) :

Annexe 4 : Lettre aux chefs de service

Paris, le 19 Mars 2002

Monsieur le Chef de service,

Dans le cadre d'un projet de recherche de DEA en éthique médicale, je réalise une enquête par questionnaire (soumis une seule fois) dont l'objectif est de connaître les perceptions et le vécu des patients par rapport au protocole de recherche : "**Effets du fond génétique de l'hôte sur la réponse et la tolérance au traitement chez les patients infectés par le VIH mis sous inhibiteurs de protéase**". **Constitution de la DNathèque de la cohorte APROCO, ANRS EP11**". Ce travail a pour but une évaluation qualitative des pratiques, en particulier en matière de transmission de l'information aux patients dans le domaine innovant de la pharmacogénétique.

Cette enquête est réalisée sous la direction conjointe du **Dr. G. Moutel**, médecin coresponsable du laboratoire d'éthique médicale et de santé publique (LEM, Service du Pr. C. Hervé, Faculté de médecine de Necker), et du **Pr. C. Leport**, médecin et investigateur principal du projet APROCO (Laboratoire de Pathologie Infectieuse, Hôpital Bichat).

Je vous enverrai sous quinzaine les questionnaires que les patients pourront remplir lors d'une prochaine visite au cours de laquelle n'est pas prévu un autoquestionnaire « observance » Aproco. Le questionnaire, dont vous trouverez un exemplaire ci-joint, est composé d'une trentaine de questions courtes avec plusieurs propositions de réponses et s'adresse aussi bien aux patients désireux de rentrer dans le nouveau protocole de recherche qu'à ceux ne le désirant pas. Il est confidentiel mais nous aimerions pouvoir le lier avec la base Aproco grâce au code d'identification après accord de la CNIL. Il sera important de noter la date où le médecin a parlé du protocole de recherche pour la première fois, la date de la signature du consentement s'il a eu lieu ainsi que la date de remplissage du questionnaire. Il est aussi possible, pour des questions pratiques, que le patient préfère remplir le questionnaire en dehors de la visite ; auquel cas il sera possible de lui remettre une enveloppe pour le retour à l'adresse du Centre, enveloppes timbrées que nous vous fournirons. Nous vous demanderons de bien vouloir nous renvoyer l'ensemble des questionnaires une fois par mois.

Nous sommes conscients de la charge supplémentaire de travail que ceci peut occasionner pour vous et nous vous remercions sincèrement à l'avance pour votre coopération. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à me contacter.

Par ailleurs, je vous serai très reconnaissante de me retourner le formulaire ci-joint pour m'indiquer si vous êtes d'accord pour transmettre le questionnaire de l'étude aux patients inclus dans la cohorte APROCO dans votre centre.

Très sincèrement

Dr Nathalie Duchange
Chargée de Recherche à l'INSERM

Annexe 5 : Lettre de modification de procédure

Paris, le 13 mai 2002

Monsieur le Professeur, Cher Collègue,

Dans le cadre de la diffusion du questionnaire "éthique" concernant la cohorte APROCO, nous vous prions de bien vouloir noter une modification de la procédure consistant à ne pas remplir le numéro Aproco du patient.

En effet, ces numéros n'ont pas de caractère indispensable au bon déroulement de l'évaluation et leur couplage au questionnaire complique inutilement la réalisation de l'étude. Au cas où des numéros auraient déjà été remplis, ils ne donneront lieu à aucune saisie ni exploitation. Compte tenu de ces éléments, nous vous adressons une nouvelle lettre d'information aux patients.

Le correspondant de votre Centre chargé de la diffusion du questionnaire sera également informé de cette modification.

En vous priant de croire, Monsieur le Professeur, Cher Collègue, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs

Dr. N. Duchange

Dr. G. Moutel

Pr. C. Leport

Annexe 6 : Réponse du CCPPRB

COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE

CCPPRB-PARIS COCHIN

Hôpital TARNIER - COCHIN
89, rue d'Assas, 75006 Paris

Secrétariat : Tél : 33 (1) 46-33-68-6 7
Fax: 33 (1) 46 33 70 46
Email: ccpprb-paris-cochin@wanadoo-fr

Le Président: Docteur C. GUERIN

Paris, le 17 mai 2002

Madame le Professeur LEPORT
Laboratoire de Pathologie Infectieuse
Faculté Xavier BICHAT
16 rue Henri Huchard
75870 Paris Cedex 18

Ref: CG/2002-03

Madame le Professeur,

Vous avez sollicité l'avis du CCPPRB de Paris-Cochin sur « l'évaluation *des aspects éthiques et des procédures liés à la pharmacogénomique et à la constitution d'une banque d'ADN à partir d'une cohorte de patients infectés par le VIH - Cohorte APROCO* » et je vous en remercie.

Comme vous le supposez et tel qu'il est dit dans le projet de l'étude, le CCPPRB rend un avis quand la protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale est directement en jeu et non quand elle est elle même objet de recherche.

L'étude projetée se situe en marge de la recherche APROCO-ANRS EP11 ; pour autant le nouveau questionnaire destiné aux patients participants à cette recherche ne modifie en rien les conditions de la recherche initiale.

Comme il s'agit en fait d'évaluer les connaissances des patients sur les conditions de leur participation et dans un cadre plus large de mener une réflexion sur le conseil génétique chez des patients infectés par le VIH, mon avis est que cette recherche n'entre pas dans le champ d'application de la loi HURIET.

De ce fait, le consentement écrit des patients n'est pas justifié et l'information écrite remise aux patients ainsi que leur accord verbal me paraissent suffisants.

La question soulevée sur l'écart entre information donnée et information retenue et sur les conditions de validité de l'information des patients m'intéresse au plus haut point, aussi ne permettrai-je à titre personnel d'encourager cet excellent projet et de vous en demander les résultats quand ils seront publiés.

Je vous prie de croire, Madame le Professeur, à l'assurance de ma considération distinguée.

C. GUERIN

¹ Sur la lettre d'information aux patients s'est glissée une faute d'orthographe au mot « investigateur ».

Annexe 7 : Lettre aux patients accompagnant le questionnaire

UNIVERSITE RENE DESCARTES (PARIS V)

FACULTE DE MEDECINE DE NECKER – ENFANTS MALADES

**LABORATOIRE D'ETHIQUE MEDICALE,
DE DROIT DE LA SANTE ET DE SANTE PUBLIQUE**

Service du Professeur Christian Hervé
156, rue de Vaugirard 75730 Paris Cedex 15
Téléphone: (33) 01 40 61 56 52 Télécopie: (33) 01 40 61 55

Paris, le 13 mai 2002

Madame, Monsieur,

Vous n'avez pas aujourd'hui à répondre à l'autoquestionnaire habituel et nous vous serions reconnaissants si vous acceptiez de répondre à un questionnaire totalement différent réalisé dans le cadre d'études éthiques du Comité de suivi de la banque ADN de la cohorte APROCO. Cette demande est unique et ne sera pas renouvelée dans le temps à la différence des autoquestionnaires habituels.

Ce questionnaire concerne le nouveau protocole de recherche : " Effets du fond génétique de l'hôte sur la réponse et la tolérance au traitement chez les patients infectés par le VIH mis sous inhibiteurs de protéase. Constitution de la DNAtèque de la cohorte APROCO, ANRS EP11 ". Le questionnaire a pour but de connaître vos perceptions et vos attentes par rapport à ce protocole de recherche, en particulier en matière d'information. Cette étude vise l'amélioration des pratiques et, que vous ayez accepté ou non de rentrer dans le nouveau protocole de recherche, votre participation nous serait très utile.

Bien entendu, ce questionnaire ne présente aucun caractère obligatoire. Les données seront étudiées de manière strictement anonyme et sans aucun lien avec les autres éléments de votre dossier médical en rapport avec APROCO.

Le questionnaire est constitué d'une série de questions courtes nécessitant moins d'une demi-heure pour y répondre dans le cadre de votre visite d'aujourd'hui si vous le désirez. Vous pouvez aussi décider d'emporter ce questionnaire pour le remplir ultérieurement. Il vous sera alors remis avec une enveloppe timbrée pour le retour.

Cette enquête est réalisée conjointement par le Comité de suivi de la banque ADN de la cohorte APROCO et par le Laboratoire d'Ethique Médicale et de Santé Publique (LEM) dirigé par le Pr. C. Hervé à Necker. Elle sera réalisée par le Dr. N. Duchange, Chercheur à l'INSERM dans le cadre d'un diplôme d'études approfondies sous la coordination du Dr. G. Moutel, Médecin co-responsable du LEM et du Pr. C. Leport, Médecin et Investigateur principal du projet APROCO.

Avec tous nos remerciements

Dr. N. Duchange

Dr. G. Moutel

Pr. C. Hervé

Pr. C. Leport

Annexe 8 : Questionnaire aux patients

Effets du fond génétique de l'hôte sur la réponse et la tolérance au traitement. Constitution de la DNAtèque de la cohorte APROCO

Date de la visite avec informations sur le protocole de recherche :.....
S'il y a eu consentement, date de la signature :.....
Date de réponse au questionnaire :.....

1) Vous avez été informé de la mise en place d'un nouveau protocole de recherche en vue de mieux connaître les facteurs génétiques qui conditionnent la réponse à votre traitement. Pensez-vous y participer ?

- Sûrement oui
- Probablement oui
- Probablement non
- Sûrement non

Selon que votre réponse est dans les " oui " passez ensuite à la question 2, selon qu'elle est dans les " non ", passez à la question 3.

2) Si vous acceptez de participer, pouvez-vous préciser vos raisons ? (Vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Par espoir de découvertes permettant une amélioration de ma santé
- Par espoir de découvertes même si elles ne me concernent pas directement (et que ma maladie puisse servir à d'autres).
- Pour appartenir à un groupe
- Pour faire plaisir à un médecin ou une autre personne
- Par difficulté de dire non
- Parce que les contraintes sont minimales
- Pour bénéficier d'un meilleur suivi
- Pour devenir acteur dans la maladie
- Autre, précisez.....

.....
.....
.....
.....

3) Si vous n'acceptez pas de participer, pouvez-vous préciser vos raisons ? (Vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Par lassitude
- Par déception
- Par peur des résultats
- Par réaction contre la manière dont la demande de participation a été faite
- Par manque d'informations en matière de génétique
- A cause des contraintes
- Autre, précisez.....

4) Qui vous a remis la note d'information et de consentement ? (Cochez la réponse correspondante)

- Le médecin qui vous suit dans le Centre
 - Le médecin attaché à la recherche
 - Un interne
 - Une infirmière
 - Une secrétaire
 - Autre, précisez :
-

5) Pensez-vous que l'information écrite au niveau de la note et du consentement est suffisante ?

- Oui
- Non

6) Qui vous a donné des informations orales ? (vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Le médecin qui vous suit dans le Centre
 - Le médecin attaché à la recherche
 - Un interne
 - Une infirmière
 - Une secrétaire
 - Autre, précisez :
-

7) Pensez-vous que l'information orale que vous avez reçue est suffisante ?

- Oui
- Non

8) En cas de participation, quel délai de réflexion avez-vous eu entre la remise de la note d'information et la signature du consentement ?

- Aucun
- Quelques heures
- Quelques jours
- Quelques semaines

9) Savez-vous si le protocole de recherche a été validé par un comité d'éthique ?

- Oui
- Non

10) De votre point de vue, qu'attendez-vous de la validation d'un tel protocole par un comité d'éthique ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Une garantie en terme de protection
 - Une garantie en terme d'information
 - Une garantie de bonnes pratiques
 - Une possibilité de dialogue
 - Ne sait pas
 - Autre, précisez
-
-
-
-
-

11) Savez-vous s'il existe un encadrement juridique de la recherche biomédicale ?

- Oui
- Non

12) Savez-vous que le nouveau protocole de recherche concerne l'étude de facteurs génétiques ?

- Oui
- Non

13) Que représente pour vous un facteur génétique ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Un facteur présent à la naissance
- Un facteur acquis par le mode de vie
- Une caractéristique propre à un seul individu
- Une caractéristique commune à un groupe d'individus
- Un facteur permettant de prédire une maladie ou un risque de maladie
- Ne sait pas
- Autre, précisez

.....
.....
.....

14) Savez-vous que l'étude des facteurs génétiques se fait grâce à un échantillon d'ADN ?

- Oui
- Non

15) Savez-vous ce qu'est un échantillon d'ADN ?

- Oui
- Non

16) Savez-vous comment est obtenu un échantillon d'ADN ?

- Oui
- Non

- Si oui, précisez :

.....

17) Savez-vous combien de temps les échantillons d'ADN seront conservés dans le protocole ?

- 0- 5 ans
- 5-10 ans
- Ne sait pas
- Autre, précisez :

18) Sachant que scientifiquement la durée possible de conservation de l'ADN est illimitée, combien de temps pensez-vous qu'il est légitime de conserver votre échantillon ?

- Jusqu'à la fin de l'étude APROCO
- 10 ans après la fin de l'étude
- Durant toute votre vie
- Sans limitation de temps (même après votre disparition)

19) En matière de résultats, attendez-vous un retour d'information

- Au niveau de l'ensemble du groupe

- Oui
- Non

- Au niveau individuel

- Oui
- Non

20) Quels sont pour vous les avantages et les inconvénients à disposer d'une information génétique personnalisée ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Un traitement adapté à ma personne
- Une possibilité de prévention
- Une connaissance de la cause de la maladie
- Une connaissance de l'évolution de la maladie
- Une intrusion dans la vie privée
- Ne sait pas
- Autre, précisez.....

.....
.....
.....

21) Dans quel intervalle de temps pensez-vous obtenir des résultats du protocole de recherche génétique ?

- Quelques mois
- 6 mois à 1 an
- 1 à plusieurs années
- Ne sait pas

22) Lisez-vous le bulletin d'information d'APROCO destiné aux patients?

- Oui régulièrement
- Oui occasionnellement
- Non jamais

23) Avez-vous confiance dans l'organisation générale du protocole de recherche allant du prélèvement à l'utilisation des échantillons ?

- Oui totalement
- Oui globalement
- Non

24) Pour vous, qui est responsable de la gestion de la banque des échantillons d'ADN et des conditions d'accès aux données génétiques ? (Vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Le médecin qui vous a donné l'information
- Le chef de service du Centre où vous avez été prélevés
- Le médecin responsable de la banque au niveau national
- Des chercheurs non médecins
- Le promoteur de la recherche
- Le Comité de Suivi de l'étude avec les associations
- Une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament)
- Ne sait pas

25) A qui faites-vous le plus confiance pour cette gestion ? (Cochez une seule réponse)

- Le médecin qui vous a donné l'information
- Le chef de service du Centre où vous avez été prélevés
- Le médecin responsable de la banque au niveau national
- Des chercheurs non médecins
- Le promoteur de la recherche
- Le Comité de Suivi de l'étude avec les associations
- Une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament)

26) Seriez-vous d'accord pour une réutilisation de votre échantillon d'ADN pour des recherches génétiques concernant des facteurs impliqués dans d'autres maladies que celle dont vous êtes atteint ?

- Sûrement oui
- Probablement oui
- Probablement non
- Sûrement non

27) Si votre échantillon d'ADN devait être réutilisé, pensez-vous :

- qu'il aurait fallu un consentement initial plus large prévoyant cette possibilité
- redemander un nouveau consentement à chaque étude

28) Pour vous, quelle est la signification du consentement ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Un contrat : je veux bien me faire prélever mais cela suppose de respecter ce qui est écrit
- Un moyen de me protéger
- Une modalité administrative
- Un moyen de responsabiliser le patient
- Un moyen de responsabiliser les médecins et les chercheurs

29) Si des découvertes scientifiques réalisées à partir de l'ensemble des prélèvements d'ADN aboutissent à des retombées financières, pensez-vous pouvoir en bénéficier au niveau individuel ?

- Oui
- Non

30) Toujours dans l'éventualité de retombées financières, qui selon vous pourrait légitimement toucher des droits ?

- Les chercheurs
 - Les responsables de la banque
 - Les associations de patients
 - Les patients ayant participé à l'étude
 - autre, précisez.....
-
-

31) Vous intéressez-vous de manière générale au domaine de la génétique ?

- Oui
- Non

32) Si oui, de quelle manière ?

- par l'intermédiaire d'associations

Oui

Non

- par des lectures (journaux, livres, internet)

Oui

Non

- par des conférences ou des expositions

Oui

Non

- par des émissions de radio et de télévision

Oui

Non

32) Comment décririez-vous votre état actuel ?

Très bon

Bon

Moyennement bon

Mauvais

Très mauvais

Si vous avez des commentaires ou des suggestions concernant le protocole de recherche que vous aimeriez faire sur des points qui n'ont pas été abordés dans ce questionnaire, vous pouvez le faire librement dans l'espace qui suit :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....