

UNIVERSITE RENE DESCARTES PARIS V
FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES
Laboratoire d’Ethique Médicale, de Droit de la Santé et de Santé Publique

Thèse
pour l’obtention du titre de
DOCTEUR DE L’UNIVERSITE RENE DESCARTES
MENTION ETHIQUE MEDICALE ET BIOLOGIQUE

Par
Sandrine CAZE DE MONTGOLFIER

Sujet de thèse

**COLLECTE, STOCKAGE ET UTILISATION DES PRODUITS
DU CORPS HUMAIN DANS LE CADRE DES RECHERCHES
EN GENETIQUE :
ETAT DES LIEUX HISTORIQUE, ETHIQUE, ET
JURIDIQUE ;
ANALYSE DES PRATIQUES AU SEIN DES BIOTHEQUES.**

Soutenue le 5 décembre 2002, devant le jury composé de :

Madame le professeur Catherine Leport - Paris	Président
Madame le professeur Carmen Rauch – Marseille	Rapporteur
Madame le professeur Florence Bellivier - Paris	Rapporteur
Madame le professeur Frédérique Dreifuss-Netter - Paris	Examinateur
Monsieur le professeur Gérard Orth - Paris	Examinateur
Monsieur le professeur Olivier Cohen - Grenoble	Examinateur
Monsieur le professeur Christian Hervé - Paris	Directeur de Thèse

*« Jusqu'à présent, les générations,
qui nous ont précédées, ont cru qu'elles avaient à refaire le monde.
Nous devrions avec humilité et modestie comprendre
que notre mission est sans doute d'éviter que notre monde ne se défasse ».*

Camus

J'adresse mes remerciements et exprime toute ma reconnaissance :

A mon directeur de thèse, le professeur Christian Hervé, directeur du Laboratoire d'Ethique Médicale et de Santé Publique de la Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, sans qui cette thèse n'aurait été possible. Il a su me proposer, il y a cinq ans, ce thème de recherche qui m'a passionné et depuis il m'a guidé et soutenu dans la réalisation de ce travail.

Au Docteur Grégoire Moutel, assistant du Laboratoire d'Ethique Médicale et de Santé Publique de la Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades pour sa très grande disponibilité, ses encouragements, ses conseils méthodologiques, son aide précieuse dans la rédaction des articles et son amitié.

A Monsieur Pierre Tambourin, Directeur du GENOPOLE qui a permis que la convention entre le Laboratoire d'Ethique Médicale et de Santé Publique et le GENOPOLE d'Evry se réalise. Grâce à cette convention, mon travail a pu se poursuivre et s'enrichir de la proximité d'un réseau de recherche publique et privée.

A Mme Hélène Pollard, responsable GENOPOLE-Recherche, interlocutrice privilégiée au sein du GENOPOLE pour son aide dans la gestion de mes projets de recherche.

Aux personnes avec qui j'ai tout particulièrement travaillé sur le site du GENOPOLE : Nadège Le Roux (Responsable bioéthique et affaires réglementaires d'UroGène), Anne Laure Morin (Mission Bioéthique de l'AFM) et Jeanne-Hélène di Donato (Responsable département banques et collecte de Généthon).

Aux nombreux étudiants dont j'ai suivi les travaux qui de près ou de loin m'ont servi dans ma réflexion et l'avancée de ce travail : Catherine de Beaumont, Brice Berdougou, Emilie Boulioung, Muriel Bouquier, Julie Boussuge, Emilie Coulong, Pascale Marion, Christian Pashotan.

A toute l'équipe du laboratoire et tout particulièrement pour leur présence et leur précieuse aide : Ingrid Cailles, Nathalie Duchange, Isabelle Fauriel, Typhaine Canarelli...

A Ingrid Cailles, Nathalie Ledoux et Nadège Le Roux pour la participation à la relecture de ce travail.

A Madame le professeur Carmen Rauch, Hôpital des Enfants de la Timone à Marseille, qui a accepté d'être mon rapporteur malgré l'éloignement géographique. Je la remercie de participer ainsi au rapprochement entre l'équipe de recherche du Ministre Jean-François Mattei et celle du professeur Christian Hervé.

A Madame le professeur Florence Bellivier, enseignant le droit à Paris XIII, qui a accepté avec une grande ouverture d'esprit d'être rapporteur de cette thèse de science. Loin d'un travail de recherche en droit, ce travail s'inscrit dans une toute autre démarche d'analyse des pratiques sur le terrain : je lui suis reconnaissante d'avoir eu la curiosité de s'y intéresser.

A Madame le professeur Catherine Leport, directeur du laboratoire de recherche en Pathologie Infectieuse, Faculté X. Bichat pour son professionnalisme dans la recherche des solutions éthiques les plus acceptables au sein du projet de création de la banque APROCO. Je la remercie sincèrement, outre de sa disponibilité, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame le professeur Frédérique Dreyfuss-Netter, enseignant le droit à l'Université René Descartes dont la participation à mon jury de thèse témoigne de l'importance qu'elle accorde à l'interdisciplinarité et de l'intérêt qu'elle porte aux travaux du Laboratoire d'Ethique Médicale et de Santé Publique.

A Monsieur le professeur Gérard Orth, directeur du laboratoire des Papillomavirus à l'Institut Pasteur et membre du CCNE, pour la rigueur scientifique qu'il a su me transmettre au cours de mon DEA de virologie dans son laboratoire. Nos chemins se sont croisés à nouveau sur le plan de la bioéthique et je le remercie d'avoir accepté d'être un de mes examinateurs de thèse sur un travail qu'il connaît tout particulièrement faisant partie de la section de réflexion sur les biothèques au sein du CCNE.

A Monsieur le Docteur Olivier Cohen, qui a accepté malgré un emploi du temps chargé et un éloignement géographique d'être examinateur de ma thèse. Au cours de notre collaboration à la rédaction de la charte de fonctionnement de la plate forme HC, j'ai été particulièrement sensible à son souci de travailler en respectant des règles éthiques des plus rigoureuses.

TABLES DES MATIERES

1	
Tables des matières.....	5
Références bibliographiques (Par ordre d'apparition dans le texte)	7
Références bibliographiques (Par type de source et ordre d'apparition dans le texte)	
.....	13
Liste de sigles	19
Premiere Partie : Analyse de la pratique et principes éthiques et juridiques encadrant la	
génétique humaine	20
I. Développement de la génétique humaine : une nécessité de collecter, stocker, analyser du	
matériel biologique humain et des données cliniques, médicales et biologiques sur la	
personne	20
I.A. Particularité des recherches en génétique	20
I.B. Matériel biologique utilisé et fichiers associés : la constitution de biothèque	27
I.C. Etat des lieux de l'activité de stockage de matériel biologique	39
II. Bénéfices et risques liés aux recherches en génétique humaine	51
II.A. Bénéfices potentiels obtenus grâce aux tests génétiques.....	51
II.B. Limitations des tests génétiques	52
II.C. Risques des tests génétiques	52
III. Recommandations et réglementations nationales et internationales.....	59
III.A. Réflexion éthique sur le statut matériel biologique humain	60
III.B. Respect de la personne et de sa dignité	65
III.C. Loi française et encadrement de la pratique : des tests génétiques à la conservation	
d'échantillons biologiques	69
IV. Questions posées par la confrontation de la théorie et de la pratique	86
IV.A. Résumé des grandes questions entourant la pratique des biothèques	86
IV.B. Le contenu des consentements :.....	87
IV.C. Présentation de la suite du travail :	89
Deuxième Partie: Evaluation éthique des pratiques à travers trois approches	
méthodologiques.....	90
I. Analyse des pratiques sur le terrain : évaluation des problématiques éthiques rencontrées	
par les professionnels	90
I.A. Problématique	90
I.B. Méthodologie	91
I.C. Résultats.....	93

I.D. Discussion.....	102
II. Analyse par questionnaires de l’avis des populations concernées par le stockage et l’utilisation d’échantillons biologiques humains à des fins d’analyses génétiques	108
II.A. Problématique.....	108
II.B. Méthodologie	114
II.C. Résultats.....	118
II.D. Discussion.....	140
II.E. Conclusion	145
III. Evaluation de la prise en compte de ces pratiques par les acteurs du respect de la protection des personnes, les CCPPRB	147
III.A. Problématique et positionnement de l’étude	147
III.B. Méthodologie.....	151
III.C. Résultats	152
III.D. Discussion :	157
Troisième Partie : Propositions de règles de bonnes pratiques pour la constitution et l’utilisation des biothèques.....	162
I. Introduction.....	162
II. La nécessité d’une évaluation éthique par un comité d’éthique de la recherche	162
III. La nécessité d’un suivi de la pratique d’utilisation et de stockage d’échantillons biologiques.....	166
III.A. Déclaration des biothèques	166
III.B. Autorisation des banques	168
III.C. Mise en place de règles de bonnes pratiques :	173
IV. Contenu du consentement	184
IV.A. Justification du besoin d’un consentement dans la pratique de la recherche	185
IV.B. Différentes options au sein d’un consentement	185
IV.C. Possibilité de ne pas réaliser de consentement	187
IV.D. Eléments de proposition pour une grille-type d’un consentement	187
V. Conclusion.....	192
V.A. Pratiques pouvant mettre en jeu l’autonomie, l’intégrité et la dignité de l’être humain.....	192
V.B. Questions soulevées par cette évaluation et propositions de changement.	194
V.C. Perspective.....	196
Annexes.....	197
Articles publiés sur le sujet	207

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(Par ordre d'apparition dans le texte)

1. ISSA, A.M., *Ethical consideration in clinical pharmacogenomics research*. Trends in Pharmacological. Science, (2000), 21(7): p. 247-9.
2. France, Décret n°2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. Journal Officiel, (2000), 27 Juin 2000: p. 9652.
3. OCDE, *Tests génétiques : les enjeux du nouveau millénaire*. Science et Innovation, (2000), France, 84p.
4. Muller, F., *Marqueurs sériques et diagnostic prénatal de la trisomie 21*. Médecine Sciences, (2000), 16: p. 373-7.
5. Maillard, C., *Pourquoi dépister la mucoviscidose à la naissance ?* Le concours médical, (2001), 123(03): p. 143-5.
6. AP-HP, *Les tests génétiques : grandeur et servitude*. La Lettre de l'Espace Ethique, Vol. Hors série N°2, (2000), Paris.
7. Feingold, J., *[Genetic prediction in medicine]*. Gynecol Obstet Fertil, (2000), 28(5): p. 391-5.
8. NBAC, National Bioethics Advisory Commission : *Report on research involving human biological materials : ethical issues and policy guidance*, (1999), <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>.
9. OCDE, *Biological Resource Centres: Underpinning the Future of Life Sciences and Biotechnology*. Science and Technique, (2001), France: OCDE, 68p. <http://oecdpublications.gfi-nb.com/cgi-bin/OECDBookShop.storefront/EN/product/932001041P1>.
10. Hirtzlin, I., Préaubert, N., and Charru, A., *Analyse de l'activité et du coût des collections de matériel biologique*. Journal d'économie médicale, (1999), 17(N°1): p. 3-16.
11. Charru, A. and Janiaud, P., *Cahier des charges pour les banques d'ADN, de cellules et de tissus à usage de recherche et de diagnostic*. Rapport au comité de coordination AP-HP/INSERM, (1996).
12. CEE, Recommandations N°R(97)5 relative à la protection des données médicales du 13 février 1997, (1997), <http://cm.coe.int/ta/rec/1997/97r5.html>.
13. ASHG, American society of human genetics report. *Statement on informed consent for genetic research*. The American Society of Human Genetics. Am J Hum Genet, (1996), 59(2): p. 471-4.
14. ESHG, EUROGAPPP PROJECT 1999 - 2000, *Data storage and DNA banking : quality issues, confidentiality, informed consent, ownership, return of benefits : a professional perspective*, (2000), 34p.

15. CRDP, *Le projet Cartagène : l'encadrement juridique et éthique : document de discussion*. Université de Montréal, Centre de recherche en droit public, (2001), 55p.
16. Eiseman, E. and Haga, S.B., *Handbook of Human Tissue Sources: A National Resource of Human Tissue Samples*. RAND ed., (1999), <http://www.rand.org/publications/MR/MR954/>.
17. Audy, S., *Les banques de données et de matériel biologique à des fins de recherches : enjeux éthiques et recommandations*, (2000), <http://www.bleus.umontreal.ca/ethique.html>.
18. de Montgolfier, S., Moutel, G., and Herve, C., [*Development of bioethics. Analysis of practices in 20 hospital departments*]. *Presse Med.*, (2000), 29(32): p. 1752-8.
19. Mitchell, P., *UK launches ambitious tissue/data bank project*. *Nat Biotechnol.*, (2002), 20(6): p. 529.
20. Hansson, M.G., *The Use of Human Biobanks : Ethical, Social, Economical and Legal Aspects*. Uppsala University, (2001).
21. Gulcher, J.R., et al., *Protection of privacy by third-party encryption in genetic research in Iceland*. *Eur J Hum Genet.*, (2000), 8(10): p. 739-42.
22. Gulcher, J.R. and Stefansson, K., *The Icelandic Healthcare Database and informed consent*. *N Engl J Med.*, (2000), 342(24): p. 1827-30.
23. Nilsson, A. and Rose, J., *Genetic disease. Sweden takes steps to protect tissue banks*. *Science.*, (1999), 286(5441): p. 894.
24. Butler, D., *Tensions grow over access to DNA bank*. *Nature.*, (1998), 391(6669): p. 727.
25. SACGT, *Secretary's Advisory Committee on genetic testing : A public consultation on oversight of genetic tests*. SACGT - NIH, (2000), <http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt.htm>.
26. Annas, G.J., *Privacy rules for DNA databanks. Protecting coded 'future diaries'*. *J.A.M.A.*, (1993), 270(19): p. 2346-50.
27. Lippman-Hand, A. and Fraser, F.C., *Genetic counseling: provision and reception of information*. *Am J Med Genet.*, (1979), 3(2): p. 113-27.
28. Lynch, H.T., et al., *A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results*. *Cancer.*, (1997), 79(11): p. 2219-28.
29. Austin, M.A., *Ethical Issues in Human Genome Epidemiology : a case study based on the japanese american family study in Seattle, Washington*. *Am J Epidemiol.*, (2002), 155: p. 585-92.
30. Reilly, P.R., *Rethinking risks to human subjects in genetic research*. *Am J Hum Genet.*, (1998), 63(3): p. 682-5.
31. Delmas-Marty, M., *Un nouvel usage des droits de l'homme, in Ethique médicale et droits de l'homme*. *Actes Sud.* (1988), Paris, p. 313-23.
32. UNESCO, *Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l'homme*. (1997), www.unesco.org/human_rights/hrbc.htm.
33. Delmas-Marty, M., *Trois Défis pour un droit mondial*. *Essais*, ed. Seuil, (1998), Paris.

34. France, Rapport du Sénat N°262 de Serusclat - Les sciences de la vie et les droits de l'homme : bouleversement sans contrôle ou législation à la française; statut du corps humain au fascicule 6. Sénat, (1992).
35. Knoppers, B.M., et al., *Control of DNA samples and information*. Genomics, (1998), 50(3): p. 385-401.
36. Knoppers, B.M., *Status, sale and patenting of human genetic material: an international survey*. Nat Genet, (1999), 22(1): p. 23-6.
37. HUGO, *International Ethics committee statement on DNA Sampling : control and access*. Genome Digest 8, (1999), 6(2).
38. WHO, World Health Organization : *Proposed International Guidelines on ethical issues in medical genetics and genetics services*, (1998).
39. Laflamme, M., *La qualification juridique de l'acte de mise en banque d'ADN*. Yvon Blais ed., (1999), Paris.
40. Morin, A.L., *Consentement et recherche génétique : le cas des collections d'ADN*. Droit et économie, (2001), 89: p. 40-57.
41. Knoppers, B.M. and Hirtle, M., *Banking of Human materials property rights and ownership issues : emerging trends in the literature and international policy positions (part I)*. Law and the human genome review, (1996), 5: p. 87-107.
42. France, Loi N°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. Journal Officiel, 30 juillet 1994: p. 11056-9.
43. ASHG, American society of human genetics report. *DNA banking and DNA analysis : point to consider*. Am J Hum Genet, (1988), 8: p. 781-83.
44. Le Bris, S., *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, (1997), 8: p. 111-7.
45. Annas, L.H., Glantz, and R. P.A., *The genetic privacy act and commentary*. (1995), www.ornl.gov/hgmis/resource/privacy/privacy1.html
46. Galloux, J., *L'utilisation des matériels biologiques humains : vers un droit de destination ?* Recueil Dalloz, (1999), (Chronique): p. 13.
47. CEE, Directive N°98/44/CE du parlement européen et du conseil du 6 Juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques. Journal Officiel, (1998), L213: p. 13-21.
48. Fagot-Largeault, A., *Consentement éclairé et recherche clinique*, ed. Médecine Sciences, (1994), Flammarion, Paris.
49. Habermas, J., *De l'éthique de la discussion*, ed. Le Cerf, (1992), Paris.
50. Wolf, M., Gaillard, M., and Herve, C., *[Informed consent: what is the question? Correlation between practice and theory]*. Presse Med., (1997), 26(40): p. 7-10.
51. HUGO, *Statement on the principled conduct of genetic research*, (1996), <http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm>.

52. WMA, *Déclaration d'Helsinki : Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains*, (2000), http://www.wma.net/f/policy/17-c_f.html.
53. Thouvenin, D., *Comment construire un droit de la bioéthique*. ALD, (1995), 150p.
54. France, Loi N°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. Journal Officiel, 30 juillet 1994: p. 11060-68.
55. France, Arrêté du 11 décembre 2000 fixant la liste des analyses de biologie médicale ayant pour objet de détecter les anomalies génétiques impliquées dans l'apparition éventuelle de la maladie recherchée pour les personnes asymptomatiques. Journal Officiel, 16 Décembre 2000: p. 20028.
56. Gaumont-Prat, H., *Tests génétiques et emploi : proposition à l'occasion de la révision des lois de bioéthiques*. Med & Droit, (1999), 42: p. 26-91.
57. France, Loi N°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal Officiel, (2002), 5 Mars 2002: p. 4118.
58. Lebeer, G., et al., *Contributions à l'analyse des positions syndicales et patronales à l'égard des tests génétiques à l'embauche*. Médecine du travail et érgonomie, (1997), 34(N°1): p. 21-7.
59. France, Projet de loi adopté par l'Assemblée Nationale relatif à la bioéthique le 22 Janvier 2002 Texte adopté n° 763, (2002), <http://www.assemblee-nationale.fr/ta/ta0763.asp>.
60. Knoppers, B.M. and C.M. Laberge, *Research and stored tissues. Persons as sources, samples as persons?* J.A.M.A., (1995), 274(22): p. 1806-7.
61. France, Loi N°98-535 du 1er Juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Journal Officiel, 2 juillet 1998: p. 10056.
62. France, Loi N°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire. Journal Officiel, 29 mai 1996: p. 7912-5.
63. France, Loi N°88-1138 du 20 décembre 1988 relatif à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (dite "Loi Huriot) modifiée par la loi N°94-630 du 25 juillet 1994. Journal Officiel, 26 juillet 1994: p. 10747-49.
64. France, Loi N°94-548 du 1 juillet 1994 relative aux traitements des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n°7817 du 6 jan. 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés. Journal Officiel, 2 juillet 1994: p. 9559-60.
65. France, Projet de loi relatif à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractères personnels et modifiant la loi n°78-17 du 6 Janvier 1978. (2002).
66. McEwen, J.E. and Reilly, P.R., *Setting Standards for DNA Banks : toward a model code of conduct*. Microb. Comp. Genomics, (1996), 56: p. 1477-86.
67. Weir, R.F. and Horton, J.R., *DNA banking and informed consent -- part 1*. Irb, (1995), 17(4): p. 1-4.
68. Weir, R.F. and Horton, J.R., *DNA banking and informed consent -- part 2*. Irb, (1995), 17(5-6): p. 1-8.

69. McEwen, J.E. and Reilly, P.R., *A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking*. Am J Hum Genet, (1995), 56(6): p. 1477-86.
70. Moutel, G., et al., [*Management of DNA banks: ethical concerns*]. Presse Med., (1999), 28(3): p. 135-9.
71. Moutel, G., Le Roux, N., and Herve, C., *Analysis of a survey of 36 French research committees on intracytoplasmic sperm injection*. Lancet, (1998), 351(9109): p. 1121-3.
72. Hannig, V.L., Clayton, E.W., and Edwards, K.M., *Whose DNA is it anyway? Relationships between families and researchers*. Am J Med Genet, (1993), 47(2): p. 257-60.
73. Clayton, E.W., et al., *Informed consent for genetic research on stored tissue samples*. J.A.M.A., (1995), 274(22): p. 1786-92.
74. Lyttle, J., *Is informed consent possible in the rapidly evolving world of DNA sampling?* C.M.A.J., (1997), 156(2): p. 257-8.
75. Elias, S. and Annas, G.J., *Generic consent for genetic screening*. N Engl J Med, (1994), 330(22): p. 1611-3.
76. Beskow, L.M., et al., *Informed consent for population-based research involving genetics*. J.A.M.A., (2001), 286(18): p. 2315-21.
77. Deschenes, M., et al., *Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'?* Clin Genet, (2001), 59(4): p. 221-39.
78. Wang, S.S., et al., *Public Attitudes regarding the Donation and Storage of Blood Specimens for Genetic Research*. Community Genet, (2001), 4(1): p. 18-26.
79. INRA and E.C.O.S.A., *Eurobaromètre 52.1 : Les Européens et la biotechnologie*. Direction générale de l'éducation et de la culture "centre pour le citoyen", (2000).
80. Moutel, G., et al., *Bio-libraries and DNA storage: assessment of patient perception of information*. Med Law, (2001), 20(2): p. 193-204.
81. CCNE, Avis N°45 *sur les questions éthiques posées par la transmission de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale*. Comité Consultatif National d'Ethique, (1995), <http://www.ccne.fr>.
82. Knoppers, B.M., *Population genetics and benefit sharing*. Community Genet, (2001), 3(4): p. 212-4.
83. Knoppers, B.M., *Of Population, Genetics and Banks*. Genetics Law Monitor, (2001), p. 3-6.
84. Louisot, P., *Rapport sur la protection intellectuelle des résultats de recherche sur le génome humain et les banques de cellules et de données sur l'ADN*. Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche, (1994), p. 9692-5.
85. CCNE, Avis N°60 - *Réexamen des lois de bioéthiques : Problèmes éthiques posés par la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques en génétique humaine*. Section technique du CCNE 13/05/94. Comité Consultatif National d'Ethique, (1998), <http://www.ccne.fr>.
86. France, *Rapport du Sénat N°267 de C. Huriet sur le fonctionnement des CCPPRB*. Sénat, (2001), www.senat.fr/rap/r00-267_mono.html.

87. CEE, Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, Official Journal, (1995), L 281: p. 31 - 50.
88. Merz, J., D. Leonard, and Miller, E., *IRB review and consent in human tissue research*. Science, (1999), 283: p. 1647-8.
89. WHO, *Genetic database : Accessing the benefits and the impact on human and patients rights*. WHO 's european Partnership on patients' rights and citizens'empowerment, (2001): p. 24.
90. Gaudet, D., et al., *Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomic research*. Clin Genet, (1999), 55: p. 259-64.
91. MRC, *Human Tissue and biological samples for use in research*. Medical Researc Center, (2001): p. 34, www.mrc.ac.uk.
92. France, Rapport n° 1407 de A. Claeys et de C. Huriet, sénateur portant sur l'application de la loi n°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. Assemblée Nationale, (1999), <http://www.assemblee-nationale.fr/rap-oechst/bioethique/r1407-01.pdf>.
93. Reilly, P.R., M.F. Boshar, and S.H. Holtzman, *Ethical issues in genetic research: disclosure and informed consent*. Nat Genet, (1997), 15(1): p. 16-20.
94. Annas, G.J., *Reforming informed consent to genetic research*. J.A.M.A., (2001), 286(18): p. 2326-8.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(Par type de source et ordre d'apparition dans le texte)

Articles

1. ISSA, A.M., *Ethical consideration in clinical pharmacogenomics research*. Trends in Pharmacological. Science, (2000), 21(7): p. 247-9.
4. Muller, F., *Marqueurs sériques et diagnostic prénatal de la trisomie 21*. Médecine Sciences, (2000), 16: p. 373-7.
5. Maillard, C., *Pourquoi dépister la mucoviscidose à la naissance ?* Le concours médical, (2001), 123(03): p. 143-5.
6. AP-HP, *Les tests génétiques : grandeur et servitude*. La Lettre de l'Espace Ethique, Vol. Hors série N°2, (2000), Paris.
7. Feingold, J., *[Genetic prediction in medicine]*. Gynecol Obstet Fertil, (2000), 28(5): p. 391-5.
10. Hirtzlin, I., Préaubert, N., and Charru, A., *Analyse de l'activité et du coût des collections de matériel biologique*. Journal d'économie médicale, (1999), 17(N°1): p. 3-16.
18. de Montgolfier, S., Moutel, G., and Herve, C., *[Development of bioethics. Analysis of practices in 20 hospital departments]*. Presse Med., (2000), 29(32): p. 1752-8.
19. Mitchell, P., *UK launches ambitious tissue/data bank project*. Nat Biotechnol, (2002), 20(6): p. 529.
21. Gulcher, J.R., et al., *Protection of privacy by third-party encryption in genetic research in Iceland*. Eur J Hum Genet, (2000), 8(10): p. 739-42.
22. Gulcher, J.R. and Stefansson, K., *The Icelandic Healthcare Database and informed consent*. N Engl J Med, (2000), 342(24): p. 1827-30.
23. Nilsson, A. and Rose, J., *Genetic disease. Sweden takes steps to protect tissue banks*. Science, (1999), 286(5441): p. 894.
24. Butler, D., *Tensions grow over access to DNA bank*. Nature, (1998), 391(6669): p. 727.
26. Annas, G.J., *Privacy rules for DNA databanks. Protecting coded 'future diaries'*. J.A.M.A., (1993), 270(19): p. 2346-50.
27. Lippman-Hand, A. and Fraser, F.C., *Genetic counseling: provision and reception of information*. Am J Med Genet, (1979), 3(2): p. 113-27.
28. Lynch, H.T., et al., *A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results*. Cancer, (1997), 79(11): p. 2219-28.
29. Austin, M.A., *Ethical Issues in Human Genome Epidemiology : a case study based on the japanese american family study in Seattle, Washington*. Am J Epidemiol, (2002), 155: p. 585-92.
30. Reilly, P.R., *Rethinking risks to human subjects in genetic research*. Am J Hum Genet, (1998), 63(3): p. 682-5.

35. Knoppers, B.M., et al., *Control of DNA samples and information*. Genomics, (1998), 50(3): p. 385-401.
36. Knoppers, B.M., *Status, sale and patenting of human genetic material: an international survey*. Nat Genet, (1999), 22(1): p. 23-6.
40. Morin, A.L., *Consentement et recherche génétique : le cas des collections d'ADN*. Droit et économie, (2001), 89: p. 40-57.
41. Knoppers, B.M. and Hirtle, M., *Banking of Human materials property rights and ownership issues : emerging trends in the literature and international policy positions (part I)*. Law and the human genome review, (1996), 5: p. 87-107.
43. ASHG, American society of human genetics report. *DNA banking and DNA analysis : point to consider*. Am J Hum Genet, (1988), 8: p. 781-83.
44. Le Bris, S., *Esquisse d'une courtepoincte internationale d'ADN : compte rendu de la première conférence internationale sur l'échantillonnage et la mise en banque d'ADN*. Journal International de Bioéthique, (1997), 8: p. 111-7.
46. Galloux, J., *L'utilisation des matériels biologiques humains : vers un droit de destination ?* Recueil Dalloz, (1999), (Chronique): p. 13.
50. Wolf, M., Gaillard, M., and Herve, C., [*Informed consent: what is the question? Correlation between practice and theory*]. Presse Med., (1997), 26(40): p. 7-10.
56. Gaumont-Prat, H., *Tests génétiques et emploi : proposition à l'occasion de la révision des lois de bioéthiques*. Med & Droit, (1999), 42: p. 26-91.
58. Lebeer, G., et al., *Contributions à l'analyse des positions syndicales et patronales à l'égard des tests génétiques à l'embauche*. Médecine du travail et érgonomie, (1997), 34(N°1): p. 21-7.
60. Knoppers, B.M. and C.M. Laberge, *Research and stored tissues. Persons as sources, samples as persons?* J.A.M.A., (1995), 274(22): p. 1806-7.
66. McEwen, J.E. and Reilly, P.R., *Setting Standards for DNA Banks : toward a model code of conduct*. Microb. Comp. Genomics, (1996), 56: p. 1477-86.
67. Weir, R.F. and Horton, J.R., *DNA banking and informed consent -- part 1*. Irb, (1995), 17(4): p. 1-4.
68. Weir, R.F. and Horton, J.R., *DNA banking and informed consent -- part 2*. Irb, (1995), 17(5-6): p. 1-8.
69. McEwen, J.E. and Reilly, P.R., *A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking*. Am J Hum Genet, (1995), 56(6): p. 1477-86.
70. Moutel, G., et al., [*Management of DNA banks: ethical concerns*]. Presse Med., (1999), 28(3): p. 135-9.
71. Moutel, G., Le Roux, N., and Herve, C., *Analysis of a survey of 36 French research committees on intracytoplasmic sperm injection*. Lancet, (1998), 351(9109): p. 1121-3.
72. Hannig, V.L., Clayton, E.W., and Edwards, K.M., *Whose DNA is it anyway? Relationships between families and researchers*. Am J Med Genet, (1993), 47(2): p. 257-60.

73. Clayton, E.W., et al., *Informed consent for genetic research on stored tissue samples*. J.A.M.A., (1995), 274(22): p. 1786-92.
74. Lyttle, J., *Is informed consent possible in the rapidly evolving world of DNA sampling?* C.M.A.J., (1997), 156(2): p. 257-8.
75. Elias, S. and Annas, G.J., *Generic consent for genetic screening*. N Engl J Med, (1994), 330(22): p. 1611-3.
76. Beskow, L.M., et al., *Informed consent for population-based research involving genetics*. J.A.M.A., (2001), 286(18): p. 2315-21.
77. Deschenes, M., et al., *Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'?* Clin Genet, (2001), 59(4): p. 221-39.
78. Wang, S.S., et al., *Public Attitudes regarding the Donation and Storage of Blood Specimens for Genetic Research*. Community Genet, (2001), 4(1): p. 18-26.
80. Moutel, G., et al., *Bio-libraries and DNA storage: assessment of patient perception of information*. Med Law, (2001), 20(2): p. 193-204.
82. Knoppers, B.M., *Population genetics and benefit sharing*. Community Genet, (2001), 3(4): p. 212-4.
83. Knoppers, B.M., *Of Population, Genetics and Banks*. Genetics Law Monitor, (2001), p. 3-6.
88. Merz, J., D. Leonard, and Miller, E., *IRB review and consent in human tissue research*. Science, (1999), 283: p. 1647-8.
90. Gaudet, D., et al., *Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomic research*. Clin Genet, (1999), 55: p. 259-64.
93. Reilly, P.R., M.F. Boshar, and S.H. Holtzman, *Ethical issues in genetic research: disclosure and informed consent*. Nat Genet, (1997), 15(1): p. 16-20.
94. Annas, G.J., *Reforming informed consent to genetic research*. J.A.M.A., (2001), 286(18): p. 2326-8.

Références juridiques

2. France, Décret n°2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. Journal Officiel, (2000), 27 Juin 2000: p. 9652.
12. CEE, Recommandations N°R(97)5 relative à la protection des données médicales du 13 février 1997, (1997), <http://cm.coe.int/ta/rec/1997/97r5.html>.
34. France, Rapport du Sénat N°262 de Serusclat - Les sciences de la vie et les droits de l'homme : bouleversement sans contrôle ou législation à la française; statut du corps humain au fascicule 6. Sénat, (1992).
42. France, Loi N°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. Journal Officiel, 30 juillet 1994: p. 11056-9.

47. CEE, Directive N°98/44/CE du parlement européen et du conseil du 6 Juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques. Journal Officiel, (1998), L213: p. 13-21.
54. France, Loi N°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. Journal Officiel, 30 juillet 1994: p. 11060-68.
55. France, Arrêté du 11 décembre 2000 fixant la liste des analyses de biologie médicale ayant pour objet de détecter les anomalies génétiques impliquées dans l'apparition éventuelle de la maladie recherchée pour les personnes asymptomatiques. Journal Officiel, 16 Décembre 2000: p. 20028.
57. France, Loi N°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal Officiel, (2002), 5 Mars 2002: p. 4118.59. France, Projet de loi adopté par l'Assemblée Nationale relatif à la bioéthique le 22 Janvier 2002 Texte adopté n° 763, (2002), <http://www.assemblee-nationale.fr/ta/ta0763.asp>.
61. France, Loi N°98-535 du 1er Juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Journal Officiel, 2 juillet 1998: p. 10056.
62. France, Loi N°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire. Journal Officiel, 29 mai 1996: p. 7912-5.
63. France, Loi N°88-1138 du 20 décembre 1988 relatif à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (dite "Loi Huriot) modifiée par la loi N°94-630 du 25 juillet 1994. Journal Officiel, 26 juillet 1994: p. 10747-49.
64. France, Loi N°94-548 du 1 juillet 1994 relative aux traitements des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n°7817 du 6 jan. 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés. Journal Officiel, 2 juillet 1994: p. 9559-60.
65. France, Projet de loi relatif à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractères personnels et modifiant la loi n°78-17 du 6 Janvier 1978. (2002).
87. CEE, Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, Official Journal, (1995), L 281: p. 31 - 50.

Rapports et ouvrages

3. OCDE, *Tests génétiques : les enjeux du nouveau millénaire*. Science et Innovation, (2000), France, 84p.
8. NBAC, National Bioethics Advisory Commission : *Report on research involving human biological materials : ethical issues and policy guidance*, (1999), <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>.
9. OCDE, *Biological Resource Centres: Underpinning the Future of Life Sciences and Biotechnology*. Science and Technique, (2001), France: OCDE, 68p. <http://oecdpublications.gfi-nb.com/cgi-bin/OECDBookShop.storefront/EN/product/932001041P1>.

11. Charru, A. and Janiaud, P., *Cahier des charges pour les banques d'ADN, de cellules et de tissus à usage de recherche et de diagnostic*. Rapport au comité de coordination AP-HP/INSERM, (1996).
13. ASHG, American society of human genetics report. *Statement on informed consent for genetic research*. The American Society of Human Genetics. Am J Hum Genet, (1996), 59(2): p. 471-4.
14. ESHG, EUROGAPPP PROJECT 1999 - 2000, *Data storage and DNA banking : quality issues, confidentiality, informed consent, ownership, return of benefits : a professional perspective*, (2000), 34p.
15. CRDP, *Le projet Cartagène : l'encadrement juridique et éthique : document de discussion*. Université de Montréal, Centre de recherche en droit public, (2001), 55p.
16. Eiseman, E. and Haga, S.B., *Handbook of Human Tissue Sources: A National Resource of Human Tissue Samples*. RAND ed., (1999), <http://www.rand.org/publications/MR/MR954/>.
17. Audy, S., *Les banques de données et de matériel biologique à des fins de recherches : enjeux éthiques et recommandations*, (2000), <http://www.bleus.umontreal.ca/ethique.html>.
20. Hansson, M.G., *The Use of Human Biobanks : Ethical, Social, Economical and Legal Aspects*. Uppsala University, (2001).
25. SACGT, *Secretary's Advisory Committee on genetic testing : A public consultation on oversight of genetic tests*. SACGT - NIH, (2000), <http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt.htm>.
31. Delmas-Marty, M., *Un nouvel usage des droits de l'homme*, in *Ethique médicale et droits de l'homme*. Actes Sud. (1988), Paris, p. 313-23.
32. UNESCO, *Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l'homme*. (1997), www.unesco.org/human_rights/hrbc.htm.
33. Delmas-Marty, M., *Trois Défis pour un droit mondial*. Essais, ed. Seuil, (1998), Paris.
37. HUGO, *International Ethics committee statement on DNA Sampling : control and access*. Genome Digest 8, (1999), 6(2).
38. WHO, World Health Organization : *Proposed International Guidelines on ethical issues in medical genetics and genetics services*, (1998).
39. Laflamme, M., *La qualification juridique de l'acte de mise en banque d'ADN*. Yvon Blais ed., (1999), Paris.
45. Annas, L.H., Glantz, and R. P.A., *The genetic privacy act and commentary*. (1995), www.ornl.gov/hgmis/resource/privacy/privacy1.html
48. Fagot-Largeault, A., *Consentement éclairé et recherche clinique*, ed. Médecine Sciences, (1994), Flammarion, Paris.
49. Habermas, J., *De l'éthique de la discussion*, ed. Le Cerf, (1992), Paris.
51. HUGO, *Statement on the principled conduct of genetic research*, (1996), <http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm>.
52. WMA, *Déclaration d'Helsinki : Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains*, (2000), http://www.wma.net/f/policy/17-c_f.html.

53. Thouvenin, D., *Comment construire un droit de la bioéthique*. ALD, (1995), 150p.
79. INRA and E.C.O.S.A., *Eurobaromètre 52.1 : Les Européens et la biotechnologie*. Direction générale de l'éducation et de la culture "centre pour le citoyen", (2000).
81. CCNE, Avis N°45 *sur les questions éthiques posées par la transmission de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale*. Comité Consultatif National d'Ethique, (1995), <http://www.ccne.fr>.
84. Louisot, P., *Rapport sur la protection intellectuelle des résultats de recherche sur le génome humain et les banques de cellules et de données sur l'ADN*. Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche, (1994), p. 9692-5.
85. CCNE, Avis N°60 - *Réexamen des lois de bioéthiques : Problèmes éthiques posés par la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques en génétique humaine*. Section technique du CCNE 13/05/94. Comité Consultatif National d'Ethique, (1998), <http://www.ccne.fr>.
86. France, Rapport du Sénat N°267 de C. Huriet sur le fonctionnement des CCPPRB. Sénat, (2001), www.senat.fr/rap/r00-267_mono.html.
89. WHO, *Genetic database : Accessing the benefits and the impact on human and patients rights*. WHO 's european Partnership on patients' rights and citizens'empowerment, (2001): p. 24.
91. MRC, *Human Tissue and biological samples for use in research*. Medical Researc Center, (2001): p. 34, www.mrc.ac.uk.
92. France, Rapport n° 1407 de A. Claeys et de C. Huriet, sénateur portant sur l'application de la loi n°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. Assemblée Nationale, (1999), <http://www.assemblee-nationale.fr/rap-ocst/bioethique/r1407-01.pdf>.

LISTE DE SIGLES

ADN : acide désoxyribonucléique

AFM : Association Française contre les Myopathies

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANRS : Association Nationale de Recherche contre le Sida

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

CCNE : Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales

CCTIM : Comité Consultatif sur le traitement de l’information en matière de recherche dans le domaine médical

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CEL : Comité d’éthique locaux

CEPH : Centre d’étude du polymorphisme humain

CER : Comité d’éthique de la recherche

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CIOMS : Council for international organization of medical sciences

CNMBR : Commission nationale de la reproduction et de la biologie de la reproduction

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CRB : Centre de Ressources Biologiques

CSP : Code de la santé publique

DGS : Direction Générale de la Santé

EFG : Etablissement Français des Greffes

HUGO : Human Genome Organization

ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection

IIREB : Institut international de recherche en éthique biomédicale

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

IRB : Institutional Review Board

NBAC : National Bioethic Advisory Commission

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

OGM : Organisme génétiquement modifié

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPRR : Office for protection of research risks

RMGA : Réseau de médecine génétique appliqué du Fonds de la recherche en santé du Québec.

PREMIERE PARTIE : ANALYSE DE LA PRATIQUE ET PRINCIPES ETHIQUES ET JURIDIQUES ENCADRANT LA GENETIQUE HUMAINE

I. Développement de la génétique humaine : une nécessité de collecter, stocker, analyser du matériel biologique humain et des données cliniques, médicales et biologiques sur la personne

I.A. Particularité des recherches en génétique

I.A.1. Quelques rappels sur les bases de la génétique humaine :

La molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) est présente dans toutes les cellules nucléées de notre organisme. L'ADN est organisé en 23 paires de chromosomes. Les gènes, segments d'ADN, sont les supports de l'information codant les protéines actrices du fonctionnement des cellules et de l'organisme. L'instruction génétique est codée à l'aide de 4 molécules constituant l'ADN : les bases A, G, C, T. Le nombre de bases dans le génome (l'ensemble des séquences d'ADN) est estimé entre 3 et 4 milliards, ce qui équivaut chez l'homme à environ 100 000 gènes d'après des estimations plus ou moins discutées. Chaque gène est présent en double exemplaire, identique ou différent (les allèles), sur une des 23 paires de chromosomes.

S'il existe une altération dans l'ordre des bases, l'expression du gène peut être altérée (protéine produite incorrecte, trop forte ou trop faible production de la protéine...). Une erreur peut être héritée (apparaissant dans toutes les cellules de l'organisme), ou apparaître durant la vie de l'individu (apparaissant de manière sporadique dans quelques cellules de l'individu). Le décryptage du génome humain ouvre des perspectives en terme de connaissance et de compréhension de ces erreurs encore inimaginables il y a quelques années : le répertoire McKusick du National Center for Biotechnology Information évalue à 7 000 le nombre de maladies monogéniques connues¹.

¹ National Centre for Biotechnology Information : URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> visité le 19/09/02

Rappelons les quatre catégories de maladies génétiques :

- les maladies par aberrations chromosomiques qui sont dues à une anomalie du nombre ou de la structure des chromosomes. Elles se transmettent rarement mais peuvent dans certains cas être familiales quand l'un des parents est porteur d'une anomalie de structure équilibrée ;
- les maladies monogéniques qui se transmettent selon les lois de Mendel et sont des maladies héréditaires, rares et sévères. Un seul gène délétère à l'état homozygote (2 allèles touchés) ou hétérozygote (un des deux allèles touchés) est responsable de la maladie. La détection d'une mutation de ce gène signera incontestablement la déclaration à plus ou moins long terme de la maladie. La pénétrance du gène est plus ou moins complète et l'expressivité est variable selon les individus. Ce sont des maladies telles que la mucoviscidose (1/2 500 naissances), l'hémophilie, la maladie de Huntington, les myopathies et de nombreuses autres mais dont la fréquence dans la population est inférieure à 1/50 000 naissances ;
- les maladies multifactorielles pour lesquelles plusieurs gènes sont à l'origine de la maladie et pour lesquelles les facteurs environnementaux ont un rôle prépondérant dans la survenue. Il s'agit de pathologies telles que la thrombose, la spondylarthrite (des tests génétiques sont déjà effectués) ou encore le diabète, l'asthme, les maladies cardiovasculaires (les tests génétiques ne sont pas encore disponibles mais pourraient l'être prochainement). Chaque gène a théoriquement un petit effet sur la susceptibilité à la maladie. Cependant la situation est plus complexe : une même maladie (le cancer du sein ou la maladie d'Alzheimer par exemple), peut être monofactorielle dans 5 à 10% des cas, mais multifactorielle dans la majorité ; il existe également des maladies où un gène a un effet majeur (par exemple le cas de la spondylarthrite ankylosante dans lequel le gène HLA-B27 joue un rôle important) ;
- certaines maladies mitochondriales qui sont dues à l'altération de l'ADN mitochondrial. Elles sont transmises exclusivement par la mère (mitochondries transmises par l'ovule et non le spermatozoïde).

On trouve ensuite les maladies communes mais pour lesquelles une fraction des individus atteints ont une prédisposition héréditaire ; ce sont par exemple le cancer du sein (10% des cancers du sein sont héréditaires ce qui correspond à une incidence annuelle française de 2 000 cas environ) ou encore le cancer du colon.

Il est important de comprendre qu'une même maladie peut être due :

- à des mutations différentes sur un même gène ou
- à des mutations sur des gènes différents.

I.A.1. Description des recherches en génétique

La recherche en génétique est complexe et longue. La première étape consiste en la découverte d'une mutation ponctuelle, la seconde étape nécessite quant à elle d'éclaircir la relation entre la mutation et la maladie.

Ainsi tout d'abord est étudié l'échantillon d'ADN de membres de familles dans lesquelles on a constaté au cours des générations une fréquence élevée de la maladie. Les chercheurs commencent par chercher des marqueurs génétiques hérités par les individus développant la maladie et non les autres. Une fois le marqueur identifié, les chercheurs tentent d'identifier le gène, puis la mutation en jeu. Ces étapes ont, par exemple pour la maladie de Huntington, duré plus de 10 ans.

Aujourd'hui le séquençage complet du génome humain (publié le 12 février 2001) et le développement de nouvelles technologies devraient accélérer la découverte de gènes et des mutations associées à certaines maladies. Dans cette optique, une fois le séquençage complet, il faudra encore du temps pour comprendre le rôle de chaque gène dans le développement et le fonctionnement de l'organisme. A partir de là, la compréhension du rôle de chaque mutation dans le développement des maladies pourra se réaliser sachant qu'une part importante de la complexité viendra des interactions entre gènes et entre gène et environnement. Afin d'éclaircir ces interactions, il sera nécessaire de réaliser des études sur des populations : on parle alors de recherches épidémiologiques qui permettent de statuer sur la diversité de polymorphisme (variation de la séquence d'ADN en fonction des individus) existant sur certaines variabilités de séquences.

Un domaine en pleine expansion concerne la compréhension des variabilités individuelles au traitement et à la toxicité des drogues. Les raisons de ces variabilités entre individus sont basées sur des différences de pharmacocinétiques et de pharmacodynamiques qui sont influencées par le polymorphisme génétique. Bien que les termes pharmacogénomique et pharmacogénétique soient souvent utilisés l'un pour l'autre, on peut distinguer [1] :

- la pharmacogénétique qui consiste en la recherche de variations dans des gènes candidats impliqués dans le métabolisme de molécules actives ; et
- la pharmacogénomique qui serait une sous-discipline consistant en l'utilisation des nouvelles technologies en génomique et se basant sur l'étude des polymorphismes d'individus répondant différemment à certains traitements.

Afin de réaliser ces études, les entreprises pharmaceutiques prélèvent au cours des essais cliniques des données et des échantillons biologiques sur les participants et cherchent à trouver les origines génétiques des variabilités de réponses. Ces études doivent se réaliser sur de larges populations.

On voit donc comment en fonction des types de recherches, les études se réalisent à partir d'échantillons prélevés sur l'individu malade, sa famille ou sur des populations étendues.

I.A.2. A la recherche d'une définition des tests génétiques

I.A.2.a. Classification des tests génétiques

Qu'est-ce qu'un test génétique ? Il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle pour le terme "test génétique". Il s'agit, en réalité, d'une véritable confusion terminologique qui doit être éclaircie pour le bon suivi de cette étude.

Une première classification, reprise dans la loi française, distingue d'une part les tests consistant en l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne [2] de ceux d'autre part visant à l'identification d'un individu par ses empreintes génétiques. Les tests d'identification génétique des personnes ne seront pas traités ici, ils font l'objet des activités judiciaires.

Une autre classification plus fine basée, cette fois-ci, sur des critères de méthodologie scientifique différencie les tests génétiques réalisés par l'analyse directe de la molécule d'ADN de ceux effectués par l'étude des produits de la molécule d'ADN (analyses biologiques).

Tests explorant la molécule d'ADN

On peut distinguer différents types de tests génétiques :

- ceux qui identifient directement la mutation si elle est connue ou sa recherche si elle est inconnue : ces méthodes nécessitent que le gène soit parfaitement connu et localisé. Si la nature de la mutation est à rechercher, il sera nécessaire de travailler

sur plusieurs individus d'une même famille et de rechercher les différences entre individus afin d'identifier la mutation familiale considérée ;

- ceux qui analysent les marqueurs ou polymorphismes (segment d'ADN ne faisant pas obligatoirement partie du gène en cause dont héritent systématiquement les personnes porteuses de la maladie qu'on ne retrouve pas chez les membres de la famille qui en sont exempts) ;
- ceux qui analysent les aberrations chromosomiques qui sont dues à une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes. Dans quelques cas ces anomalies sont d'origine familiale quand l'un des parents est porteur d'une anomalie de structure équilibrée.

Tests explorant les produits de l'ADN

On peut inclure dans cette catégorie tous les tests ne nécessitant pas le recours à l'analyse directe de l'ADN. Il s'agit d'un ensemble très hétérogène de techniques que l'on peut définir comme ayant pour but de détecter les produits et les effets du remaniement des séquences transmissibles héréditairement qui sont prédictives d'un effet significatif sur la santé [3]. Ce sont pour la majeure partie des dosages biologiques : dosage d'enzymes, de protéines ou de marqueurs sériques. Mais cela peut aussi bien correspondre à diverses autres techniques allant jusqu'à l'imagerie médicale. Ces tests pour certains déjà anciens, qui jusqu'alors ne suscitaient pas d'interrogations particulières et dont la composante génétique ne semblait guère dérangeante, peuvent être perçus désormais comme une extension des tests génétiques proprement dits (tests par analyse directe de l'ADN).

Un exemple fondateur de ce type de test est celui de la phénylcétonurie², pathologie mentale rare. C'est en 1960 que Guthrie a mis au point un test de dépistage de cette maladie génétique. Le test est alors fondé sur l'inhibition de la croissance bactérienne, il signale un sang saturé en un acide aminé la phénylalanine. Une fois diagnostiquée, un régime alimentaire permet d'empêcher la survenue des symptômes de cette pathologie.

Un autre exemple pouvant illustrer ce propos est celui du dépistage de la trisomie 21. En effet, en dehors du diagnostic prénatal reposant sur le caryotype foetal (test de cytogénétique), d'autres techniques, reposant cette fois-ci sur des analyses des produits de l'ADN, ont été

² Paul D.B. " La trop belle histoire de la phénylcétonurie ". *La recherche n°311* (disponible sur le site www.larecherche.fr)

élaborées pour le dépistage de cette maladie génétique. Ce sont par exemple, le dosage plasmatique d'hCG (hormone chorionique gonadotrophine : hormone de la grossesse) dont le taux élevé à la 16ème semaine prédit un risque très augmenté de trisomie 21 ou encore la mesure de la clarté nucale lors d'une échographie [4].

Il est enfin possible que certains protocoles associent à la fois des méthodes d'analyse de l'ADN et des dosages biologiques tel que celui pratiqué pour le dépistage de la mucoviscidose [5] : le diagnostic de la mucoviscidose est affirmé lorsqu'il y a deux mutations du gène CFTR et une concentration chlorée supérieure à 60 mEq/l.

Ces tests, d'abord élaborés de manière empirique (sans corrélation directe avec les anomalies de séquence de l'ADN) et pratiqués de longue date n'ont jamais suscité de réaction particulière de l'opinion publique. Ce n'est qu'avec l'avènement des tests de biologie moléculaire que ceux-ci se retrouvent englobés dans l'engouement des "tests génétiques".

La question se pose alors de savoir s'ils doivent être associés ou non aux tests nécessitant une analyse directe de l'ADN.

I.A.2.b. Utilisations des tests génétiques

Les tests génétiques peuvent être utilisés dans différentes applications [6] :

- **diagnostic de mutations chez le fœtus** (diagnostic prénatal) ;
- **confirmation de diagnostic** réalisé cliniquement chez un sujet malade ;
- donner une **indication sur les évolutions possibles** de la maladie chez un sujet malade ;
- réaliser un pronostic ou une prédiction sur la présence d'un risque chez un individu sain à développer une maladie monogénique présente dans sa famille : **tests présymptomatiques** ;
- détecter les porteurs sains de mutations au sein de familles ou dans la population pouvant entraîner dans un futur plus ou moins proche le développement d'une maladie multifactorielle (maladies cardio-vasculaires, diabète sucré, cancers, obésité, troubles psychiatriques ...) : on peut parler d'une médecine probabiliste et de **tests de susceptibilité**.

Remarque : On parle également de **tests de prédisposition** qui se situent entre les tests présymptomatiques, et les tests de susceptibilité et qui concernent des maladies qui relèvent de plusieurs origines dont l'action d'un gène majeur. Dans quelques familles, l'altération de

ce gène entraîne une affection qui semble se transmettre comme une maladie monogénique à pénétrance plus ou moins complète (cancer du sein, cancer du colon, diabète insulino-dépendant, maladie d'Alzheimer, ...). Être porteur de l'altération de ce gène prédispose à développer la maladie avec une probabilité plus ou moins élevée.

Il convient donc de distinguer, d'une part les tests génétiques réalisés dans un contexte clinique particulier en vue de confirmer ou d'infirmer un diagnostic de maladie chez un individu présentant déjà des symptômes, de ceux à visée strictement prédictive d'autre part, réalisés chez des personnes asymptomatiques [7].

Il paraît indispensable de différencier les différents types de tests actuellement disponibles en fonction de leur pouvoir de prédiction et donc de leur intérêt en usage clinique. En effet, en fonction du nombre de gènes à l'origine de la maladie, de leur pénétrance et du rôle d'éventuels facteurs environnementaux, les tests de diagnostic moléculaire auront une valeur prédictive plus ou moins certaine : les enjeux éthiques sont alors tout à fait différents.

Un autre débat porte sur les bouleversements de la pratique médicale survenus avec l'arrivée des tests génétiques. La définition de maladie est passée d'un ensemble de signes cliniques à la présence d'une mutation. Or des cas de présence de mutations sans les signes cliniques associés sont décrits : peut-on parler alors de personnes malades ? Et il existe également des cas où malgré la présence des signes cliniques, on ne trouve pas la mutation : peut-on donner un nom à la maladie considérée ? Ceci amène à réfléchir sur la position des tests génétiques par rapport aux autres tests cliniques.

I.A.2.c. Différence entre tests génétiques et tests cliniques

On est alors en droit de se demander quelle est la singularité des tests génétiques en comparaison aux autres analyses biologiques. Un premier constat est qu'un test génétique fournit des résultats plus précis que les autres tests médicaux. Un second est qu'il peut fournir également des renseignements sur d'autres membres de la famille. Un troisième est que ces tests ont un pouvoir de prédiction. Enfin, un dernier, proche des précédents, est que ces tests dévoilent les caractéristiques les plus immuables d'une personne. Mais est-ce que ces considérations sont vraiment valides ? Avec les découvertes qui se réaliseront dans le futur, comment la distinction entre maladie génétique et les autres maladies sera fondée ? Ainsi certains cancers résultent d'une mutation de l'ADN dans les cellules somatiques, tandis que la

susceptibilité à certaines maladies infectieuses varie en fonction de certains caractères génétiques : parlera-t-on dans tous les cas de maladie génétique ?

Il nous semble important de tenir compte de la diversité des tests génétiques pour bien montrer que seule une définition large permettra de réellement prendre en compte l'ensemble des implications que ces tests peuvent avoir sur les individus. Mais, leur donner globalement un statut trop strict entraînera inévitablement des dérives et des incohérences dans la pratique avec des mesures décalées en fonction de leur signification.

Pour conclure sur la définition des tests génétiques, nous pouvons rappeler la réflexion de Eric Juengst : “ C'est devenu un lieu commun, chez les partisans de la recherche sur le génome, de dire que dans la mesure où toutes nos réponses physiologiques à notre environnement et à ses agressions sont le produit de nos gènes, toute maladie est une maladie génétique ”³.

Mais au delà de la maladie, il sera important de considérer que la recherche en génétique pourrait amener d'autres types de tests génétiques sur les comportements présents ou futurs des individus (tendance à l'alcoolisme, au tabagisme,...). Certes, considérer que de simples gènes pourraient prédire les comportements des individus est une vision un peu simpliste, il résulte, néanmoins, que l'existence potentielle de tels tests soulève des questions quant à leur conséquence psychologique et socio-économique et à leur mauvaise utilisation.

Cette partie nous a permis de décrire l'ensemble de la pratique des tests génétiques de leur découverte à leur utilisation. Nous avons succinctement parlé de la recherche scientifique nécessaire à la mise en place de telles activités, or son existence est indispensable. Nous allons donc développer par la suite la pratique de conservation d'échantillons biologiques humains et de leurs utilisations.

I.B. Matériel biologique utilisé et fichiers associés : la constitution de biothèque

La conservation d'échantillons biologiques existe depuis des décennies dans les laboratoires de recherche publics et privés, les services d'anatomopathologie et les services de soins cliniques. Toutefois la valeur perçue des échantillons humains est récemment montée en flèche. Cette conservation a permis la compréhension de l'étiologie de certaines maladies :

³ Paul Diane B. “ Tests génétiques : à qui profite le débat ? ”. *La recherche*, n°329, mars 2000, p 86-89

“*the range of medical benefits already obtained through the use of stores biological samples is impressive*”[8]. A titre d'exemples, cette conservation a été très utile pour l'étude des maladies rares pour lesquelles il est long de rassembler assez d'individus et les membres de leur famille atteints de cette pathologie. Les progrès réalisés en génétique de santé publique et en épidémiologie moléculaire, conjugués à l'évolution de la bioinformatique et des technologies disponibles sur le marché pour la collecte, le stockage, et l'extraction de l'ADN entraîneront inévitablement une croissance quantitative de cette activité.

Nous proposons de rappeler les définitions et de positionner les grandes lignes des différentes activités que nous allons traiter dans le cadre de ce travail.

I.B.1. Définitions : de collection à banque ... les biothèques

En fonction des textes, des intervenants et de leur discipline, plusieurs termes sont utilisés pour décrire la conservation de matériels biologiques humains à des fins de recherche : banque de matériel biologique, banque d'échantillons biologiques humains, banque de ressources biologiques, banque de prélèvements biologiques, biothèque, biobanque, collection, centre de ressources biologiques,.... Cette même pluralité se retrouve au niveau des textes internationaux : *repository*, *interchange*, *banking*, ... Une autre notion liée à la conservation du matériel biologique est celle des données associées dont la dénomination emploie un vocabulaire varié : base de données, banque de données, fichier automatisé, registre ... Ces différents termes reflètent la variabilité des situations et des contextes que nous aborderons par la suite.

I.B.1.a. Collection

En droit français, le terme collection est utilisé dans le livre I de la première partie de la nouvelle partie législative du Code de la Santé publique (CSP) qui régit la “*protection des personnes en matière de santé*” au titre III intitulé “*Médecine prédictive. Identification génétique et recherche génétique*”. Ainsi, l'article L. 1131-4 du CSP désigne, pour les besoins dudit article, la collection comme “*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 ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements*”.

L'article L 1243-2 du CSP, que l'on trouve au livre II de la même partie, régissant le “*don et utilisation des éléments et produits du corps humain*” n'emploie pas le terme de collection mais fait référence à l'article L. 1131-4 du CSP en disposant que “*la déclaration effectuée en*

application de l'article L. 1131-4 se substitue pour les collections d'échantillons biologiques humains à la déclaration prévue au premier alinéa". Ce dernier article décrit les conditions à remplir ainsi que les formalités et en particulier la déclaration à effectuer afin "d'assurer la conservation et la transformation de tissus et de cellules issus du corps humain". Il confirme que ladite conservation de tissus et de cellules issus du corps humain par un organisme public ou privé à des fins scientifiques, n'est possible que pour "les besoins de ses propres programmes de recherche" dont les hypothèses précises de travail identifient "un groupe de personnes sélectionnées en fonction de caractéristiques" spécifiques. La collection répond donc aux besoins du "collectionneur-chercheur": elle est constituée puis utilisée.

I.B.1.b. Banque

Une définition explicite du mot banque est apportée dans le glossaire de l'annexe de l'arrêté du 29 décembre 1998 portant sur l'homologation des règles de bonnes pratiques pour ces activités. Une banque de tissus "désigne une unité, un service, un département d'un établissement public de santé ou un organisme assurant la transformation, la conservation, la distribution et la cession de tissus d'origine humaine". La définition ici avancée pour les tissus nous apparaît restée pertinente pour d'autres ressources biologiques (cellules et dérivés tels que l'ADN). Distribution et cession sont également les maîtres mots repris dans l'article L. 1243-3 du CSP ("*Tout organisme assurant la conservation et la transformation de tissus et cellules du corps humain en vue principale de leur cession...*") ainsi que dans la définition des centres de ressources biologiques (CRB) qui à terme pourraient remplacer le terme banque et englobent l'ensemble des échantillons biologiques humains, microbiologiques, animales et végétales et des bases de données associées⁴.

" Biological resource centres are an essential part of the infrastructure underpinning life science and biotechnologies. They consist of service providers and repositories of the living cells, genomes of organism and information relating to heredity and the functions of biological systems. BRCs contain collections of cultivable organisms (e.g. genomes, plasmids, viruses, cDNAs), viable but not yet cultivable organisms, cells and tissues, as well as databases containing molecular, physiological and structural information relevant to these collections and related bioinformatics ". " BRC must meet the high standards of quality and expertise demanded by the international community of scientists and industry for the delivery

⁴ Cette définition est publiée officiellement par l'OCDE lors du congrès de Tokyo du 17-18 février 1999 et reprise par le Ministre français chargé de la recherche le 21 février 2002 lors de l'institution du Comité Consultatif des CRB.

of biological information and materials. They must provide access to biological resources on which R&D in the life sciences and the advancement of biotechnology depends ” [9].

Le mot banque est alors directement corrélé à des activités de conservation, de transformation, comme la collection, mais auxquelles sont adjointes les activités de distribution, de mise à disposition et de cession. Suivant cette logique, une banque peut alors être constituée de regroupement de plusieurs collections. De fait, la notion de services et d'échanges est un critère majeur de toute structure nommée “ banque ”. Nous pouvons noter également la notion de reconnaissance d'un niveau de qualité suffisant et donc d'un professionnalisme de l'activité de gestion des banques. Une telle structuration est depuis longtemps encadrée et reconnue pour d'autres ressources biologiques humaines tels que le lait (lactarium), le sang (transfusion sanguine et dérivés).

La différence de finalité de ces deux pratiques est alors claire et pose des problèmes différents dans chacun des cas. Il semble clair aujourd'hui en France qu'il n'existe que très peu de banques au sens strict du terme. Le rapport AP-HP/INSERM en aurait recensé 16 sur l'ensemble des 41 structures ayant répondu au questionnaire [10]. Nous considérons que des structures effectuant effectivement ces activités ne sont pas très nombreuses sur le territoire français et surtout que leurs pratiques et les moyens mis en œuvre ne sont pas homogènes. Plus récemment la mise en place des CRB par le Ministère de la Recherche montre également cette ambiguïté de définition et de statut. Il y aurait une vingtaine de structures ayant reçu le statut de CRB, bien qu'aucun cahier des charges précis sur lequel devaient reposer leurs activités ne soit encore officiel. Nous pouvons en revanche rappeler la réflexion relativement poussée sur le sujet qui a été menée par le groupe de réflexion AP-HP/INSERM qui donnait une définition semblable à celle citée précédemment [11] :

“ La banque est un lieu de conservation, d'identification et de distribution d'échantillons biologiques issus d'individus et/ou de familles, associés à des données cliniques, biologiques, généalogiques. La banque est un service non obligatoirement spécialisé (en fonction des maladies mono ou polygéniques, des spécialités médicales concernées ou selon une activité de sauvegarde) ”.

Leur rapport met en place les différents rôles de chaque structure et entité au niveau organisationnel, nous en reprendrons certains éléments dans notre troisième partie en présentant nos propositions.

I.B.1.c. Base de données

Ce dernier terme rappelle un élément indissociable de l'exploitation du matériel biologique : “ *les données associées* ”. Il est en effet difficile de concevoir l'utilité de ces collections sans les données cliniques, biologiques, généalogiques qui permettront d'interpréter les résultats. Il nous semblerait crucial de le rajouter dans les définitions vues ci-dessus.

Nous pouvons à ce propos rappeler la définition de base de données génétiques donnée par le Conseil de l'Europe : “se réfère à toutes les données, quel qu'en soit le type qui concernent les caractères héréditaires d'un individu ou qui sont en rapport avec de tels caractères formant le patrimoine d'un groupe d'individus apparentés ” [12].

I.B.1.d. A la recherche d'un terme générique

Nous avons choisi d'employer un terme générique, les **biothèques**, pour parler de l'ensemble des lieux de stockage d'ADN ou de produits biologiques pour une utilisation interne de recherche ou pour des activités de cession et de distribution. Nous lui donnerons la définition suivante :

“ Les biothèques correspondent au rassemblement de matériels biologiques potentiellement vecteurs d'information génétique (c'est-à-dire possédant des cellules ou directement du matériel génétique extrait). A ce rassemblement de matériels biologiques sont associés des fichiers, éventuellement informatisés, comportant les données indispensables à son exploitation (origine des donneurs, généalogie, données cliniques et biologiques ...). Les prélèvements peuvent avoir été réalisés sur des volontaires sains ou des personnes malades pour des projets de recherche, des buts cliniques ou des activités judiciaires ”.

L'utilisation de ce terme nous permettra de donner un certain nombre de principes et d'analyser les problématiques généralisables à ces pratiques.

En revanche nous reparlerons de la distinction entre collections et banque dans le cadre de nos propositions en troisième partie pour bien expliquer ce qui les lie.

Nos propos excluront les biothèques créées à des fins judiciaires, ainsi que les biothèques utilisées aujourd'hui dans le cadre de procédures de procréation médicalement assistée (embryons, gamètes ...), dans le cadre de la collecte du sang, dans le cadre des greffes

d'organes ... : activités qui ont un encadrement spécifique. Nous ne traiterons donc que des biothèques créées dans un but médical ou scientifique. Dans le cadre médical, nous emprunterons quelques éléments de réflexion autour des échantillons biologiques stockés en vue d'une utilisation thérapeutique, mais nous ne traiterons pas en tant que telle de cette pratique. Nos propos concernent en particulier l'activité scientifique, mais nous verrons comment l'activité médicale peut être liée et difficilement séparable dans la pratique. Les échantillons conservés par la pratique médicale pouvant à terme être réutilisés dans le cadre de projets de recherche.

I.B.2. Schéma de fonctionnement type d'une biothèque

Cette pratique engage trois acteurs majeurs : le donneur, le médecin-préleveur et le collectionneur-utilisateur. Dans certains cas, surtout pour les unités de recherche hospitalo-universitaire, il peut arriver que le préleveur soit également le collectionneur et le chercheur. D'autres cas, encore rares, distinguent le collectionneur de l'utilisateur : c'est-à-dire celui mettant en place le stockage et mettant la biothèque à disposition de chercheurs (utilisateurs) selon des conditions à définir.

Le schéma simplifié et résumé, présenté dans la Figure 1, comprend trois étapes majeures : collecte, conservation, utilisation

I.B.3. Diversité de typologie des biothèques

I.B.3.a. Collecte

Pour la collecte nous pouvons définir la source du prélèvement, la situation de recueil et le type de ressources prélevées :

- **La source du prélèvement** peut-être une personne majeure, mineure ou majeure protégée ; une personne vivante ou décédée. Nous pouvons également citer le prélèvement réalisé sur fœtus.
- **La situation de recueil** englobe les projets de recherche biomédicaux, les déchets opératoires, les prélèvements médicaux, les autopsies ...
- **Les types d'échantillons prélevés** peuvent être des organes, tissus, cellules, produits du corps humain et dérivés...

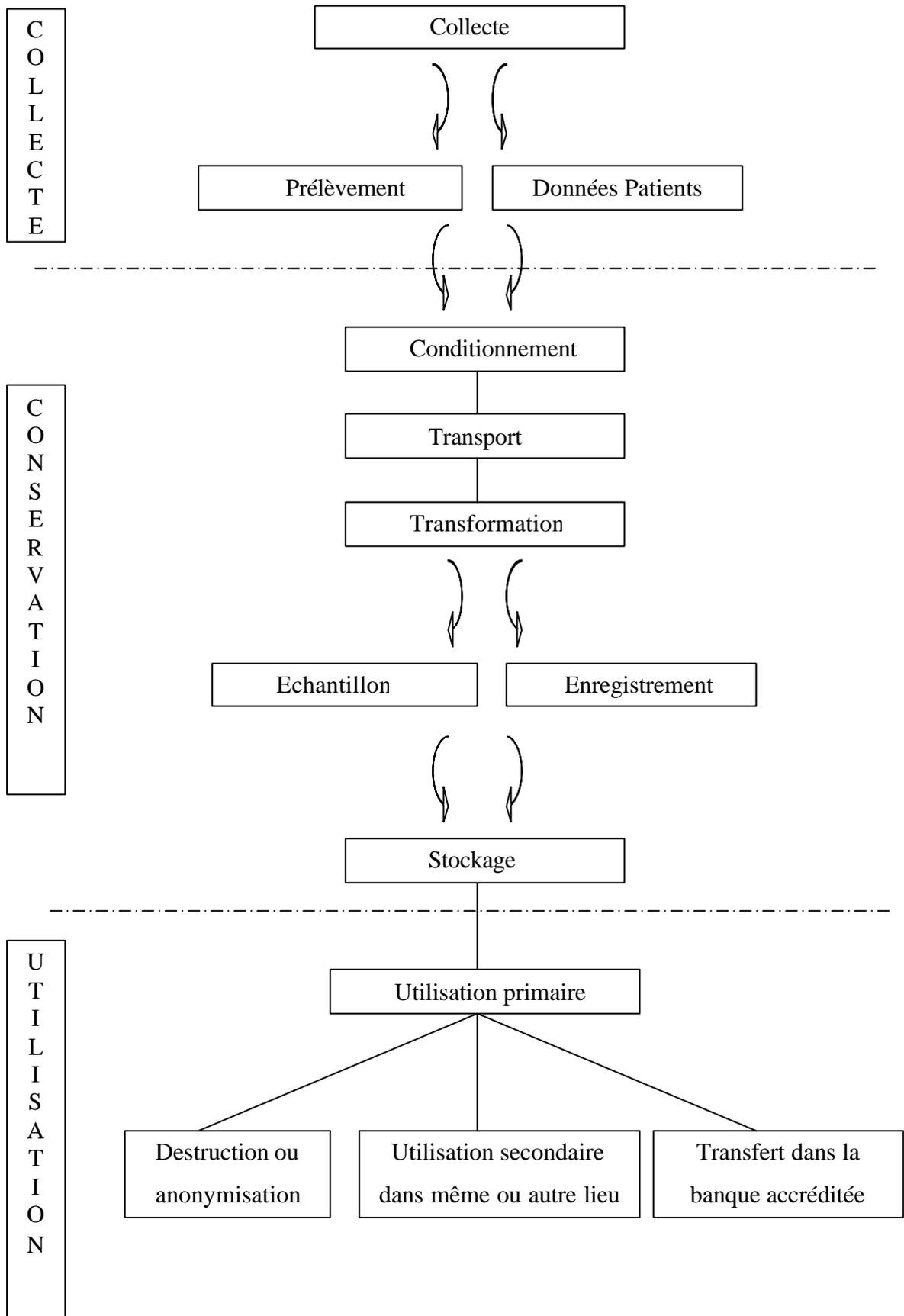
I.B.3.b. Conservation

Il existe un nombre important de **lieux, sources potentielles de matériel biologique** pouvant servir à des analyses génétiques. Nous pouvons citer les hôpitaux, les laboratoires d'analyses

biologiques, d'anatomopathologie, de recherche, les banques de sang et produits dérivés, de tissus et de cellules, les entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies, les associations de patients... Ces biothèques varient considérablement en taille et en organisation : du stockage informatif en clinique au congélateur d'un laboratoire de recherche.

Ces lieux peuvent être à usage exclusif pour l'équipe l'ayant constituée ou à usage mixte de plusieurs équipes de recherche.

Figure 1 : Les différentes étapes de la vie d'une biothèque (schéma simplifié)



I.B.3.c. Utilisation

Nous pouvons définir la finalité d'utilisation pour laquelle les échantillons sont prélevés (médicale, scientifique, judiciaire).

Dans le cadre scientifique qui nous intéresse plus particulièrement, nous résumons les pratiques de collections par les quatre types de prélèvements suivants :

- **Sur personne vivante dans le cadre d'un soin ou d'un diagnostic** : l'échantillon fait alors l'objet d'une requalification à finalité scientifique (déchets opératoires, tube de sang supplémentaire ou restant après analyse clinique, recueil d'urine ou autres) ;
- **Sur personne vivante dans le cadre d'une recherche biomédicale** (prélèvements planifiés par un protocole d'essai clinique) ;
- **Sur personne décédée dans le cadre de don à visée scientifique** ;
- **Sur personne décédée avec don à visée thérapeutique ayant fait l'objet d'une requalification à visée scientifique** .

Il faut souligner dès à présent que l'utilisation de ces collections peut se faire soit selon le projet scientifique initial, soit dans le cadre d'une réutilisation de ce matériel dans le cadre d'un nouveau projet par l'équipe initiale ou une autre équipe, et ceci en fonction de la quantité initiale de matériel prélevé, de son mode de conservation (et donc de sa pérennité) et du contexte éthique qui fera l'objet de nos propos par la suite.

Dans le cadre médical, nous pouvons résumer la pratique de collection à l'activité de diagnostic, de médecine préventive ou thérapeutique pouvant se réaliser dans le cadre de soins sur personne vivante ou dans le cadre d'un don par personne vivante ou décédée.

I.B.3.d. Types de pathologies concernées

- Maladies monogéniques (mucoviscidose, hémophilie, pathologies immunitaires, mitochondriales, affections neurodégénératives et neuro-musculaires, cutanées, métaboliques, ...)
- Pathologies polyfactorielles (hypertension artérielle, diabète, pathologies de la reproduction, affections rénales, tumorales, troubles du comportement) ;
- Phénomènes physiologiques (vieillessement ...).

Il nous semble intéressant à ce niveau de réflexion de parler du financement des biothèques. En effet, pour le financement des banques publiques, aucun budget ne leur est attribué directement car elles ne sont pas reconnues comme une activité à part entière : “*on se débrouille, une partie du financement vient de nos activités de recherche, sur des contrats ...*” explique Marc Delpech directeur de la banque de Cassini, à l’hôpital Cochin à Paris⁵.

A ce propos Hirtzlin ajoute que “*l’idée est de normaliser les statuts de ces banques d’un point de vue économique, juridique et scientifique, au niveau national puis européen. Mais tout est à faire*”.

Nous constatons que dans le projet de constitution des CRB par le Ministère de la recherche, les appels d’offres qui ont été proposés concernaient des projets de recherche et non pas seulement la constitution d’une banque dans un domaine particulier, comme si la reconnaissance d’une activité de stockage propre n’existait pas. On verra en quoi cela pourra poser problème au cours de la vie d’une biothèque en terme de pérennité, de réutilisation ...

Il existe également des biothèques sans but lucratif (celles d’associations de malades par exemple), et d’autres à vocation commerciale. Les questions de financement ne se posent plus de la même façon.

I.B.4. Gestion du lien avec la personne source : gestion des données et confidentialité

Nous inspirant des rapports de la société américaine de génétique humaine [13], de la Commission Nationale de bioéthique américaine [8], de la société européenne de génétique humaine [14], nous pouvons décliner les termes employés pour distinguer les quatre différents niveaux de confidentialité des données stockées et échantillons dans le cadre des biothèques :

- **Non identifiables ou anonymes** (*unidentified, anonymous*) : elles ne permettent pas d’identifier la personne. Aucun lien ne sera possible entre l’échantillon et le participant à la recherche ;
- **Nominatives** (*identified*) : elles permettent de faire un lien immédiat avec une personne donnée (grâce à des numéros de dossiers, le code de sécurité sociale, le nom ...);
- **Codés ou dénominalisés** (*coded, linked, identifiable*) : elles permettent de remonter jusqu’au donneur précis à condition d’avoir accès à “la clé du codage”.

⁵ Julienne M. et Olivier C. Vos gènes valent de l’or. Eureka. 5 avril 2000 : 4-10

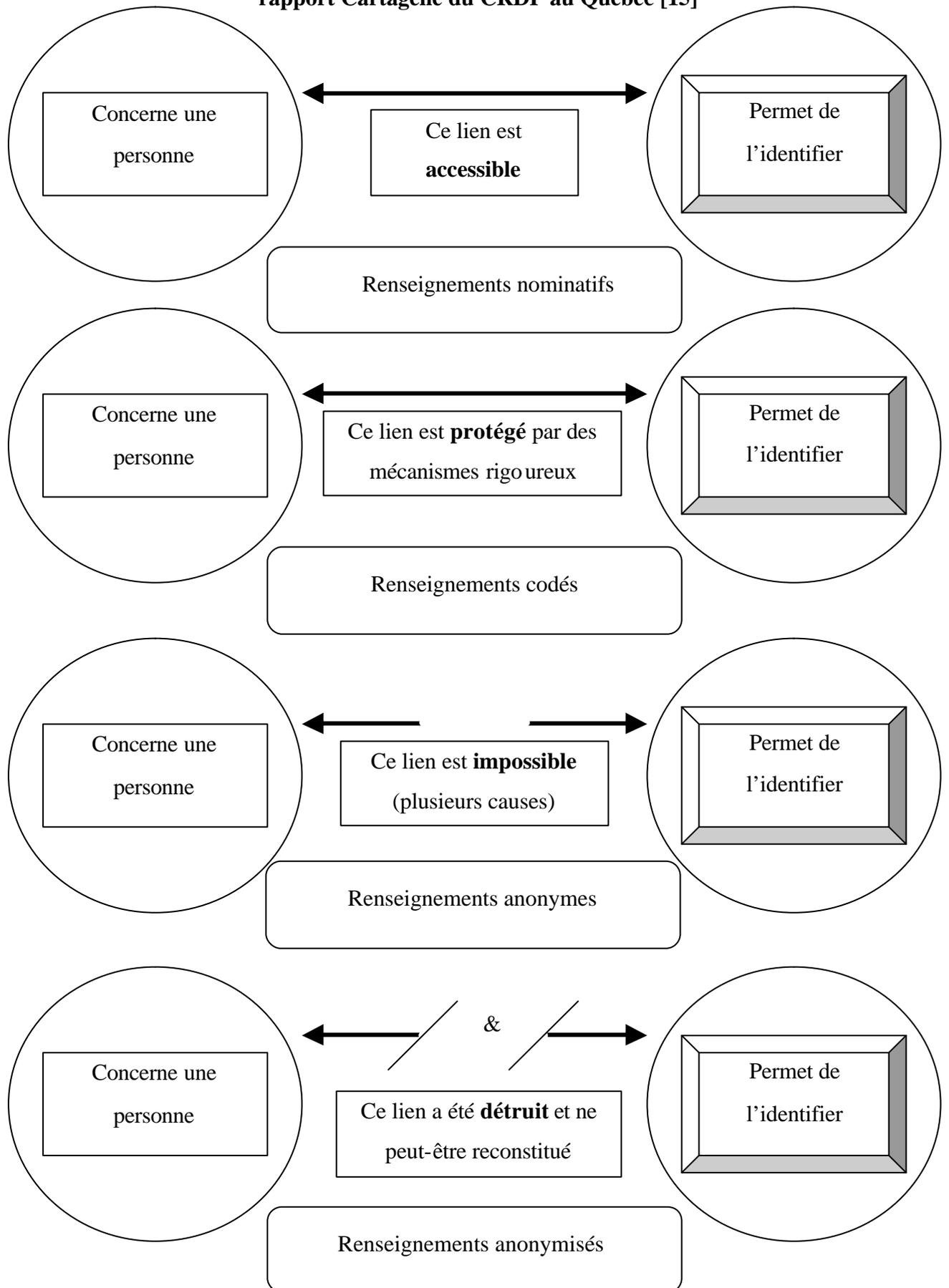
L'utilisation se réalise sous forme anonyme pour le chercheur qui ne possède pas cette clé ;

- **Anonymisés ou rendus anonymes** (*anonymized, unlinked*) : elles ne permettent plus d'identifier une personne à cause de la destruction des identificateurs (clé du codage).

Il est possible de représenter graphiquement ce lien entre les moyens de gérer les données d'une personne et l'identification plus ou moins simple qui en découle (cf. Figure 2) .

Les bibliothèques mettent en place des moyens pour stocker les données. Nous verrons par la suite la diversité et la non homogénéité de ces moyens : informatique ou papier.

Figure 2 : Les liens entre les données et l'identification des personnes – Repris du rapport Cartagène du CRDP au Québec [15]



I.C. Etat des lieux de l'activité de stockage de matériel biologique

I.C.1. Difficile évaluation des lieux de stockage

Il semble que les moyens d'analyser les biothèques existantes, étant encore trop restreints, empêchent de se faire une idée précise de la situation et des besoins dans ce domaine. Nous pouvons noter tout de même en France une volonté de mieux connaître les lieux de stockage des échantillons biologiques, avec le projet que toutes ces collections soient déclarées au Ministère de la Recherche (nous en reparlerons dans une partie sur l'encadrement juridique).

Un inventaire récent réalisé aux Etats-Unis estime que le nombre d'échantillons stockés excède les 282 millions [16]. Et selon la même source le taux de collecte de nouveaux échantillons serait de 20 millions par an. Parmi ces échantillons 2,3 millions seraient destinés à la recherche. Une autre référence rapporte l'existence de 50 centres de diagnostics génétiques, de centaines de laboratoires universitaires travaillant sur de l'ADN humain, et de plus de 100 entreprises de biotechnologies développant leur activité autour de l'utilisation de matériels humains. Ce marché en pleine expansion a entraîné l'augmentation de la valeur des tissus humains, et les institutions qui ont ces ressources considèrent qu'elles possèdent des ressources capitales [17] ⁶.

En France, une étude déjà ancienne de 1996, donnait comme information que les laboratoires de l'INSERM et de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris ayant participé à l'étude stockaient environ 200 000 échantillons [10]. Seuls 50% des sites ayant répondu aux questionnaires, on peut considérer que ces chiffres étaient largement sous-estimés, de plus cette étude ne cible pas les institutions privées ou publiques ne dépendant ni de l'AP-HP, ni de l'INSERM. Cette étude apportait néanmoins des informations intéressantes sur la nature des lieux de stockage et identifiait 16 sites qui fonctionnaient d'ores et déjà comme des banques, tandis que 16 autres ont une activité de stockage à usage interne, les 9 derniers ont des relations avec l'extérieur pour la réception ou pour la fourniture d'échantillons sans cumuler les deux types d'activité. D'après nos études que nous décrirons par la suite nous pouvons dégager comme information qu'en 1998 sur deux CHU interrogés nous avons environ 50 000 échantillons biologiques stockés [18], tandis que sur le Genopole d'Evry nous

⁶ Traduction libre par Audy d'une citation extrait d'un rapport de Neklin H. et Andrews L. (Homo Economicus. Commercialization of the body tissue in the age of biotechnology. September 1998. Hastings Center Report, 30-39 : 30-31)

atteignons en 2000 déjà plus de 300 000 échantillons avec un centre se qualifiant de banque. Que ce soit l'étude de Hirtzlin ou la notre, il est clair qu'il existe en France une grande dispersion d'échantillons dans un grand nombre de sites.

Ces remarques peuvent être étendues au niveau européen, grâce aux résultats de l'enquête réalisée dans le cadre du projet EUROGENBANK (projet de recherche européen) coordonné par le professeur J-C. Galloux ⁷.

De nombreuses entreprises de biotechnologies sont concernées par la recherche d'information concernant les relations entre certaines pathologies et certains génotypes. Cette information est par la suite vendable ou utilisable par ces entreprises pour concevoir des tests de diagnostics en partenariat avec des entreprises pharmaceutiques. Les entreprises pharmaceutiques sont de plus en plus intéressées par les biothèques qu'elles constituent dans le cadre de leurs essais cliniques afin de tester les bases génétiques des réponses aux médicaments : on parle alors de pharmacogénomique. On sait peu de choses sur la constitution de ces biothèques, mais certains disent que cela devient une activité de routine [14]. Nous pouvons citer des remarques de membres de CCPPRB français qui, dans le cadre d'évaluation d'essais cliniques, ont pu mettre en évidence le prélèvement d'échantillons sanguins à cet effet, sans que cela fasse partie explicitement du projet de recherche soumis pour avis au comité d'éthique. On peut se demander jusqu'à quel point la constitution de biothèques peut être considérée comme illicite.

De plus, les projets de recherche font appel à des collaborations de plus en plus large sur un plan académique et privé à travers plusieurs pays, voire plusieurs continents : permettant la constitution de collections internationales. Il devient alors difficile de faire la distinction entre public et privé et de même de limiter la réflexion de l'encadrement de ces pratiques au niveau national. L'aspect commercial devient alors important : on peut rapporter le cas d'une société californienne de biotechnologies ayant versé 5 millions de dollars au Memorial-Sloan Kettering, hôpital new-yorkais en cancérologie, pour avoir accès à sa banque de matériel biologique provenant de biopsies [17].

⁷ Cambon-Thomsen A. Un sondage empirique de la mise en banque des matériaux et données génétiques humains dans 6 pays de l'Union Européenne. Intervention à la troisième conférence sur l'échantillonnage d'ADN. Montréal. 5-8 septembre 200. <http://www.humgen.umontreal.ca/fr/> (visité le 17/09/02).

I.C.2. Vers une professionnalisation de l'activité de conservation : les biothèques à large échelle

Nous aborderons dans cette partie, à travers des exemples, la tendance actuelle de constitution des lieux de conservation à large échelle, nécessaire dans le cadre des recherches en génétique (épidémiologique, pharmacogénomique ...). Il nous apparaît important de se faire une idée des projets en cours afin de mieux cerner par la suite les questions qu'ils posent.

Exemple français : les CRB :

Le projet du ministère de la recherche de constituer un réseau de centres ressources biologiques s'appuie sur un ensemble cohérent d'orientation que nous pouvons citer ⁸ :

- **la rigueur scientifique** : la recherche et l'étude des réseaux de gènes impliqués dans le fonctionnement et les dysfonctionnements cellulaires et tissulaires nécessitent des ressources biologiques dont l'origine et la qualité sont garanties ;
- **la sécurité** : la diversité et l'émergence non contrôlées de collections peuvent présenter des risques pour la santé et l'environnement (dissémination d'agents pathogènes, par exemple) ;
- **l'exigence éthique** : le cadre législatif et réglementaire pour l'utilisation à des fins scientifiques de collections biologiques existe, mais il n'est pas appliqué ou applicable dans sa totalité (notamment pour les ressources biologiques d'origine humaine) ;
- **la régulation économique** : il existe aujourd'hui des échanges incontrôlés et des pertes patrimoniales irréversibles. Des règles claires concernant l'accès aux collections biologiques permettraient un meilleur développement scientifique et des applications industrielles raisonnées.

Deux vocations majeures encadrent la constitution des CRB :

- favoriser la création de collections de travail et de service qui répondent à des objectifs de sélection et de recherche pour des projets définis, propres aux institutions publiques ou privées qui les dirigent ;
- constituer des collections nationales ou des centres de duplicata qui ne sont pas forcément rattachés à des projets scientifiques et/ou industriels immédiats, mais dont la qualité et la rareté justifient leur pérennité et une transmission aux générations futures.

⁸ Discours de M. Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche, Paris, le 22 février 2001 disponible sur l'URL : <http://www.recherche.gouv.fr/discours/2001/ccrbiod.htm> visitée le 20/08/02

Afin que toutes les procédures soient respectées, une charte déontologique des centres de ressources biologiques humaines est en cours d'élaboration par le comité de pilotage mis en place. Elle devrait porter sur : l'origine des prélèvements et les informations associées ; le conditionnement, la transformation, la conservation, la distribution et/ou la cession des échantillons biologiques ; la propriété intellectuelle et la valorisation ; les relations entre les centres de ressources biologiques. Le ministère de la recherche accorde l'appellation de CRB aux centres de ressources adhérant à cette charte. Un ensemble cohérent sera donc ainsi constitué, que le comité de pilotage est chargé d'organiser, et de mettre en relation avec les grands organismes de recherche.

Le budget consacré à cette action, prélevé sur le Fonds de la Recherche et de la Technologie, s'est élevé, pour 2001, à 25 millions de francs.

“ Au moyen de ce dispositif, c'est un processus d'évaluation et d'accréditation des centres de ressources biologiques qui est mis en place. Il permettra par ailleurs de développer les infrastructures (stockage, bases de données) ; d'évaluer les coûts de fonctionnement des collections patrimoniales et de dégager les moyens humains et financiers nécessaires, sachant qu'environ 200 collections patrimoniales pourront être concernées ; enfin - et il s'agit là d'un point essentiel - de coordonner l'action au niveau national pour gagner en qualité et en efficacité, et offrir une meilleure visibilité internationale ”⁸.

Jusqu'à ce jour les appels d'offres ont été réalisés en collaboration avec les grands centres de recherches français INSERM et CNRS. Pour ce qui est de l'humain, une vingtaine de structures aurait reçu le label CRB. Ceci pose la question de la délivrance de ce label vu que le cahier des charges n'est toujours pas officiellement écrit. D'un point de vue simplement sémantique, nous pouvons également nous demander quelle définition donner dans ce contexte aux termes accréditation et labellisation : il serait peut-être intéressant de se tourner vers des activités de type santé ou agro-alimentaire qui ont fait un effort de cohérence dans la mise en place d'une telle reconnaissance.

Néanmoins, nous pouvons espérer que ce réseau qui se met en place va permettre de favoriser l'amélioration continue des structures de stockage d'échantillons biologiques, nous nous appuyerons sur son existence pour élaborer certaines de nos propositions de la dernière partie.

Quelques exemples de biothèques françaises à large échelle

Dans le public, nous pouvons citer les banques du CEPH (centre d'étude du polymorphisme humain, 15 000 échantillons en 2000), l'IFREM (42 000 échantillons en 1998), l'Institut biologique de Lille (15 000 échantillons en 2000). Pour le compte des associations de patients nous pouvons citer la plus connue, celle du Généthon à Evry qui possède environ 50 000 échantillons représentant 300 maladies génétiques.

Les biothèques de population constituées par des institutions publiques

Les projets de constitution de biothèques à échelles nationales ou régionales par les institutions publiques internationales sont nombreux :

- Angleterre (Biobank [19], ALSPAC, NCCGP)
- Canada (Terre Neuve et Québec avec le projet Cartagène [15]),
- Estonie,
- Italie,
- Singapour⁹,

Nous proposons de décrire un de ces projets, dont la majorité des informations sont disponibles sur internet.

Description du projet Estonien

Le projet estonien (Estonian Genome Project¹⁰) concerne l'établissement d'une base de données incluant des données génotypiques et phénotypiques de la population estonienne. Les buts de ce projet sont larges et concernent toutes sortes de pathologies, le développement de nouvelles technologies, et l'amélioration du système de santé. Une demande d'accord auprès du gouvernement estonien a été formulée avec la réalisation d'un projet de loi accepté le 8 Août 2000 et ratifié depuis au parlement. Le but de cette loi sera d'assurer la mise en place de la biothèque et des bases de données, et de protéger les participants d'une mauvaise utilisation des données. Un comité d'éthique sera mis en place pour assurer le choix des projets scientifiques. Le projet consiste à prélever en 5 ans environ 1 million d'individus (la population estonienne est de 1,4 millions). Toutes les données seront codées selon un système de cryptage et protégés selon une gestion précise des droits d'accès aux données. Le projet institutionnel sera contrôlé par l'état, mais en revanche sera financé en partie par des entreprises privées, sociétés de biotechnologies voire sociétés de capital risques. De plus, la

⁹ Accessible à l'URL : <http://www.contactsingapore.org.sg/> visité le 19/09/02

¹⁰ Accessible à l'URL : <http://www.geenivaramu.ee> ou <http://www.genomics.ee> visités le 22/08/02

banque constituée par des institutionnels sera utilisée par des chercheurs d'institutions académiques et par des entreprises privées estoniennes ou étrangères.

Cet exemple montre quelques enjeux majeurs de ce type de banque :

- rassemblement de données sur une proportion importante de la population,
- contrôle possible par l'état de données personnelles,
- bénéfices et risques pour la population,
- partage des bénéfices pour les populations,
- gestion des échantillons en fonction des consentements signés par les participants.

Sur ces différents projets, des réflexions plus ou moins poussées ont eu lieu. Nous pouvons signaler en particulier le travail approfondi de l'équipe du projet Cartagène [15].

Les biothèques privées en France et à l'international

L'utilisation de biothèques par des entreprises est encore peu connue, mais nous pouvons tout de même donner quelques informations concernant des entreprises travaillant sur de larges collections (cf. Tableau 1) [20].

Plusieurs questions sont intéressantes à soulever d'après ce tableau : tout d'abord quelles sont les informations fournies au patient quant au retour de résultats ou de bénéfices ? Est-ce que les entreprises ont accès aux données personnelles des individus ? Et sinon quels sont les contrôles exercés pour assurer la confidentialité des données ? Est-ce que les institutions publiques du pays d'origine ont un contrôle sur l'utilisation de ces échantillons ? Qu'en est-il de la commercialisation des échantillons ? Existe-t-il un droit exclusif d'utilisation des ces collections ou un partage avec les chercheurs publics est-il possible ?

Il faut noter que les recherches sont pour la plupart internationales. Par exemple Genset travaille en collaboration avec l'Irlande pour les maladies cardio-vasculaires, et également avec Israël et l'Argentine pour d'autres pathologies : ceci amène inévitablement la question de l'encadrement différent de ces pratiques entre des pays différents.

Pour le retour sur la population, nous pouvons citer le cas de la société australienne Autogen¹¹ qui a promis un retour sur les populations par l'intermédiaire du gouvernement de toutes les découvertes commercialisées avec des redevances sur les bénéfices ainsi que l'accès gratuit

¹¹ Accessible à l'URL : <http://www.autogenlimited.com.au> visité le 19/09/02

aux médicaments issus des recherches. Il sera intéressant de voir dans la pratique comment ceci sera mis en place. A Terre-Neuve, un pourcentage des revenus de l'exploitation commerciale sera versé directement à une Fondation indépendante à but non lucratif pour le bénéfice de la population. Ces fonds seront utilisés non seulement pour le bénéfice des participants qui auront contribué à la découverte mais aussi à tous les patients atteints des maladies semblables qui auront besoin d'accéder à ces nouveaux médicaments et tests diagnostics.

Tableau 1 : Stratégies de quelques entreprises travaillant avec de larges collections

Entreprises	Maladies et stratégie	Description de la collection	Information personnelle utilisée
deCode Genetics (Islande)	Identification de gènes liés à certaines pathologies Pharmacogénomique Vente de données Développement de tests génétiques 30 maladies ciblées	2 500 échantillons pour chacune des 30 maladies	Projet d'utiliser les arbres généalogiques de toute la population et l'ensemble des dossiers médicaux
Eurona Medical (Suède)	Pharmacogénomique Vente de données Développement de tests génétiques Hypertension, cancer, dépression, schizophrénie	Accès à 3 millions d'échantillons et dossiers médicaux	Données sur les traitements et réactions aux traitements ou toxicité des médicaments
Gemini Research (UK)	Identification de gènes liés à certaines pathologies Vente de données Développement de tests génétiques Obésité, maladie cardio-vasculaire, ostéoporose	Environ 5 000 faux jumeaux	Données cliniques précises (900 questions) collectées au moment du prélèvement
Oxagen (UK)	Identification de gènes liés à certaines pathologies Pharmacogénomique Vente de données Développement tests génétiques Ostéoporose, maladies des coronaires, maladie de l'endomètre	Projet d'utiliser des échantillons de plus de 10 000 individus	Projet d'utilisation d'une base de données de génotype
Autogen (Australie)	Identification de gènes liés à certaines pathologies Diabète, obésité	Projet de prélever l'ensemble de la population des Iles Tonga : 100 000 habitants	
Genset (France)	Identification de gènes liés à certaines pathologies Pharmacogénomique Vente de données Développement de tests génétiques Cancer, schizophrénie, dépression, Alzheimer, obésité, maladies cardiovasculaires, ostéoporose	Projet d'utiliser des échantillons de plus de 10 000 individus	Variable selon les études, mais devrait entraîner l'accès au dossier médical du patient dans plusieurs cas.

NB : tableau traduit à partir du Tableau 2, p16 du rapport de Hansson ([20])

Les possibilités de profit pour ces sociétés consistent à vendre l'accès aux séquences obtenues si celles-ci ne sont pas déjà dans le domaine public, comme décrit dans le paragraphe suivant avec le cas de deCode et Roche.

Le projet deCode¹²:

Le projet islandais consiste à réaliser trois bases de données, une base de données de renseignements médicaux, une base de données de renseignements généalogiques et une base de données génétiques associée à une collection d'ADN de l'ensemble de la population islandaise ayant consenti au projet. C'est en 1998 que le Ministère de la santé islandais a légiféré pour donner le droit à une compagnie de biotechnologie américaine de constituer et d'exploiter ces bases de données avec un droit exclusif d'exploitation de 12 ans. Ces trois bases de données requièrent différentes formes de consentement : la base de données généalogiques est une base de données démographiques publiques qui ne requiert aucun consentement, la base de données du secteur de santé est fondée sur le consentement présumé (pour ne pas y être intégré, il est impératif d'en faire la demande), la base de données génétiques requiert le consentement éclairé.

Ce projet a pris source en Islande pour la présumée grande homogénéité génétique de la population du fait de son isolement. De plus la présence de données généalogiques anciennes et de dossiers médicaux d'une grande partie de la population datant du 20ième siècle est une source de données inestimables. La création de ces banques de données a soulevé de nombreux problèmes sur le plan de la confidentialité des données et de leur protection.

Comment va pouvoir être assurée la confidentialité de toutes ces données ? DeCode a mis en place un système de cryptage des données dont les codes sont conservés par un tiers institutionnel : la commission de protection des données (Data Protection Commission). Chacun des employés doit également signer un serment de confidentialité. Mais les opposants à ce projet considèrent que dans une petite population comme l'Islande (270 000 personnes), il sera facile, en particulier pour les maladies rares, d'établir la liste des personnes concernées.

Comment peut-être justifié le consentement présumé pour l'exploitation des données médicales ? D'après la directive européenne sur la protection des données médicales [12], il

¹² Accessible à l'URL : <http://www.decode.is> visité le 19/09/02

est en effet précisé qu'un consentement est nécessaire pour la participation dans le cadre de recherche sur des sujets humains nécessitant la collecte de données médicales. Le consentement présumé islandais sous-entend que tous les Islandais qui ne signifieraient pas leur opposition, en se faisant connaître, pourraient avoir leurs données médicales exploitées par deCode.

Comment accepter l'utilisation des échantillons biologiques à d'autres fins que celle initialement prévue ? Quelle est la valeur du consentement initialement signé dans un tel contexte ? Depuis le 1er Janvier 2001, une loi adoptée en mai 2000 est applicable, elle concerne le consentement pour le prélèvement d'échantillons biologiques. Selon cette loi, les échantillons prélevés antérieurement à cette date peuvent être réutilisés avec un consentement présumé après accord du comité national de bioéthique et la commission de protection des données. Il en est de même pour les futurs prélèvements d'échantillons biologiques, qui prélevés avec un consentement initial, pourront être utilisés ultérieurement sans nouveau consentement du participant à la recherche¹³.

Comment justifier l'exploitation exclusive de la base de données par une société privée ?

DeCode, une société dirigée par un islandais, mais financée en particulier par des fonds de capital risque américain, possède pendant 12 ans le droit d'exploiter les données et a déjà conclu avec Hoffman-LaRoche une collaboration d'exploitation des données génétiques de douze maladies héréditaires. On peut se demander si l'accès aux bases de données et leur utilisation commerciale sera réellement faite sur des critères scientifiques et bénéfiques pour la population, plutôt que sur de simples considérations économiques. Néanmoins, nous pouvons noter que Hoffman-LaRoche s'est engagé à fournir gratuitement aux Islandais les médicaments qui pourraient provenir des recherches menées en Islande.

Qu'en sera-t-il de l'accès à ces données par d'autres chercheurs ? Ceux qui ont déjà obtenu une licence s'inquiètent des conflits qui pourraient avoir lieu avec la société pharmaceutique en cas de travail sur une même maladie. La question se pose de savoir dans quelle mesure une société privée peut exploiter à son propre profit une ressource issue d'une population.

¹³ Palsson G et Rabinow P. Islande : le cas deCode. Biofutur 2000. <http://www.biofutur.com>

Malgré toutes ces controverses, le modèle islandais apporte un certain nombre de points positifs dans la réflexion autour de la création de biothèques et leur exploitation. D'un point de vue technique, il est certain que les méthodes concrètes de cryptage des données et leur contrôle (système de cryptage contrôlé par des tiers) apportent des avancées concrètes dans ce domaine [21]. De plus ce contrôle est effectué par les institutions publiques, ce qui assure normalement une certaine légitimité au système.

De même dans le domaine du consentement, il est certain que la voie choisie ne répond pas forcément aux recommandations internationales, et nationales actuelles. Néanmoins, il pourrait être intéressant de réaliser auprès de la population une estimation de leur avis sur la question ; il y aurait aujourd'hui moins de 10% de la population (7% en avril 2000, 17 mois après que la loi soit passée [22]) qui se seraient inscrits sur les listes d'opposition à l'accessibilité à la base de données médicales. **Est-ce représentatif ?** Nous n'avons pas eu accès au contenu du consentement signé dans le cas de la base de données génétiques. Il serait intéressant dans analyser le contenu. **Comment valider la notion de consentement présumé dans le cas de l'accès aux dossiers médicaux ? Sur quels principes se sont basés les responsables de la banque pour créer une distinction entre l'accès à la base de données génétiques et la base de données des dossiers médicaux ?**

Il est intéressant de constater que bien qu'en Islande, le projet soit réalisé par une société privée, de la même façon qu'en Estonie, une réglementation nationale a été mise en place pour permettre une meilleure lisibilité du projet et surtout un contrôle par l'état du projet à large échelle sur toute la population.

La banque suédoise UmanGenomics:

La banque suédoise UmanGenomics est également un bel exemple d'entreprise possédant une collection d'échantillons sur une population relativement large et souhaitant développer des collaborations avec des laboratoires de recherches et des entreprises après identification en interne de mutations à l'origine de certaines pathologies courantes de la population. A la différence de deCode, la société est détenue majoritairement (51%) par des fonds publics constitué en particulier par l'université hébergeant cette société. Se pose la question des conflits d'intérêts pouvant exister entre les investisseurs et leurs clients (les malades des hôpitaux publics) [23]. La société possédait, en 1999, environ 100 000 échantillons de 60 000 individus. Une des caractéristiques majeures de cette banque réside également dans le fait que

la banque en soi n'est pas commercialisable, seules les informations qui en seront issues pourront l'être.

I.C.3. Vers une commercialisation des collections

En France, les exemples connus du public de cessions à titre financier d'échantillons biologiques, voire de collections complètes, sont peu nombreuses. Un exemple concret est celui du projet Chronos collectant de l'ADN de personnes âgées de plus de 90 ans ayant débuté en 1991 au CEPH. En 1996, le directeur du CEPH, G. Thomas, signe à l'insu de l'initiateur de la collection, F. Schächter, un contrat avec la société de biotechnologie, Genset, leur donnant entre autres une exclusivité dans l'utilisation de la collection pour une contribution financière de 32 millions de francs [24]. Un antécédent à cette histoire concerne la collection d'environ 500 familles de diabétiques que le docteur Froguel et le professeur Daniel Cohen avaient constituée et que ce dernier souhaitait vendre à une société de biotechnologie américaine, Millénium, dont il était consultant et actionnaire. Le docteur Froguel s'était insurgé contre cette vente et a quitté depuis le CEPH pour s'installer à Lille¹⁴. Ce conflit avait été à l'origine du rapport Louisot demandé par le gouvernement de l'époque.

Ces exemples ne sont sûrement pas isolés.

Deux types de contrat sont possibles entre les laboratoires académiques et les sociétés ou entre les sociétés entre elles :

- des contrats d'accès au matériel génétique pour une étude précise ou, plus rarement
- des contrats de cession pure et simple du matériel génétique.

Ces derniers types de cession se réalisent grâce à des sociétés uniquement dédiées à la collecte d'ADN.

Quels sont les prix de telles collections ? Selon F. Thomas de Genset, les prix peuvent aller de plusieurs milliers de francs pour l'ADN d'une personne à quelques millions de francs au maximum pour une collection : ceci dépendant du nombre d'échantillons et de la qualité des données cliniques associées¹⁵. Voici une présentation de quelques exemples concrets de commercialisation d'échantillons biologiques humains.

¹⁴ Nouchi F. Les pouvoirs publics veulent une transparence des recherches sur le génome humain. Le Monde. 24 Mars 1994

¹⁵ Lima P. Soupçons sur les banques d'ADN. Le Monde Diplomatique. Mai 2000

La banque de cellules anglaise ECACC¹⁶, fondée en 1984 par le ministère de la recherche britannique, est une institution publique sans but lucratif. Elle possédait en 1994, au moment du rapport Louisot, 15 000 échantillons humains sur plus de 200 affections. L'ensemble des collections est présenté dans un catalogue disponible sur internet avec des informations générales (nom de la pathologie, échantillons disponibles, responsables de la collection). Ce groupe assure également le stockage des doublons. Les cessions de collections se réalisent en fonction de la convention convenue entre le responsable de la collection et l'ECACC. Les prix ne sont pas disponibles directement sur le site Internet.

L'institut Coriell¹⁷ possède la plus vaste collection de culture cellulaire humaine. Il a établi des lignées de plus de 42 000 échantillons humains depuis 1964. Son objectif est la redistribution de ces échantillons de par le monde : jusqu'à ce jour ces cellules ont été distribuées dans des centres de recherche publics et privés aux Etats-Unis et dans 54 pays étrangers. Le catalogue en ligne permet d'avoir accès aux différentes collections et de commander des échantillons : les prix allant de 50\$ à 150\$ pour un échantillon d'ADN. Il est possible d'acheter des cellules immortalisées de familles entières ou de groupe d'individus. On peut trouver en ligne des cellules immortalisées de Français en provenance du CEPH ! *« Les échantillons que vous trouvez aujourd'hui en vente sur le Web sont issus d'une quarantaine de familles qui s'étaient proposées bénévolement comme familles de référence dans le cadre du programme Génome Humain »*, commente Gilles Thomas, directeur scientifique du CEPH. C'est en 1991 que le CEPH a ensuite donné ces échantillons au National Institute of Health qui les a transmis à l'Institut Coriell. *« Il est maintenant trop tard pour prévenir les familles. D'ailleurs nous ne les retrouverions sans doute pas, certaines personnes étant décédées depuis et les autres perdues de vue »* poursuit-il. Nous pouvons nous demander qu'elle serait la réaction de ces personnes sachant que leur ADN est aujourd'hui achetable par n'importe quelle équipe de recherche pour la somme de 75\$ l'échantillon¹⁸.

Il est intéressant de noter que récemment le Généthon a souhaité mettre un catalogue en ligne des différentes collections en sa possession. Mais sans un avis du CCNE, toujours en attente, et l'existence de certaines réticences de chercheurs, le projet ne s'est pas encore concrétisé. Ce projet a pour objectif de mettre à disposition d'autres communautés scientifiques les échantillons stockés avec l'accord initial des collectionneurs. Pour le prix, il avait été décidé

¹⁶ Accessible sur le site <http://www.ecacc.org.uk> visité le 19/09/02

¹⁷ Accessible sur le site <http://www.arginine.umdnl.edu> visité le 19/09/02

¹⁸ Cf. note de bas de page 5

d'estimer un coût de gestion des échantillons (traitement, conditionnement, conservation en incluant les charges, le personnel ...) et de l'utiliser pour établir un prix de mise à disposition des échantillons. Il faudra tenir compte également de la difficulté d'établir la collection : rareté de la pathologie, quantité de matériel biologique disponible ...

Cette commercialisation d'échantillons et des données associées amène quelques questions quant à l'information initiale à transmettre aux participants, aux prix à pratiquer, aux informations pouvant être transmises avec les échantillons lors de leur cession...

II. Bénéfices et risques liés aux recherches en génétique humaine

Nous avons décrit précédemment les différents types de tests génétiques existant, mais il est important de tenir compte des bénéfices puis des limitations des tests génétiques et des risques associés pour mieux comprendre la problématique inhérente à cette pratique.

II.A. Bénéfices potentiels obtenus grâce aux tests génétiques

Dans le cas d'une personne issue d'une famille à risque, la réalisation d'un test génétique et le retour de résultat peuvent permettre de lever une certaine forme de doute. Le doute levé, il sera possible si le résultat est positif de mieux prendre en compte, dans le suivi médical et le mode de vie, la prise en charge de la personne. Par exemple, on réalisera des analyses annuelles de colonoscopie dans le cas d'une prédisposition à un cancer du colon. Dans le cas d'un résultat négatif, il sera possible au contraire de limiter les bilans de santé et les tests nécessaires.

Les tests génétiques peuvent également donner des informations sur l'évolution de la maladie ou sur la réponse à certains traitements. Par exemple, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, une personne porteuse de deux copies de l'allèle muté ne répond pas au traitement à la Tacrine, alors qu'une personne porteuse d'une seule copie y répond plus efficacement [25].

Le développement de la pharmacogénomique permettra, notamment à long terme, le développement de médicaments spécifiques pour certains patients en fonction de leur efficacité ou de l'absence d'effets secondaires. Il permettra également d'augmenter la sécurité et la tolérance durant les essais cliniques en sélectionnant la population testée [1].

II.B. Limitations des tests génétiques

Il faut tout d'abord considérer que la réalisation d'un test génétique donne des informations uniquement sur les mutations recherchées. Or il est important de rappeler qu'une maladie peut avoir comme origine plusieurs types de mutations, le test réalisé ne donnera des informations que sur les mutations testées et ne régleront pas définitivement le statut des autres mutations potentielles qui ne sont pas forcément connues ou identifiées au jour de l'analyse.

En fonction des individus, il est important de prendre en compte le fait que les mutations d'un même gène peuvent avoir des conséquences différentes en terme de sévérité de la maladie : conséquences qui ne sont pas toujours bien connues. En outre, la sévérité d'une mutation est liée également au reste du fond génétique de la personne, mais également à son environnement. Par exemple dans le cas du cancer du sein, la mutation du gène BRCA1 est présente dans la moitié des familles avec une histoire de cas multiples de cancer du sein. Si une femme sans histoire familiale présente la mutation, cela ne signifie pas forcément qu'elle développera la maladie. De la même façon, si elle n'a pas la mutation, cela ne signifie pas forcément qu'elle ne développera pas de cancer du sein ou de l'ovaire. Cette problématique encore peu maîtrisée entraîne inévitablement une grande part d'incertitude dans les pronostics et les probabilités de développer telle ou telle maladie.

Enfin une des considérations à prendre en compte repose sur le fait que des traitements effectifs ne sont pas toujours présents malgré que le test prédictif soit disponible. On parlera alors de “*therapeutic gap*”. Considérant les risques associés à la connaissance de cette prédisposition les conséquences peuvent être importantes. Nous allons développer ci-dessous ces risques associés.

II.C. Risques des tests génétiques

Nous partons du principe que le risque lié à la divulgation d'information sur la santé d'un individu a déjà été évalué dans le cadre de la divulgation du dossier médical. Il existe également une réflexion poussée sur les principes éthiques qui doivent sous-tendre tout

protocole de recherche scientifique sur l'être humain et le traitement des informations traitées au cours de ces études ¹⁹.

En revanche, nous considérons qu'il existe certains risques plus spécifiques au domaine de la génétique et de son utilisation dans le milieu de la recherche ou le milieu médical. En effet, tandis que le dossier médical apporte un état des lieux des maladies déclarées, la réalisation de tests génétiques peut dans certains cas apporter des informations sur l'avenir avec les tests de prédisposition ou les tests de diagnostic présymptomatiques. Annas parle alors des données génétiques comme celles d'un journal du futur ("*Futur Diary*") [26]. C'est évidemment de ces informations sur un futur plus ou moins proche que nous allons traiter.

II.C.1. Conséquence pour l'individu de la connaissance d'une prédisposition ou d'un risque pour sa santé

Un aspect crucial de l'utilisation des tests génétiques à des fins prédictives est l'interprétation de l'information générée. Ceci est particulièrement important dans le contexte des diagnostics prédictifs qui sont communiqués au malade sous forme statistique ou de probabilité de survenue de la maladie et pour des pathologies pour lesquelles, bien souvent, il n'existe pas de traitement. Les arguments de la recherche indiquent que si les informations génétiques sont de nature probabiliste, les perceptions humaines ont tendance à être binaires, c'est-à-dire qu'un fait se produit ou ne se produit pas [27]. Un exemple illustrant ce propos est celui de la réaction de femmes à l'annonce d'un résultat au dépistage de la prédisposition au cancer du sein. Certaines considèrent l'information reçue comme une prédiction absolue ; ainsi, de nombreuses femmes ont répondu à un résultat négatif par une demande de mastectomie bilatérale et par la prise de mesures prophylactiques. Ceci peut paraître un acte extrême pour un résultat génétique qui suggère seulement une probable augmentation du risque de développer un cancer.

L'impact de la connaissance d'un résultat à un test génétique de prédisposition peut tout aussi bien influencer le futur mode de vie de la personne concernée. Toujours sur le même exemple, une femme a choisi de ne pas avoir d'enfants car elle était certaine de développer un cancer du sein et ne souhaitait pas laisser derrière elle des enfants sans mère. Après avoir reçu un résultat négatif au dépistage du gène BRCA, elle a immédiatement décidé d'aller de l'avant et d'avoir des enfants. Une autre personne, ayant appris un résultat positif a affirmé qu'elle ne

¹⁹ Il est possible de trouver un certain nombre d'information sur ces données sur le site internet : <http://www.inserm.fr/ethique> thèmes dossier médical et droits des patients.

voudrait pas d'enfants biologiques mais qu'elle allait plutôt en adopter [28]. Au-delà des choix de reproduction, il peut se poser également des choix professionnels et d'investissement. Cet impact sur les choix de vie peut entraîner des conséquences graves sur l'état psychologique de l'individu avec des états d'angoisse, de confusion, de rage, de désespoir voire de dépression. Cet individu, quoiqu'en bonne santé, sent cette épée de Damoclès au dessus de sa tête et de celle de ses collatéraux.

La spécificité des tests génétiques se résume le résultat qui en découle concernant non seulement l'individu mais également sa famille et sa lignée à venir. En effet, l'information génétique n'est pas personnelle : une personne indiquant à ses proches qu'elle est porteuse d'une mutation génétique peut faire naître le doute dans l'esprit de ses enfants aussi bien que ses parents. Une telle information peut donc avoir des répercussions graves sur les membres de la famille. Il peut y avoir également des répercussions sur le conjoint qui peut remettre en question sa relation et ses projets de vie commune. Il est également possible que l'information génétique (exemple indirect du groupe sanguin ABO) révèle des cas de fausse paternité.

Si le test d'un membre d'une famille à risque ne révèle pas de prédisposition à une maladie héréditaire, les problèmes ne sont pas tous résolus pour autant. Certaines études montrent que ceux qui ne sont pas porteurs d'un gène muté rencontrent parmi les leurs des difficultés d'un autre ordre : d'une part, la " maladie " demeure dans la famille et, d'autre part, le hasard génétique, qui épargne les uns et affecte les autres, est mal vécu.

Les enjeux psychologiques et sociaux pour l'individu suite à la connaissance d'un statut génétique sont considérables. Ils sont donc à prendre en compte lors de la réalisation de test génétique dans le cadre de la prise en charge médicale, mais également dans le cadre de la recherche avec un retour d'information probable de résultats au participant. Il conviendrait de réfléchir sur le droit de ne pas savoir, le pouvoir prédictif, et sur les moyens de prévention qui pourraient découler du résultat [6].

II.C.2. Transmission d'information à des tiers : employeur, assureur, famille ...

Le non respect de la confidentialité des données peut amener à la connaissance de tiers des informations importantes sur l'individu ainsi que sur sa famille. La transmission d'informations peut se réaliser à plusieurs niveaux : demande d'information au participant à la recherche ou au chercheur réalisant les recherches par l'employeur ou l'assureur ... Les conséquences socio-économiques pour l'individu peuvent être : licenciement ou absence de

promotion, non prise en charge dans le cadre de l'assurance santé ou d'assurance vie (pouvant avoir des conséquences en terme de choix d'investissement de l'individu ne pouvant, par exemple, obtenir un prêt pour l'achat d'une maison). Des cas d'enfant rejeté par leurs parents adoptifs du fait de leur statut génétique ont également été décrits.

Dans le cadre de l'emploi, nous pouvons citer le cas de sociétés américaines d'aviation qui ont fait rechercher chez les individus d'origine africaine leur statut génétique face à l'anémie drépanocytaire, afin d'éviter tout malaise lié à l'hypoxie en vol. Plus récemment, nous pouvons citer le cas de la société Burlington Northern Santa Fe Railroad Company²⁰ (« BNSF ») qui réalisait sur ses employés et sans leur consentement des tests de prédisposition au syndrome du canal carpien. Il s'agit de troubles musculo-squelettiques touchant la main et le poignet du fait de l'usage intensif de la souris de l'ordinateur. Cette affection atteindrait suffisamment d'individus pour que l'industrie lui porte une attention toute particulière. Néanmoins, ces cas restent tout de même isolés et la société BNSF y a très vite mis fin. L'intérêt des employeurs américains pour les tests génétiques sera limité par la valeur prédictive encore limitée des tests et surtout par la peur d'être pris en faute dans un pays où la conduite en justice peut conduire à des dommages et intérêts astronomiques. De plus, il faut rappeler que les couvertures maladies sont prises par les entreprises pour leurs employés. Ainsi, pour une petite entreprise, chaque individu représente un poids non négligeable dans la balance. Si l'un des employés déclenche une maladie au traitement coûteux c'est alors la capacité de l'entreprise à offrir une couverture santé aux autres employés qui est remise en cause. On peut alors comprendre l'intérêt de certains aux tests de prédispositions.

Pour les assurances, les disparités internationales de l'encadrement juridique sont de mise. Globalement les tests génétiques ne sont pas demandés sans le consentement du contractant, en revanche un résultat positif pourrait être utilisé pour refuser un accès à une assurance vie, assurance de prêt ... Le cas des assurances maladies pour les pays ne possédant pas de couvertures universelles est également un problème où le flou persiste quant à l'intérêt d'utiliser ces tests. Aux Etats Unis, nous pouvons citer une étude réalisée par l'université de Georgetown (Washington DC) où 22% des personnes interrogées en 1996, faisant partie d'associations de patients de maladies génétiques, s'étaient vues refuser l'accès à une

²⁰ Deroin P. " Tests génétiques : l'Amérique endigue les abus ". *Biofutur*, n°212, juin 2001, p 66-70

couverture de santé. Il est possible également qu'un individu présentant le gène d'une maladie neuromusculaire se voit refuser une assurance automobile.

Il est important de souligner ici la problématique de l'exploitation des résultats des tests génétiques. En effet, dans quelles mesures un assureur peut-il tenir compte d'un facteur de prédisposition génétique ? Quelle est la réelle valeur prédictive d'un tel résultat connaissant le contexte scientifique actuel ? Est-ce que le fait qu'assureurs ou employeurs puissent demander des tests déjà pratiqués ne va pas entraîner chez les individus une volonté de ne pas s'informer de leur état de santé ?

Un autre axe de réflexion porte sur le fait que nous avons vraisemblablement tous une prédisposition à développer une maladie d'origine génétique qui entraînera inévitablement des calculs de risques beaucoup trop compliqués. Le contrôle, en revanche, pourrait se faire sur les cas de personnes se sachant atteintes cherchant à obtenir des assurances vies conséquentes. Rappelons également que la discrimination sur des problèmes de santé existe déjà. Lors d'un colloque de la fédération des mutuelles de France s'étant déroulé en mai 2001, un sondage de l'IFOP avait révélé à la question, "avez-vous fait l'objet d'une sélection, d'une exclusion ou d'une surtarification ?", que 10 % de la population, soit en extrapolant 6,5 millions de femmes et d'hommes ont déjà subi une discrimination de ce type, et 28 % disent connaître quelqu'un de leur entourage dans cette situation²¹. L'existence des certificats médicaux d'aptitude à l'embauche et des questionnaires santé dans le milieu assurantiel sont en fait des éléments bien ancrés dans nos pratiques que le débat sur l'utilisation des tests génétiques ne remet pas en cause, mais éclaire sous un nouvel angle.

Il est enfin intéressant de dire quelques mots sur les risques de transmission d'information à des tiers de la famille. En effet, nous pouvons rappeler que l'information génétique a la particularité de se partager entre les différents membres d'une même famille. Donc il existe des cas où l'information transmise aux participants à la recherche peut avoir des implications également pour les membres de sa famille. Quelle serait la légitimité de dévoiler un résultat d'un des membres de la famille participant aux autres membres de la famille ? Différents arguments à l'encontre de cette position s'appuient sur le fait que l'on doit respecter l'avis du participant et éviter d'entraîner des conflits internes à ses relations familiales (au sein du couple ou avec les enfants). Que faire en cas de décès de la personne prélevée ? Peut-on

²¹ Handicapés : les Mutuelles demandent la suppression des discriminations. Quotidien du médecin - 17/05/2001

contacter les membres de la famille pour leur dévoiler une information à laquelle ils ne s'attendent pas ou leur demander de poursuivre des recherches qui les concernent mais auxquelles ils n'avaient pas demandé de participer ?

Nous pouvons citer le cas récent d'une étude réalisée à l'université de Virginie où un père d'un enfant participant à des recherches en génétique, s'est plaint que le questionnaire de l'étude incluait des questions relatives à la santé des différents membres de la famille : un consentement éclairé aurait dû être demandé à l'ensemble des membres de la famille [29].

II.C.3. Risque de discrimination et stigmatisation d'une certaine classe d'individus

Le projet diversité du génome humain consistant en la collecte d'échantillons biologiques auprès de diverses populations en voie de disparition avait pour objectif de déterminer qui nous sommes en tant qu'espèces présentes sur la planète. Cependant de nombreuses controverses ont émergé autour de ce projet : ces recherches sont considérées par certaines populations comme une menace réductionniste de leur mythologie, manière de vivre et de leur conception des origines. Comment respecter la diversité culturelle, tout en permettant l'augmentation des connaissances ? Comment utiliser ces données sans entraîner des catégorisations de la population ?

Un certain nombre d'exemples de discrimination et de stigmatisation de population présentant des caractéristiques génétiques communes sont déjà connus et peuvent illustrer ces propos. Nous pouvons citer le cas déjà ancien des années 1970 du dépistage systématique de l'anémie falciforme chez les enfants américains d'origine africaine. Ces tests de dépistage, réalisés sans une réflexion suffisante sur les problèmes culturels et le mauvais usage pouvant découler de ces tests, ces derniers entraînèrent chez les personnes porteuses de la mutation des licenciements, un non accès à certains programmes éducatifs, à l'assurance santé ou l'assurance vie [25].

Nous pouvons citer également le cas de la maladie de Tay-Sachs dont la prévalence est plus importante chez les juifs ashkénazes (1/4 000) et les descendants des canadiens d'origine française que dans la population générale (1/40 000). Ces mêmes juifs ashkénazes seraient également plus sensibles à certains cancers du sein avec des mutations caractéristiques. Les associations juives américaines se mobilisent pour mettre en garde contre la discrimination que les banques et les assurances vont être tentées de faire après ces identifications de

prédisposition de leur population. *“Ainsi l’ascendance juive pourrait-elle devenir suspecte aux yeux des évaluateurs de risque ”*²².

De nombreuses études en épidémiologie génétique se sont basées sur la classification des individus en fonction de critères raciaux et ethniques. Les différences dans les associations de polymorphismes et de maladies pouvant exister entre différents groupes raciaux sont très souvent rapportées par les chercheurs [29]. Et ceci malgré que des études récentes aient apporté certains éléments de réflexion sur les implications négatives de ces études sur ces populations : en terme de racisme par exemple. Pourtant le concept que les races sont issues de constructions sociales et culturelles sans aucune justification scientifique en biologie humaine est largement accepté. Il est important de prendre en compte le fait que le choix de travailler sur un groupe ethnique doit être justifié et que tout résultat, non généralisable avant d’autres études complémentaires et à plus large échelle sur l’ensemble de la population, peut avoir des implications sur le groupe initialement étudié. Austin M.A. prend l’exemple de la population japonaise vivant aux Etats-Unis qu’il étudie : si un allèle de susceptibilité au diabète est découvert, il sera nécessaire d’étudier ce même allèle dans d’autres groupes ethniques avant de pouvoir conclure à une sensibilité du groupe initial. Néanmoins, avant les résultats de ces études complémentaires, ce “mauvais gène ” pourrait être associé uniquement à cette population de Japonais américains, pouvant entraîner des discriminations possibles de ce groupe ethnique.

Un autre auteur rend compte d’un autre préjudice pouvant découler de l’analyse de polymorphisme dans des populations ciblées : les résultats au sein d’une communauté définie pourraient avoir comme conséquence une discrimination au sein même du groupe, en levant les individus les uns contre les autres [30].

Il est intéressant de considérer le cas du développement de la pharmacogénomique dans le cadre de la prise en charge des populations. En effet, quelle sera la stratégie des entreprises pharmaceutiques dans le cadre du développement de nouvelles thérapies en fonction d’une approche basée sur la génomique ? Les sous-groupes de population en faible nombre réagissant mal à certains traitements et identifiés comme tels, auront-ils droit au développement de nouvelles molécules pour assurer leur traitement ou seront-ils considérés,

²² Browaeys D.B. et Kaplan J.C. La tentation de l’apartheid génétique. Le Monde diplomatique. Mai 2000.

comme les personnes atteintes de maladies rares, comme des groupes non économiquement viables ?

Nous avons décrit les bénéfices et risques inhérents aux tests génétiques. A travers nos propos, nous avons pris des exemples à la fois dans le cadre des activités cliniques et des activités de recherche. Les questions sont en effet similaires : il nous paraîtrait incohérent que des principes de protection de la personne soient mis en place dans le cadre de la pratique médicale sans toutefois être introduits pour les activités scientifiques.

Pour conclure sur cette partie et amener les éléments de réflexions éthiques permettant de fonder la réflexion sur la pratique de conservation de matériel biologique humain, nous pouvons rappeler les principes de base d'une recherche éthiquement bien menée que le rapport Belmont soulignait en 1978 ²³:

Principe éthique	Application dans le cadre de la recherche	Commentaires
Respect de la personne	Consentement éclairé	Nécessitant information, compréhension, volonté et confidentialité
Bienfaisance	Evaluation des bénéfices et risques associés à la recherche	Les bénéfices peuvent être directs, ou collatéraux, les risques peuvent être psychologiques, physiologiques et/ou socio-économiques
Justice	Sélection de la population	S'assurer que les résultats seront bénéfiques pour la communauté, éviter d'utiliser des populations facilement utilisables, inclure des populations touchées.

III. Recommandations et réglementations nationales et internationales

*Pour préserver ce qui est unique à l'humain, pour prévenir la perte de ce qui est sacré, on doit en appeler à ce qui a de nouveau dans les droits de l'homme :
“ d'assurer la médiation entre l'éthique, le juridique et le politique, permettant de tracer la limite entre le juste et l'injuste et tendant vers ce que l'on pourrait appeler ... une identité juridique à contenu variable ” Byk [31].*

²³ National Commission for the protection of Human subjects of biomedical and behavioral research. The Belmont report : ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington DC : Department of Health, Education, and Welfare, 1978. Accessible à l'URL : <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/belmont.htm> visité le 19/09/02

Un des premiers points à résoudre lorsque l'on travaille sur du matériel génétique est de savoir comment le définir : se pose d'abord la question du statut du matériel génétique humain lui-même et ensuite du statut de l'information qu'il contient.

La première question soulève la problématique des approches et attitudes face au corps humain et à ses produits : permettant de résoudre notamment les problématiques de droit des biens, de propriété et de possession avec leurs implications pratiques corrélées en terme de commercialisation par exemple.

La seconde question dépend des attitudes qui prévalent à l'égard de l'information médicale en général et également de l'information personnelle, avec pratiquement les problématiques d'accès, de vie privée, de confidentialité...

III.A. Réflexion éthique sur le statut matériel biologique humain

III.A.1. Statut international

C'est la déclaration universelle de l'UNESCO sur le génome humain et les droits de l'homme de 1997 qui établit dans son article 1 que le "*génome humain (...) est le patrimoine de l'humanité*"[32]. Un travail antérieur à la déclaration de l'UNESCO apportait un éclairage original sur le statut juridique du corps humain. I. Arnoud dans sa thèse de droit "*Les droits de l'être humain sur son corps*", soutenue en 1994 à l'Université de Bordeaux, écrivait "*le matériel biologique présente deux aspects, l'un corporel (l'ADN, support de l'information génétique) et l'autre incorporel (l'information génétique)*". Ce qui fait qualifier le génome, pourtant à l'origine de l'identité humaine de chose. JC. Galloux dans sa thèse de droit intitulée "*Essai de définition d'un statut juridique pour le matériel génétique*" écrivait également qu'une information génétique peut-être à la fois spécifique de l'espèce humaine du point de vue biologique et chose d'un point de vue juridique.

Cependant I. Arnoud a mis l'accent dès 1994 sur le fait que le génome humain devait être considéré comme patrimoine commun de l'humanité. En effet, la part du génome humain commune à l'espèce humaine doit rester non appropriable "*res communis ou res nullius*", comme est considéré dès à présent le génome individuel "*bien inné, hors du droit car le lien qui attache le matériel génétique à la personne n'a pas besoin du droit pour être consacré*". I Arnoux insiste sur le fait que "*la notion de patrimoine commun intangible est proposée pour protéger le génome humain des manipulations susceptibles de modifier l'espèce humaine*".

Mireille Delmas apporte cet éclairage : “ *Si le droit de propriété fait partie des droits de l’homme, le “patrimoine” de l’individu exprime bien autre chose : à la fois contenant et contenu, il marque l’indivisibilité entre le sujet et l’ensemble de ses biens, actuels et virtuels. Dans un sens plus large, le patrimoine de l’humanité a ce caractère transtemporel qui vient d’être évoqué : il ne nous appartient pas en propre mais il exprime une solidarité mondiale non seulement dans l’espace, mais aussi entre les générations qui se succèdent dans le temps...* ”[33].

Ceci va dans le sens du rapport Serusclat qui a permis d’introduire la distinction entre génome de l’humanité et génome individuel : “ *le génome individuel ressortissant de la vie privée aurait droit à la confidentialité. Le droit de regard d’une personne sur l’utilisation de ses cellules ne doit pas être incompatible avec l’idée selon laquelle le génome humain lui-même, constitue un bien public. Le pool génétique serait un bien public détenu en fiducie pour les générations futures. Sa subdivision en lots génétiques très individualisés n’empêche pas de les traiter comme une ressource publique* ” [34].

Néanmoins selon Mireille Delmas-Marty, la déclaration universelle de l’UNESCO sur le génome humain et les droits de l’homme, rédigée dans une forme solennelle qui laisserait penser à une nouvelle déclaration des droits de l’homme pour l’humanité, laisse un peu perplexe, tant elle paraît mêler considérations sociales et biologiques. Notamment à l’article 1^{er} où il est d’emblée affirmé, comme une évidence, que “ *le génome humain sous-tend l’unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine* ” et que “ *dans un sens symbolique, il est le patrimoine de l’humanité* ”. Ainsi rédigée, nous pouvons critiquer ce fondement biologique et de plus limité au seul génome. La seconde partie du texte porte encore à confusion en rattachant au génome la reconnaissance de la dignité et de la diversité des êtres humains, au risque d’exclure la dignité d’êtres qui pourraient naître après des manipulations génétiques. Certes l’article 2 corrige un peu cette dominante génétique en affirmant que “ *chaque individu a droit au respect de sa dignité et de ses droits quelles que soient ses caractéristiques génétiques* ” et que “ *cette dignité impose de ne pas réduire les individus à leurs caractéristiques génétiques et de respecter le caractère unique de chacun et leur diversité* ”. ... Au fond c’est ce mélange d’argument biologiques, symboliques et philosophiques qui paraît inacceptable, plus encore que le recours à la notion de patrimoine commun de l’humanité qui pourrait se lire comme une protection si le texte n’entretenait pas de prudentes ambiguïtés pour ménager “ *le libre exercice des activités de recherche* ” [33].

L'application de ce principe de non patrimonialité à notre sujet porte à confusion : en génétique humaine, les termes de non appropriation du patrimoine collectif (famille, groupe, ethnie) ou encore de patrimoine commun de l'Humanité, même employés au sens symbolique, accentue cette ambiguïté. B. Knoppers ajoute : *“Any explicit refutation or acceptance of the property characterization, however, is not totally without consequences both for its symbolic value and for the economic right that follow”* [35].

Il reste un travail de construction juridique important pour donner un sens et les interprétations au statut de ce matériel génétique. Pour l'instant, le concept de patrimoine commun de l'humanité reste un concept politique sur la scène internationale mais n'est reconnu ni à l'échelle régionale, ni à l'échelle nationale (*“As yet neither regional nor national policy statements have recognized the importance of the collective, universal perspective that adherence to this common heritage concept provides”* [36]). Et il semble impossible que se mette en place un véritable statut légal de ce concept à moins qu'une entité n'assume la responsabilité de le faire appliquer partout dans le monde [36].

Au-delà de cette notion collective du génome humain, la nature familiale du matériel génétique et de l'information gagne de plus en plus de terrain [37, 38]. Les deux organismes internationaux HUGO et WHO considèrent qu'il serait totalement injuste, dans certaines conditions, de cacher certaines informations génétiques à la famille du sujet. Certaines réglementations nationales commencent à tenir compte de cette notion en particulier dans le domaine médical. Dans le domaine de la recherche, il semble que cette notion soit encore difficilement applicable pour concilier respect de la volonté du participant et information de personnes qui ne sont pas au courant des recherches préalablement entreprises.

Au niveau européen, on retrouvera ce respect des droits de la personne et le respect de la dignité de la personne qui constituent les fondations légales et éthiques permettant d'exclure les tissus humains des objets de commerce. Ils sont considérés comme une partie de la personne et ne peuvent faire l'objet de droits de propriété ni être susceptible d'appropriation.

III.A.2. Statut juridique au niveau national du matériel biologique humain

Le statut juridique du matériel et de l'information génétique humains au niveau national reste toujours incertain et ceci pour deux raisons : premièrement la plupart des pays n'ont pris

aucune position sur ce statut, deuxièmement la position de ceux qui en ont prise une est souvent indirecte et peu claire. [35].

L'attribution d'un régime juridique est importante parce que celui-ci déterminera les règles de droit qui régiront la protection, l'utilisation et le transfert du matériel biologique (et a fortiori du matériel génétique) et de l'information génétique. Si les gènes sont perçus comme une extension de la personne, le droit de la personne s'appliquera, si ils sont la propriété de la personne c'est le droit des biens qui s'appliquera. Certains proposent une qualification dite *sui generis* [39] : cette qualification permet d'adapter au cas par cas le régime juridique sans être contraint par le droit des biens ou par d'autres préconceptions juridiques. Ce statut permettrait d'emprunter à de nombreux cadres juridiques existants permettant de satisfaire à la préservation de la vie des individus, leur autonomie, leur intégrité physique et psychologique, tout en favorisant la libre circulation de l'information génétique vitale pour la recherche et le progrès des sciences.

Ce statut étant encore à l'état de projet, nous nous proposons tout d'abord de présenter les trois grandes approches juridiques actuelles des conceptions du statut du matériel biologique humain [40].

- La législation française a une approche dite “ **personnaliste** ” de la nature juridique de l'échantillon biologique, elle implique que le principe du respect de la personne humaine s'applique au matériel qui est retiré de son corps ; le concept de dignité du sujet englobe son corps mais aussi les parcelles de son corps. Dès lors on suppose que le sujet ait le droit de contrôler ce qu'il advient de ses tissus et cellules [41]. Concrètement, cette approche se traduit par une non commercialisation et par le fait que les échantillons pour la recherche sont des dons de la personne.

Ainsi en France l'échantillon biologique recueilli en vue de recherche est un élément hors commerce et “ donné ” [42].

- **un élément hors commerce** (l'article 16-1 du code civil , issu de la loi N°94-653, édicte que “ *le corps humain, ses éléments ou ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial* ”). Ainsi, le corps humain , ses éléments ou ses produits sont hors commerce.

- **donné**: l'être humain est sujet et non objet de droit. "pour cette raison, la plupart des états réfèrent à la notion de don dans leur réglementation sur l'utilisation de la matière génétique humaine en matière de recherche " [41]. Il en est ainsi en effet en France, par le biais de l'article L 1245-3 du CSP qui place sous réserve de la loi Huriet les prélèvements effectués à l'occasion d'une recherche biomédicale sous le régime des prélèvements de tissus et cellules humains "en vue de don" (article L 1242-2).

Ainsi, le droit français reconnaît pour la personne une sorte de **droit de contrôle** sur les éléments détachés de son corps, le statut non patrimonial de ceux-ci, et les qualifie de **don** du moins lorsqu'ils sont prélevés en vue de recherche.

On mesure ici la difficulté de cette qualification juridique pour des activités de cession de ce matériel entre équipes de recherche par exemple puisque certains opposent que le don, ne permet plus le contrôle par le donneur. Ainsi le matériel biologique pourrait être plutôt considéré comme un attribut de la personne et il ne serait pas alors susceptible d'appropriation. Dans ce sens l'ASHG refuse de parler en terme de don "*blanket DNA is the property of the depositor unless otherwise stipulated. Therefore the word "donor" which implies a gift is inappropriate*"[43].

- Cette approche s'oppose à l'approche de type **droit de propriété** [35]²⁴ qui permettrait, selon ses partisans, la plus efficace protection de garantie des droits du patient. Ainsi P. Roche prône que "*le droit de propriété reconnu au titulaire de l'ADN constitue le meilleur moyen de permettre aux individus d'avoir un réel contrôle sur leur échantillon d'ADN, même si d'autres en ont la possession physique. La protection réelle de l'information génétique passe par le contrôle par la personne prélevée, contrôle que seul le droit de propriété autorise.*" [44]. Cette notion amène pour l'individu la possibilité de partager les bénéfices commerciaux de l'exploitation de ses échantillons. Seuls les États-Unis possèdent explicitement un tel droit [43, 45].
- Une approche alternative, de type "**droit incorporel**" a été exposée par le professeur Galloux [46]. Cette approche tend à reconnaître à la personne un droit de destination sur son matériel biologique, c'est-à-dire, suivant une théorie issue du droit d'auteur,

ou du droit de propriété intellectuelle, le droit d'interdire ou d'autoriser les différentes utilisations dudit matériel. Dans le même sens on pourrait citer le considérant 26 de la Directive Européenne relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques [47] qui indique en substance qu'une invention brevetable utilisant de la matière biologique humaine nécessite que la personne dont est issu ce matériel ait exprimé son consentement conformément au droit national. Cette nécessité imposée par la directive européenne, montre bien à quel point le participant à la recherche doit avoir été informé des résultats potentiellement commerciaux qu'il sera possible de tirer des recherches effectuées. L'absence de consentement entraînerait inévitablement une non possibilité d'utilisation des échantillons de cette personne pour la recherche considérée [36].

Ne nous permettant pas de statuer quant à ces positions juridiques, nous pouvons simplement souligner que le flou et la non cohérence nationale et internationale ne favorisent pas une pratique cohérente.

III.B. Respect de la personne et de sa dignité

III.B.1. Consentement : comment prendre en compte la dimension temporelle de l'utilisation des échantillons prélevés ?

Le consentement est la traduction du principe kantien de l'autonomie de la volonté, principe auquel est traditionnellement opposé, dans ce qui est décrit comme une "tension éthique", le principe de bienfaisance.

On oppose ainsi au modèle paternaliste un modèle autonome ; l'exercice de l'autonomie (la capacité à se déterminer librement) est le vecteur de la dignité de la personne. Suivant ce principe, il n'est pas possible d'imposer à l'autre ce que l'on juge être son bien ; et on doit obtenir son adhésion, son consentement [40].

La problématique du consentement se révèle comme une alternative entre, d'une part, une éthique de contrat ou d'enrôlement dans une science qui prend la personne comme "objet", "outil" de recherche afin d'accroître le progrès des connaissances pour la société et, d'autre

²⁴ Les auteurs citent the genetic privacy act " Finally, it is only in the United States that an explicit property position has been put forward with the concomitant possibility for an individual to share in commercial benefits "

part, une éthique de respect de la personne, le rapport chercheur – participant s’exerçant avec l’objectif de nuire le moins possible au participant.

Le consentement a comme signification première “ être d’accord ”, nous rappelle Anne Fagot-Largeault. Elle ajoute que la “*doctrine qui s’est dégagée au niveau international dans les cinquante dernières années est : le consentement libre, éclairé, exprès du sujet est nécessaire (...) mais non suffisant ; il ne décharge aucunement l’expérimentateur de sa responsabilité*” [48].

Le consentement n’est pas un contrat civil au sens du droit, puisqu’il n’existe aucune symétrie d’obligations entre le médecin – chercheur et la personne se prêtant aux recherches, mais plutôt un contrat de raison qui installe les protagonistes dans une éthique “ communicationnelle ”[49]. Il reste alors à définir le contenu de cet échange entre le patient et le médecin – chercheur. Le consentement est alors vu comme un outil à consentir fondé sur une même rationalité, commune à tous les hommes, homme de science ou pas. Ce dispositif fonctionne sur la base des valeurs partagées et des champs intellectuels qui les sous-tendent²⁵.

Ces valeurs sont mises en pratique dans trois champs d’application : la recherche – niveau de la responsabilité de mise en acte du consentement -, le droit – niveau de l’exercice juridique -, la philosophie – niveau de la réflexion bioéthique -.

D’où, on retrouve une des conditions éthiques habituelles validant le consentement : la compétence de la personne se prêtant à la recherche. Les normes de compétence sont : la capacité à témoigner d’un choix en vue de participer à la recherche, la compréhension factuelle du problème, la manipulation rationnelle de l’information, l’appréciation de la nature de la situation [50]. Il serait donc intéressant de vérifier avant et pendant toute mise en place d’un consentement cette dimension de compétence de la personne : ceci nécessiterait nécessairement la mise en place d’outils d’évaluation spécifiques et reconnus.

Au-delà de la compétence de la personne, il semble indispensable qu’un consentement soit complet ou tout aussi complet que possible, or il semble que dans la pratique ce contenu pose problème pour les chercheurs qui l’élabore.

²⁵ A. de Larré de la Dorie – Le consentement et les conditions d’utilisation des ADN dans les recherches en génétique humaine - DEA d’éthique médicale et biologique – Université René Descartes - 1997-1998 : 57p

Comment intégrer la notion de décalage temporel possible entre le prélèvement initial de l'échantillon et son utilisation ? Comment intégrer dans le discours auprès du patient cette notion et permettre également une évolution possible du projet initial en fonction des découvertes sur ces échantillons ? Peut-on envisager un consentement relativement large favorisant des études variées sur les échantillons prélevés ? Cette notion ne remettrait-elle pas en cause la notion de consentement éclairé ? Comment définir la notion de compréhension de l'étude envisagée dans ce cas, si celle-ci n'est pas décrite dans le détail ? Le NBAC a proposé de parler "d'autorisation préalable" à condition évidemment que l'on définisse un minimum le type de recherche future envisagée avec la description des risques et des bénéfices escomptés. Permettre aux individus d'exprimer leur préférence pour des recherches futures va dans le sens d'un respect de la personne [8].

Serait-il possible de proposer un guide de contenu auquel les professionnels adhéreraient, permettant pour chaque cas, unique, de n'omettre aucun point important ?

La notion d'information utile pour l'ensemble de la famille pose un réel problème sur la valeur du consentement individuel, voire au niveau collectif lorsque des études sur des populations entières sont envisagées. Est-il nécessaire pour toute étude génétique de demander les consentements aux collatéraux ?

III.B.2. Respecter les choix du patient

Rappelons une des 10 recommandations de HUGO (organisation sur le génome humain) à propos des principes de conduite de la recherche en génétique de mai 1996 [51] : *"Les choix émis par les participants quant à la conservation ou à l'utilisation d'échantillons et d'informations issus d'eux doivent être respectés, ainsi que leur choix d'être ou non tenus informés des découvertes. ... C'est ainsi qu'on peut faire respecter des valeurs personnelles, culturelles et communautaires"*.

Il est donc primordial de considérer les choix des patients comme un garde fou à des dérives potentielles. Donner le choix, la liberté au participant de participer à un protocole de recherche donne de ce fait aux chercheurs l'obligation de respecter ces choix. Le choix d'un retour d'information est l'exemple souvent mis en exergue pour parler de ces choix : la personne doit pouvoir maîtriser l'utilisation des éléments prélevés sur son corps.

Nous pouvons citer la recommandation 9 du NBAC [8] :

“ to facilitate collection, storage and appropriate use of human biological materials in the future, consent forms should be developed to provide potential subjects with a sufficient number of options to help them to understand clearly the nature of the decision they are about to make ”

Cette recommandation va dans le sens du sens du consentement à choix multiples qui pourrait être envisagé dans le cadre des recherches en génétiques répondant ainsi aux questions que nous nous posions dans la partie précédente sur le contenu du consentement.

III.B.3. Confidentialité

« We are dealing with extraordinarily powerful information in the use of which we must take the utmost care » P.R. Reilly [30]

Nous avons vu précédemment les différents niveaux de gestion des informations concernant le participant à la recherche (cf. I.B.4). Il semble primordial que l'ensemble de la communauté scientifique s'accorde sur ces définitions afin que les discussions et les règles s'établissent sur les mêmes bases.

“L'information génétique doit être confidentielle et respecter l'intimité par le codage de l'information, par des procédures pour en contrôler l'accès et par les mesures de transfert et de conservation d'échantillons et d'informations” HUGO 1996 [51].

D'après cette déclaration du comité HUGO, il semble difficile de conserver des données directement nominatives. Tout stockage d'information devrait se réaliser au minimum de manière codée dans le cadre de la recherche. Nous avons pu observer que ceci n'est pas toujours le cas dans le domaine de la recherche médicale. Il est alors nécessaire d'établir les moyens à mettre en œuvre pour assurer le maximum de confidentialité et permettre ainsi une accessibilité limitée aux données.

Il nous semble primordial que le respect du patient s'entende aussi dans le sens d'un respect des données qu'il transmet : l'accessibilité par des tiers à la relation de confiance établie entre la participant et la personne ayant récolté l'information ne peut se réaliser que dans des règles strictes établies initialement.

Ceci va dans le sens d'un des principes fort de la déclaration d'Helsinki (chapitre 21) : « *Toutes les précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique* » [52].

Dans le cadre de l'activité de stockage d'échantillons biologiques humains, HUGO a ainsi recommandé que l'information génétique soit codée, que des procédures contrôlent l'accès, et que des politiques soient développées et mises en place avant que l'échantillonnage d'ADN ne débute [51].

III.C. Loi française et encadrement de la pratique : des tests génétiques à la conservation d'échantillons biologiques

Les conditions d'accès à l'information génétique s'inscrivent dans la philosophie des lois de bioéthique. Celles-ci ont été construites de manière à assurer dans le Code civil, code des personnes, la primauté de la personne grâce aux principes fondateurs qui organisent le statut civil du corps humain (droit à la dignité, droit au respect, inviolabilité et non patrimonialité), tandis que les règles inscrites au Code de la santé publique organisent et encadrent les investigations permises sur le corps dans le respect des principes affirmés ci-dessus [53].

Il nous a semblé intéressant de commencer par rappeler l'encadrement entourant la pratique des tests génétiques en clinique, puis de rappeler les protections réglementaires existantes pour limiter le mauvais usage des tests génétiques par des tiers, et enfin de s'intéresser à notre sujet des biothèques. Cette démarche nous permettra par la suite de faire référence à cet encadrement dans son ensemble.

III.C.1. Encadrement des tests génétiques dans la pratique clinique

L'examen des caractéristiques génétiques de l'individu a été protégé par plusieurs lois dites lois de bioéthique du 29 juillet 1994. modifiant le code civil et le code de la santé publique.

La première loi, n°94-653, relative au respect du corps humain [42], est venue insérer les articles 16-10 à 16-12 du code civil qui traitent de l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques. Il est alors spécifié que l'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise *qu'à*

des fins médicales ou de recherche scientifique, le *consentement* de la personne devant être recueilli préalablement.

Dans le Code de la santé publique, par la loi n°94-654 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 [54], a été ajouté l'article L. 1131-1. Ce dernier précise une seconde fois que l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques ne peut être entrepris qu'à des *fins médicales ou de recherche scientifique* et qu'après avoir recueilli son consentement. De plus, il est indiqué ici que le *consentement* de la personne doit être rendu *par écrit*.

Alors que les articles 16-10 à 16-12 du Code civil font bien la distinction entre l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques, l'article L 1131-1 du CSP est plus confus dans sa rédaction en parlant d'examen des caractéristiques génétiques. Il conviendrait de bien distinguer les deux situations, qui sont fort différentes. De plus, autre différence, l'étude génétique des caractéristiques d'une personne est une notion plus limitée que l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne. En effet, la première semble qualifier les moyens par lesquels peuvent être étudiées les caractéristiques d'une personne (la génétique, moléculaire ou cytogénétique) à l'exclusion de tout autre moyen alors que le second pourrait être réalisé par n'importe quel moyen biologique.

Nous allons compléter ce descriptif de l'encadrement des tests génétiques par l'étude du projet de loi relatif à la bioéthique adopté par l'assemblée nationale en première lecture et transmis au sénat le 22 janvier 2002. Tout d'abord, pour pallier les confusions signalées ci-dessus, il est prévu que l'article 16-10 traite désormais de l'examen des caractéristiques génétiques et non plus de l'étude génétique, permettant ainsi d'englober les différents moyens biologiques d'analyse des caractéristiques génétiques d'un individu. La seconde modification qui nous intéresse porte sur l'article L. 1131-1 du Code de la santé publique et consiste en la précision des conditions dans lesquelles le consentement peut ne pas être recueilli (situation d'urgence ou impossibilité matérielle).

Néanmoins, ce projet de loi ne propose toujours pas de définition claire du terme test génétique.

Pour revenir au texte de loi existant, nous pouvons remarquer qu'en l'absence de la parution de décret d'application en Conseil d'état devant fixer les *conditions dans lesquelles pourront être réalisées dans l'intérêt du patient la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales*, les articles présentés ici imposent seulement de recueillir par écrit le **consentement** de la personne qui se soumet à un test génétique.

Une étape décisive dans la pratique des tests génétiques a été marquée par la rédaction en Conseil d'état du décret n°2000-570 du 23 juin 2000 [2]. Il fixe **les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques** d'une personne et de son identification par empreintes génétiques *à des fins médicales* et modifie le code de la santé publique. **Il est donc exclu, du cadre de ce décret, la réalisation d'examens à des fins de recherche.**

Ce texte a été rédigé pour encadrer les examens des caractéristiques génétiques ayant pour objet :

- "soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes " ;
- " soit de rechercher chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou de plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance ".

Ce décret a été rédigé dans un souci éthique de renforcer la protection de la personne face au développement croissant des tests génétiques mais, de par sa rédaction ambiguë, il soulève de nombreuses interrogations que nous nous proposons d'analyser.

En effet, le législateur a souhaité renforcer l'encadrement relatif à la prescription, à la pratique et à la communication des résultats des tests génétiques par la rédaction des articles R.145-15-1 à R.145-15-15 du CSP et à améliorer l'assurance qualité par la mise en place d'une commission consultative en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales (articles R.145-15-16 à 20 du CSP).

Tout d'abord, un effort a été réalisé dans l'intention de renforcer la protection de l'individu en imposant des conditions de prescription tout à fait particulières. On doit avant tout assurer une prise en charge suffisante du patient en lui apportant toute l'information, l'encadrement et le soutien psychologique nécessaires à la réalisation d'un tel examen médical. L'article R. 145-

15-5 du CSP impose ainsi que la prescription des tests génétiques aux personnes asymptomatiques soit réalisée au sein d'une *consultation pluridisciplinaire* réunissant toutes les compétences indispensables à une telle prise en charge; ces consultations auront dû présenter au préalable un *protocole de prise en charge* des patients devant la nouvelle commission. On retrouve ici la nécessité de *consentement* du patient, déjà évoquée dans les lois de bioéthique de 1994.

De plus, le législateur a imposé pour les mineurs des conditions de prescription particulières. En effet, l'article R.145-15-5 du CSP impose que les examens ne soient réalisés que si “ *ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates* ”.

En ce qui concerne la réalisation des examens, une commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales a été mise en place. Elle est chargée d'agrée et d'autoriser la pratique par les praticiens d'une part et les laboratoires d'autre part. La naissance de cette commission laissant paraître le souci des législateurs d'assurer, comme le CCNE l'avait proposé en 1995, la qualité des tests génétiques.

Une grande innovation concerne le schéma de communication des résultats. Ceux-ci ne seront plus rendus au patient directement par le laboratoire comme pour les analyses de biologie classiques, mais par l'intermédiaire du médecin prescripteur, ceci permettant d'assurer au patient toutes les données nécessaires à la compréhension des résultats.

La rédaction de ce décret laisse apparaître certaines faiblesses et points obscurs.

Le décret s'adresse initialement aux personnes symptomatiques d'une part et à celles asymptomatiques d'autre part mais par la suite, les articles ne traitent que des “**personnes asymptomatiques mais présentant des antécédents familiaux**”. Alors qu'en est-il des personnes asymptomatiques ne présentant pas d'antécédents familiaux ? Sont-elles soumises à ce décret ou l'examen de leurs caractéristiques génétiques est-il interdit dans la pratique médicale ?

Cette interrogation en soulève une autre : celle du dépistage génétique. En effet, en considérant la définition suivante : “ examen pratiqué sur un groupe défini de personnes en vue d'identifier un stade précoce, un stade préliminaire, voire un facteur de risque ou une

combinaison de facteurs de risque décelables avant le déclenchement d'une maladie", le dépistage s'inscrit dans le contexte des personnes asymptomatiques sans antécédents familiaux. Ceux pratiqués depuis plusieurs années systématiquement à la naissance (cas de la phénylcétonurie) devraient-ils se plier à cette nouvelle réglementation ? La pratique actuelle "de routine" deviendrait alors difficilement compatible avec l'encadrement imposé par cette réglementation.

De plus, les termes "antécédents familiaux" employés ici peuvent être interprétés de manière totalement différente selon que l'on considère les définitions scientifiques ou juridiques de la famille. Un enfant adopté aurait-il accès à l'examen de ses caractéristiques génétiques si sa famille d'accueil présente des antécédents ? Et qu'en est-il de ces mêmes enfants qui n'ont pas connaissance de leurs antécédents familiaux au sens scientifique du terme, ont-ils l'impossibilité d'accéder à leur terrain de susceptibilité génétique ?

Enfin, il a été ajouté, par le biais de l'arrêté du 11 décembre 2000 [55] aux examens nécessitant une analyse directe de l'ADN ou des chromosomes, une liste d'analyses de nature biochimique renseignant sur la composante génétique des maladies détectées. Cette démarche confirme bien la volonté d'encadrer toutes analyses susceptibles de renseigner sur la nature génétique d'une pathologie et repose ici la problématique de la définition des "tests génétiques" déjà soulevée dans le début de nos propos. Nous pouvons constater à la lecture de cette liste que la technique est citée et non la pathologie concernée. Nous pouvons nous poser la question de la légitimité de cette démarche sachant qu'une même technique pourrait servir aux diagnostics de différentes pathologies (cas de la maladie d'Alzheimer et d'une prédisposition à des risques cardiovasculaire) et qu'une pathologie peut être diagnostiquée par des techniques évoluant avec le temps. Nous pouvons nous demander si le législateur a réellement voulu encadrer par ce texte la prise en charge des patients pouvant être atteints par certaines pathologies.

Ces textes ont été rédigés dans une perspective de protection maximale de la personne dans le cadre de l'examen de ses caractéristiques génétiques ; sa parution est la preuve du désir de l'état d'anticiper tous risques de mauvais usage des tests génétiques naissants. Cependant, cet encadrement extrême n'est-il pas disproportionné pour certains examens réalisés depuis longtemps en routine ? Qu'en est-il de la liste d'examens biochimiques qui a été ajoutée dans le cadre de cette législation, ne devrait-elle pas être allongée, au risque de compliquer sensiblement la pratique actuelle ? Quelles seront les conditions de mise à jour de cette liste ?

Rappelons que l'ensemble de ces dispositions n'encadre que la pratique clinique et non pas les activités de recherche, néanmoins certaines réflexions mériteraient d'être partagées (retour de résultat, information du patient, ...).

III.C.2. Utilisation de l'information génétique par des tiers

On peut constater que le droit français laisse s'affronter deux logiques : une logique bioéthique inspirée par les Droits de l'homme et une autre, économique, relevant du droit du travail [56]. En effet, l'information génétique sera protégée par la première et fragilisée par la seconde.

Comme nous l'avons vu précédemment, les lois de bioéthique de 1994 n'autorisent la réalisation des tests génétiques *qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique*, le consentement de la personne devant être recueilli préalablement. Ainsi, toute demande s'appuyant sur une finalité différente (finalité économique, curiosité des employeurs ou assureurs) doit se trouver d'emblée invalidée et encourt des sanctions pénales. Nous nous proposons d'analyser dans le détail les modalités.

III.C.2.a. Dans le monde du travail

De manière contradictoire, la prévention est une exigence posée par le droit du travail. En effet, la prévention des maladies professionnelles est l'une des préoccupations majeures du droit du travail et l'employeur est tenu d'évaluer les risques pour la sécurité et la santé des travailleurs (Code du travail, article L. 230-2.II). Mais la préoccupation est ici, non plus de chercher à éliminer des facteurs environnementaux prédisposant au déclenchement de la maladie, mais d'éviter que des personnes génétiquement prédisposées n'y soient exposées avec toutes les dérives que cela peut entraîner. Un exemple d'abus de ce genre est celui qui a été pratiqué par la société Burlington Northern Santa Fe Railroad Company et dont nous avons parlé précédemment²⁶ (cf. II.C.). Qu'en serait-il de l'utilisation des tests génétiques prédictifs qui concerneraient des inaptitudes futures ? L'inaptitude dont parlent les textes en médecine du travail concerne l'inaptitude actuelle : dans quel cadre juridique pourrait-on utiliser les tests génétiques pour la prévention tout en évitant toute discrimination ?

²⁶ Deroin P. " Tests génétiques : l'Amérique endigue les abus ". *Biofutur*, n°212, juin 2001, p 66-70

La loi N°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [57], amène une précision dans le code du travail en interdisant par l'article L 122-45 l'utilisation des tests génétiques dans le cadre de l'emploi.

Nous pouvons citer pour alimenter cette courte réflexion une étude réalisée auprès de syndicats et de représentants du patronat belges qui relate les peurs et les désirs des ces deux groupes face au développement de ces tests [58].

III.C.2.b. Dans le monde des assurances

La question se pose dans des termes voisins de ceux applicables en matière de droit du travail. Cependant, les intérêts liés à la protection de l'individu ne sont pas ici des justificatifs pertinents à l'utilisation de tels tests.

Tout d'abord, il est important de noter que, de tout temps, l'assureur a cherché à s'informer sur l'état de santé de ses clients dans le but de minimiser ses risques financiers. L'article L113-8 du code des assurances impose aux personnes assurées une obligation de loyauté selon laquelle il peut y avoir nullité du contrat d'assurance en cas de réticence ou de fausse déclaration intentionnelle de la part du contractant.

Mais l'avènement des tests génétiques rend une nouvelle discrimination possible, une discrimination basée sur les caractéristiques génétiques de l'individu. A cet effet, plusieurs mesures ont été prises pour éviter une telle dérive de l'utilisation des tests génétiques, qui initialement ne doivent être pratiqués qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique (article 16-10 du code civil et l'article 226-26 du code pénal qui punit le détournement de leurs finalités médicales ou de recherche scientifique les informations recueillies sur une personne au moyen de l'étude de ses caractéristiques génétiques). Dans un premier temps, la fédération française des sociétés d'assurance (FFSA), qui regroupe 95% des compagnies, a reconduit le moratoire adopté en 1994. Les assureurs s'engagent, jusqu'en 2004, "*à ne pas tenir compte des résultats de l'étude génétique des caractéristiques d'un candidat à l'assurance, si ceux-ci sont apportés par l'assurable lui-même*"^{27, 28}.

²⁷ FFSA. Etude génétique des caractéristiques d'une personne- Engagement des sociétés d'assurances membres le 23 mars 1999

²⁸ Benoit Browaeys, Kaplan JC " La tentation de l'apartheid génétique ".*Le monde diplomatique* du 23.05.2000

De plus, l'assurance maladie, la loi n°99-641 du 27 juillet 1999, portant sur la création d'une couverture maladie universelle, interdit formellement "*la prise en compte, par les organismes d'assurance maladie, des résultats des caractéristiques génétiques d'une personne même si ceux-ci sont apportés par la personne elle-même*".

Le projet de loi de révision des lois de bioéthique adopté à l'assemblée nationale [59] réaffirmait avec force ces points, puisqu'il proposait d'adjoindre au code civil le principe de non-discrimination en raison de caractéristique génétique de la personne : "*nul ne peut faire l'objet de discrimination du fait de ses caractéristiques génétiques*". En outre les dispositions actuelles du code pénal et du code du travail qui sanctionnent déjà des délits de discrimination seraient complétées pour être étendues aux discriminations fondées sur les caractéristiques génétiques des personnes (Code pénal Article 226-25 et 226-26). On peut noter toutefois que, comme le proposait le conseil d'État, ce texte n'amenait pas de proposition de loi relative aux assurances.

La loi N°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [57], a amené une avancée par rapport à ce point sur les discriminations en validant l'article 16-3 du code civil : "*nul ne peut faire l'objet de discrimination du fait de ses caractéristiques génétiques*" puis en insérant l'article L.1141-1 du CSP qui prévoit que les entreprises et organismes qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personnes demandant à bénéficier de cette garantie, même lorsque ces résultats leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord. Le texte prévoit également qu'aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats ne peut être posée aux personnes demandant à bénéficier d'une garantie. Le code pénal est également modifié dans ses article L-225-1 et 225-3 qui réaffirme les peines encourues en cas de discrimination sur des caractéristiques génétiques.

La France s'est donc dotée d'une réglementation sévère quant à la non utilisation des tests génétiques par les assureurs pour les assurances décès et d'invalidité en mettant en place des textes généraux et des textes particuliers. On peut se poser la question d'une telle précision ? La question de la définition des tests génétiques reste posée dans ces textes et dans la pratique d'utilisation des tests génétiques : en effet est-ce que les tests biologiques ne concernant pas directement l'ADN mais apportant indirectement des informations sur le statut génétique de l'individu pourront être prises en compte ? De plus, au même moment, au niveau européen, la

liberté de prestation de services en matière d'assurances permet à tout intéressé de choisir librement son assureur dans l'ensemble des pays formant l'union européenne. Qu'en sera-t-il alors de la prise en compte des tests génétiques par les assureurs au niveau européen ?

III.C.3. Recherche en génétique et utilisation des biobanques

D'un point de vue juridique, en France, les activités de constitution, de conservation et d'utilisation des collections dépendent d'articles dispersés dans plusieurs lois et plusieurs codes. Cet ensemble complexe, par son champ d'application propre, tente de réguler la protection de la personne dans son intégrité physique, sa vie privée et d'attribuer un statut au matériel détaché de son corps.

III.C.3.a. Référents juridiques de l'échantillon

L'acte de prélèvement est un moment majeur préalable à l'existence de l'échantillon, son encadrement est différent suivant :

- la finalité pour laquelle les échantillons sont prélevés (médicale, scientifique, judiciaire) ;
- la source de prélèvement (personne majeure, mineure, majeure protégée ; personne vivante, personne décédée, fœtus,...) ;
- les situations de recueil (résidus d'exercice opératoire, requalification de prélèvement médical, autopsie, recherche biomédicale,...) ;
- le type de ressources prélevées (organes, tissus, cellules, produits du corps humains et dérivés...).

Cette pluralité des situations de prélèvements est, par conséquent, régie par différentes lois réparties en fonction des pratiques. Pour partie, cela explique la diversité de qualification des échantillons et la difficulté de décrire un seul statut précis.

Cependant, les lois de bioéthique apportent des principes généraux à respecter pour l'échantillon humain.

Au terme de la loi, l'être humain est **sujet** et non, objet de droit. *“Pour cette raison, la plupart des états réfèrent à la notion de **don** dans leur réglementation sur l'utilisation de la matière génétique humaine pour la recherche”* [60]. La France ne fait pas exception et l'étend même à l'ensemble des éléments du corps humain.

De plus, l'article 16-1 du code civil (CC) édicte que “le corps humain, ses éléments ou ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial” complété de l'article 16-5 CC qui

déclare **nulles** les “conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ces éléments ou à ses produits”. L'article 16-6 CC poursuit en édictant qu'“aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci”.

L'échantillon biologique recueilli en vue de recherche est donc un élément hors commerce et “donné” par le patient après son consentement, “révocable à tout moment” (art. L. 1211-2 du CSP). Le **principe de consentement** et son corollaire, le principe **d'information** de la personne concernée sont un droit majeur de tout donneur.

L'activité de prélèvement, qui constitue une exception au principe d'intégrité de la personne, est alors strictement encadrée par un certain nombre de principes généraux (articles L.1211-3 à L.1211-9 du CSP) : le **principe de non-publicité**, le **principe de gratuité**, le **principe d'anonymat**, les **règles de sécurité sanitaire**. Ceux-ci sont des pré-requis au don.

Les échantillons qui composent les collections ne peuvent alors faire l'objet d'un droit patrimonial. Néanmoins, l'application de ce principe de non patrimonialité à notre sujet porte à confusion. Chaque collection possède en effet une valeur intrinsèque (rareté des échantillons, difficulté de la pratique de recueil, richesse de l'informativité des regroupements).

Ainsi, le corps humain, ses éléments ou ses produits ne peuvent être appropriés. Le principe de propriété de l'échantillon est donc incertain d'autant plus que par l'expression de son consentement, le droit français reconnaît à la personne une sorte de **droit de contrôle** sur ses éléments détachés de son corps. Le refus de chosification et d'appropriation des éléments même hors du corps confirme l'approche dite “personnaliste” de la nature juridique de l'échantillon biologique. Elle repose sur le **principe du respect de la personne humaine qui s'applique au matériel dans le prolongement de son corps**. Le concept de **dignité** du sujet englobe le corps de la personne mais aussi les parcelles de celui-ci. Cette continuité pose toute la complexité de la pratique d'utilisation des échantillons et de leur valorisation.

III.C.3.b. Référents juridiques des collections

Le statut juridique²⁹ des **collections d'échantillons biologiques** réunies à des fins de recherche existe de manière explicite pour la génétique dans l'article L. 1131-4 du CSP mais

²⁹ Suivant Chabert-Peltat C., Gazette du Palais, Recueil mars-avril 2000, 18/04/00, p.681-2

de manière implicite pour toute recherche par l'article L. 1243-2 du CSP. Cependant, le régime des collections pour des finalités de recherche n'est pas définitivement arrêté en raison de l'absence de décret en Conseil d'état. L'urgence de parution des textes était de traiter en priorité les situations engageant la sécurité sanitaire et la santé publique et donc de statuer sur tous les dérivés cellulaires ou tissulaires utilisables à des fins thérapeutiques.

Suivant les textes actuels, deux types de collections pour la recherche peuvent être référencés :

- collection privée ou personnelle fonction d'un but précis de recherche biologique ou physiologique ;
- collection à but de recherche en génétique (pharmacogénomique, tumorothèque, banque de cDNA, ...).

Le statut des collections reposerait, en présence de décret et suivant la logique des textes actuels, sur un **régime de déclaration préalable** auprès du ministère chargé de la recherche (pour la constitution et l'utilisation de la collection, article 1243-2 du CSP [61]). Cette déclaration serait également nécessaire pour une utilisation génétique secondaire (suivant art. L. 1131-4 du CSP) de la collection. Les décrets d'application n'étant pas parus, cette déclaration n'est pour l'instant pas effective. Rappelons néanmoins que cette nécessité de déclarer a été adoptée d'abord en 1996 [62], puis modifiée et complétée en 1998 sur la base d'un amendement de Jean-François Mattei qui avait fait part de sa crainte de "*dérappages conduisant à utiliser les échantillons dans des domaines qui n'avaient pas été prévus initialement lorsque ces échantillons ont été prélevés*"³⁰. Nous pouvons nous interroger sur l'utilisation future qui va être faite de ces déclarations sachant qu'elles visent à permettre surtout une meilleure connaissance des collections existantes sur le territoire et donc d'instaurer une approche centralisatrice de la gestion de cette activité.

Pour des raisons de sécurité sanitaire, le collectionneur doit informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) de ses activités si celles-ci sont réalisées sur un même site que des activités exercées à des fins thérapeutiques. Les règles de sécurité sanitaire appartiennent aux principes généraux car elles répondent elles-mêmes à un impératif de santé publique. Concernant les prélèvements à des fins thérapeutiques, les règles édictées sont très strictes car elles intéressent la sécurité des receveurs. Elles sont décrites dans des

³⁰ J.F. Mattei, J.O. Ass. Nat., 14 mars 1996.

textes de loi, dont nous ne traiterons pas ici. Il est intéressant néanmoins de constater que ces précisions n'existent pas pour les prélèvements à des fins scientifiques.

Nous pouvons nous interroger sur la différence entre la reconnaissance apportée par l'article L. 1131-4 du CSP de l'activité de collection pour la recherche en génétique et la pratique décrite par l'article L. 1243-2 du CSP ? Les deux articles sont liés : mais le législateur a mis en exergue les activités de stockage des échantillons biologiques humains (organes, tissus, cellules ...) à des fins génétiques. L'objectif était alors de rappeler la nécessité de protection en raison des informations génétiques disponibles dans ces collections, logique pour laquelle la loi informatique et liberté est citée en préalable de l'article L. 1131-4 du CSP. Le législateur voulait ainsi éviter tout risque de discrimination et stigmatisation de la population. Il est regrettable que les mêmes recommandations n'aient pas été portées au texte du livre II ce qui entraîne une perte de repères pour les acteurs de recherche. En effet, dans la pratique, tout tissu stocké est une source potentielle d'informations génétiques si celui-ci est directement ou indirectement lié à des données permettant l'identification de la personne. La révision des lois de bioéthique devrait permettre de pallier à cette incohérence.

III.C.3.c. Référent juridique et application concrète de l'utilisation scientifique des collections

Avis des CCPPRB

Un projet de recherche biomédicale est soumis à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Selon la loi du 20 décembre 1988 [63], tout investigateur doit soumettre son projet de recherche biomédicale sur l'être humain à un CCPPRB de sa région. Il ne peut soumettre qu'un seul avis par projet. Le comité rend un avis sur les conditions de validité au regard de la protection des participants, leur information, les modalités de recueil de consentement ..., la pertinence générale du projet.

Cet avis est consultatif. Le promoteur transmet à l'autorité administrative compétente (agence du médicament ou direction générale de la santé) un document détaillant le projet accompagné de l'avis du comité consulté. Que l'avis soit favorable ou non, le ministre de la santé peut exercer son pouvoir de police pour interdire un projet qui lui paraîtrait dangereux. Si le comité rend un avis négatif, un délai de deux mois est nécessaire avant la réalisation du projet permettant au ministère concerné d'exercer son pouvoir de police s'il souhaite interdire le projet.

Dans le cadre de la recherche biomédicale, la constitution de banques d'ADN peut être intégrée au protocole visé par les CCPPRB, qui peut alors analyser les procédures d'information et de consentement des patients.

Mais il existe un certain nombre de projets de création de banques d'ADN qui ne nécessitent pas le passage devant un CCPPRB. Nous pouvons citer deux exemples :

- Constitution de collections d'échantillons en provenance de l'étranger par des groupes publics ou privés : seule la déclaration à la CNIL est alors nécessaire pour la gestion des données nominatives ;
- Constitution de collections au sein des CHU par requalification d'échantillons cliniques, pouvant servir par la suite à la mise en place de recherches épidémiologique, clinique ou fondamentale.

Dans ces deux cas, il n'existe pas ni d'évaluation de la protection de la personne ni de la nature de l'information transmise.

Les questions en suspens sont donc de savoir quels sont les projets de recherches faisant concrètement partie d'une recherche biomédicale et si les CCPPRB ont bien les compétences requises pour évaluer tous les aspects éthiques de gestion des biothèques (durée, retour d'information au patient, réutilisation des échantillons ...). Quant aux projets de recherche scientifique ne pouvant être considérés comme des projets de recherche biomédicale, nous pouvons nous interroger sur la nécessité ou non d'une évaluation éthique.

Avis de la CNIL (Commission nationale informatique et libertés)

Un projet de recherche dans le domaine de la santé, donnant lieu à une informatisation de données, est soumis à l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine médical (CCTIM) et la mise en œuvre du traitement des données à l'autorisation de la CNIL [64]. C'est le caractère sensible des données collectées puis exploitées, qui est à l'origine du système à double étape mis en place dans la loi du 1^{er} Juillet 1994. C'est au représentant juridique de l'organisme public ou privé qui met en œuvre le traitement, qu'il appartient de saisir pour avis le CCTIM; ce comité est national, il est rattaché au ministère chargé de la Recherche et composé de personnes compétentes dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistique (les membres de cette commission ont été nommés pour la première fois en 1997). Il émet un avis sur la méthodologie de la recherche et sur l'utilisation des traitements informatiques dans cette recherche. Le dossier doit comporter des informations sur l'objectif de la recherche, la

population concernée, la méthode d'observation ou d'investigation retenue, l'origine et la nature des données recueillies et la justification du recours à celles-ci ainsi que les avis rendus antérieurement par des instances scientifiques ou éthiques. Il n'est pas indifférent de noter que ce comité doit se prononcer sur la méthodologie employée *"au regard des dispositions de la présente loi"*, la valeur scientifique n'est donc pas intégrée dans l'évaluation comme il en avait été question dans les discussions préalables.

Ce comité dispose d'un mois pour rendre un avis, la mise en œuvre du traitement des données est ensuite soumise à l'autorisation de la CNIL. Le dossier doit comprendre les renseignements précédemment cités, ainsi que l'avis rendu par le comité, les caractéristiques du traitement, sa finalité, les rapprochements, ou toute autre forme de mise en relation des informations, l'expédition d'informations nominatives entre la France et l'étranger, les dispositions prises pour assurer la sécurité des traitements et des informations, la garantie des secrets protégés par la loi ainsi que la justification de **toute demande de dérogation à l'interdiction de conservation des données sous une forme nominative au-delà de la durée de la recherche** (cette formule sous-entend une durée déterminée des projets dans le temps, nous verrons par la suite, comment dans notre étude les bibliothèques n'ont souvent pas été créées avec une durée d'existence définie).

La CNIL peut autoriser une dérogation à la nécessité de codage des données nominatives "si une particularité de la recherche l'exige". Les recherches dans le cadre de l'oncogénétique ou de certaines maladies rares correspondent tout à fait à ce cas de figure, car il est nécessaire de pouvoir relier les membres de la famille les uns aux autres. On peut imaginer que cette dérogation risque fort d'être souvent sollicitée dans le domaine de la recherche clinique.

Cette commission dispose d'un pouvoir de décision (délai de deux mois) contrairement au CCPPRB et au comité consultatif sur le traitement de l'information, mais également d'un pouvoir de contrôle qui lui permet de prononcer un retrait temporaire ou définitif de l'autorisation délivrée si la mise en œuvre des données se fait en violation des conditions prévues par la loi.

On peut aujourd'hui admettre que la plupart des collections d'ADN, étant liées à une informatisation de données, doivent être en théorie soumises à l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information et à l'autorisation de la CNIL.

Selon le projet de loi de révision de la loi informatique et liberté [65], il est proposé d'établir au sein de la CNIL, différentes commissions qui auront des missions spécifiques. Il sera donc créé huit catégories, dont une concernant tout spécialement les projets incluant le traitement de l'information génétique.

Bilan de l'encadrement de la constitution et utilisation des collections

Les textes actuels comportent deux carences majeures : ils ne font pas référence à la réutilisation des échantillons biologiques à d'autres fins et le principe d'évaluation scientifique et éthique par un comité d'éthique indépendant du projet de recherche pour les réutilisations n'est nullement abordé [37, 52]. Nous pouvons soulever également la question de la redondance des évaluations ou de leur absence selon les types de recherche et dont une absence totale de système harmonisé pour les différents cas de figure.

Le projet de loi relatif à la bioéthique transmis au Sénat [59] a pour principal mérite d'homogénéiser le régime applicable, ceci, non seulement pour les différentes catégories d'éléments et de produits du corps humain, mais également, pour les différentes finalités de la recherche.

Il apporte une unification des régimes, il rétablit l'équilibre et l'ordre d'importance entre le principe général et la pratique spécifique ici, la génétique. L'article L. 1243-3 du CSP devient l'article princeps du don et de l'utilisation des produits du corps humain pour la constitution et l'utilisation de toutes les collections à des fins scientifiques, et comprend donc tous types de recherche dont celle en génétique. La définition du terme collection est donc transposée au sein de celui-ci. L'article L. 1131-4 du CSP est simplifié pour apporter uniquement l'explicite de la spécificité des recherches génétiques comme une petite part des collections décrites par l'article L. 1243-3 du CSP cité en référence. Cette correction permettra de mieux appréhender la réalité des pratiques scientifiques où l'utilisation peut évoluer au cours du temps. Dorénavant, les articles L. 1243-3 et 1243-4 du CSP régiront **toutes** les collections à usage scientifique, si le projet de loi est adopté tel quel.

Le régime de déclaration préalable à la constitution et à l'utilisation de la collection, auprès du Ministre chargé de la recherche demeurerait. Le ministre peut s'opposer dans un délai de 3 mois à l'exercice de ces activités. Le ministre pourrait à tout moment, suspendre ou interdire les activités de l'organisme qui procède à la déclaration. Ces décisions d'opposition,

interdiction ou suspension seraient réalisées après recueil de l'avis du CCTIM. Elles seraient fondées, comme dans le texte actuel sur la vérification des garanties suffisantes en terme de sécurité sanitaire (sécurité des travailleurs et protection de l'environnement) et de garanties à assurer les principes généraux au don. La problématique des moyens à mettre en œuvre pour cette évaluation reste posée (évaluation éthique, assurance qualité, sécurité sanitaire...).

La cession de prélèvements ne peut se faire qu'entre organismes ou établissements ayant déclarés les mêmes activités. L'article 1243-4 du CSP quant à lui régit les banques pour lesquelles la cession d'échantillons requiert une autorisation par le ministre de la recherche après avis du CCTIM.

La collection d'échantillons biologiques lorsqu'elle est constituée d'échantillons à utilisation pérenne peut être réutilisée plusieurs fois. Certaines personnes à l'origine de la constitution de la collection peuvent souhaiter que leurs échantillons servent à d'autres études que celle pour laquelle elles ont été initialement prélevés. Le bénéfice de l'intérêt collectif peut, si certaines conditions éthiques sont respectées, commander l'utilisation secondaire des échantillons.

La notion de réutilisation des prélèvements n'est explicite dans la loi française qu'au travers du projet de l'article L. 1211-2 du CSP. Ainsi *“ l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin.... Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'opposition est exercée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur. Il est dérogé à cette obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée ou en cas de décès de l'intéressé ”*. Ainsi, le législateur prévoit que la réutilisation à d'autres fins que celles initiales est possible. Le consentement recueilli au moment du prélèvement est également valable, à condition que le donneur ait été informé du changement de finalité. Le donneur possède une faculté d'opposition. Reste la question de quand et de comment il a été informé et de la difficulté d'un consentement “éclairé ” pour une finalité que l'on ne connaît pas. Quelles seront les preuves demandées au chercheur pour montrer qu'il leur a été impossible de délivrer l'information ?

L'applicabilité de cette disposition peut être discutée, mais le fait est que le législateur, par cet article, reconnaît enfin la possibilité et la nécessité de l'utilisation secondaire³¹. Toutes ces dispositions, en cours de mise en place, ont le mérite de donner certaines réponses aux problèmes rencontrés dans la pratique, les chercheurs restent confrontés, néanmoins, à un flou quant à l'encadrement de pratiques telles que la constitution de collection témoin ou le prélèvement de déchets opératoires par exemple.

III.C.3.d. Référence juridique concernant le consentement

Selon la loi Huriet, 9 critères doivent faire partie du consentement [63] :

- objectif de l'étude ;
- méthodologie ;
- durée ;
- contraintes ;
- risques ;
- avis CCPPRB ;
- droit de refuser de participer à la recherche ;
- droit de se retirer de la recherche ;
- document écrit résumant les informations communiquées.

Selon la loi 94-548 du 1^{er} Juillet 1994 [64] (modifiant la loi informatique et liberté du 6 Janvier 1978 qui précisait que l'informatique “*ne doit porter atteinte ni à l'identité de l'individu, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques*” et reconnaissait aux personnes le droit d'accéder aux données nominatives les concernant, ainsi que le droit de les rectifier ou de les faire effacer) traitant des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, il est possible de déroger au principe du secret médical lorsque les données sont informatisées (article 40-3). Cette loi impose, comme nous l'avons vu précédemment, que pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données, qu'un “*comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé*”, institué auprès du ministère de la Recherche, émette un avis sur la méthodologie de l'étude et quant à la nécessité du recours à

³¹ « il convient de lever toute ambiguïté sur la possibilité de réutiliser des prélèvements en précisant les conditions dans lesquelles de tels changements de finalité peuvent s'accomplir (...). (Une stricte) lecture de la loi poserait problème au regard de la nécessité de disposer d'échantillons biologiques à des fins de recherche ou de contrôle de qualité et des pratiques existantes (utilisation des fonds de tubes à des fins de recherche...) » Rapport au nom de la commission spéciale sur la projet de loi relatif à la bioéthique N° 3528

des données nominatives, qui doivent être codées. La recherche est ensuite soumise à l'autorisation de la CNIL.

Dans le consentement doit donc figurer ce droit d'accès. Et toute personne doit pouvoir s'opposer à ce que ces données nominatives la concernant fasse l'objet d'un traitement informatisé.

Ce contenu de base du consentement n'empêche aucunement que d'autres éléments en fassent partie. Néanmoins on précise alors qu'ils sont présents au libre arbitre du chercheur. En l'absence d'une réflexion de l'ensemble des participants aux recherches en génétique on peut constater que *“chaque équipe de recherche en génétique est généralement renvoyée à sa propre capacité à concevoir un document de consentement”*²⁵.

IV. Questions posées par la confrontation de la théorie et de la pratique

IV.A. Résumé des grandes questions entourant la pratique des biothèques

Les échantillons et les données les accompagnant peuvent être stockés pendant un période étendue, et peuvent potentiellement être utilisés pour des recherches qui n'avaient pas été envisagées au moment du recueil : **Quelles recommandations sont à formuler concernant ce stockage, les choix d'utilisation et les possibles réutilisations ?**

Les collaborations entre équipes de recherches de différents horizons (nationales et internationales, d'un institut public et privé ...) se sont développées, mais la prise en compte de la volonté du patient dans ce processus a été largement négligée ainsi que la nécessité d'une évaluation éthique homogène des projets envisagés : **Quelles recommandations doivent être envisagées pour favoriser une utilisation optimale de ces collections dans le respect du participant à la recherche et des règles éthiques ? Quelles procédures standardisées permettraient une transparence des pratiques au niveau national et international dans la gestion des biothèques ?**

Etant donné la difficulté de contacter à nouveau le participant à la recherche, la possible réutilisation des échantillons pose des problèmes éthiques majeurs concernant la valeur du

consentement initial : **Quelles recommandations peuvent être formulées quant au contenu d'un consentement initial et à la valeur de ce consentement ?**

Les informations obtenues à partir des recherches réalisées peuvent avoir des conséquences pour le participant à la recherche, mais également pour sa famille : bénéfiques pour une meilleure prise en charge médicale (prédictive ou thérapeutique), risque de discrimination ou de réaction psychologique négative face à cette information : **Quelles recommandations peuvent être formulées quant à la gestion de la confidentialité des données, le retour de résultat ?**

IV.B. Le contenu des consentements :

Lors d'une étude effectuée au laboratoire d'Éthique biomédicale dans le cadre d'un DEA d'éthique médicale et biologique²⁵, fondée sur l'analyse des consentements donnés pour des recherches génétiques, sur 129 documents analysés rentrant dans le champ d'application de la loi Huriet, seulement la moitié des consentements avaient les 7 critères de la loi de 1988 ou plus et que 8%, soit 10 consentements, n'avaient que deux critères voire un seul. Le nombre moyen de critères entrant dans les consentements est de 5, contre les 9 requis. Il ressort de l'étude que les critères les moins présents dans les consentements sont : la précision de durée (24%) et la précision des risques (31%). Il existe un flou sur l'objet exact sur lequel porte la durée (prélèvement ou étude) ou les risques (des prélèvements sanguins ou des résultats obtenus au cours des recherches).

Pour compléter ces résultats, nous pouvons lister ci-dessous un certain nombre des questions qui se posent dans la rédaction des consentements :

- L'objectif doit-il être précis ou large ? Doit-on parler du gène recherché le plus précisément possible ou doit-on se contenter d'une référence à la pathologie que l'on étudie : favorisant une utilisation plus large des échantillons conservés ? Que dire dans le cas de prélèvement d'échantillons témoins qui pourraient servir à plusieurs protocoles de recherche ?
- La méthodologie fait-elle référence à la prise de sang ou à l'étude ultérieure ?
- Les risques sont-ils ceux de la prise de sang ou les risques d'exploitation des résultats par des tiers ? Est-il nécessaire dans le cadre d'une prise de sang de les réaliser avec les mêmes exigences que les autres recherches biomédicales dans des lieux de recherche adaptées et compatibles avec les impératifs de sécurité des participants (L1124-6 du CSP) ? Le CCNE soulevait ainsi la possibilité de niveau

de protection différents : “le CCNE propose que la loi comporte des dispositions générales et des dispositions particulières selon le type de recherche à effectuer. On ne doit pas traiter de la même manière un essai portant sur un nouvel antibiotique et le recueil supplémentaire de quelques mL de sang lors d’une prise de sang à visée diagnostique.”³²

- La durée de la recherche implique-t-elle que les échantillons stockés doivent être détruits à la fin de l’étude ? Il semble aujourd’hui que peu de scientifiques se sentent prêts à détruire ce qu’ils ont mis si longtemps à construire. D’autant plus que ces collections ont parfois un intérêt non négligeable pour la science.
- Le droit de se retirer de la recherche doit-il être sous-entendu comme la possibilité de se retirer de l’étude avant le prélèvement de sang ou signifie-t-il que la personne peut demander la destruction de son échantillon biologique et des fichiers associés ?
- Comment réaliser un consentement quand le prélèvement est réalisé sur personne décédée ou lorsqu’il provient de déchets opératoires ?
- Quels sont les contrôles possibles sur les constitutions de collections réalisées à partir de prélèvements à des fins diagnostiques (prélèvement régis par les articles L1131-1 et L1131-4 du CSP) ? Le consentement doit-il indiquer qu’il y aura conservation des échantillons prélevés dans le cadre de ces tests cliniques à but diagnostique pour de future recherche ne rentrant pas dans le cadre de la loi Huriet ?
- Que se passe-t-il lors de la réutilisation de collections issues des protocoles Huriet ? Les échantillons doivent-ils être alors anonymisés, comme l’a laissé sous-entendre le sénateur en séance publique le 4 mai 1994 ou doivent-ils rester en lien avec la personne comme le préconise la CNIL ou les services sanitaires ?

Ces différentes questions amènent à la constatation qu’aucune réponse n’est actuellement donnée dans ce domaine ; que les CCPPRB n’ont pas encore de réflexion homogène sur la question et selon l’interprétation de la loi ne donne pas toujours les mêmes avis. “Les CCPPRB auxquels doit être soumis en théorie chaque projet de recherche, ont des attitudes extrêmement hétérogènes. Certains exigent que tous les polymorphismes étudiés soient énumérés, d’autres demandent seulement que les chercheurs spécifient qu’ils étudieront les gènes associés à une pathologie donnée”³³.

³² CCNE – Avis N°58 du 25 Juin 1998

³³ C. Guéniot – L’homme en banque – Biofutur – 2000 – N° 197, février, p.16.

Serait-il possible de s'arrêter sur un consentement minimal nécessaire et sur des questions à se poser nécessairement lors de sa rédaction permettant aux équipes de recherche d'avoir envisagé l'ensemble des cas de figures les concernant ?

IV.C. Présentation de la suite du travail :

L'étude a été réalisée de manière multidisciplinaire à travers les visions : scientifique, médicale, réglementaire, socio-anthropologique Ce travail a consisté en des études de terrain (enquête, questionnaire et évaluation des pratiques).

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux biothèques et à leur fonctionnement au sein des centres de soins et de recherche. Nous avons réalisé un questionnaire auprès de responsables et d'acteurs de la recherche pour réaliser un état des lieux de l'activité de stockage de prélèvements au sein d'un des centres de recherches français en génétique, le Genopole d'Evry, et de deux CHU.

Nous avons ensuite évalué par questionnaire les attentes des patients et leur niveau de réflexion face à ces pratiques.

Afin d'avoir une image complète de la chaîne de responsabilité nous avons également interrogé les présidents de l'ensemble des CCPPRB français afin d'évaluer leur rôle dans l'évaluation des pratiques encadrant le fonctionnement des biothèques.

Les objectifs de ce travail sont la participation à l'émergence d'une réflexion collective de l'ensemble des partenaires impliqués quotidiennement dans ces pratiques, et de dégager des données objectives permettant de nourrir cette réflexion ; le but étant à terme de confronter les différents points de vue pour en faire ressortir les avantages respectifs et les limites afin de concourir à la médiation et au débat social entre les scientifiques, les industriels, les citoyens et les décideurs impliqués dans une responsabilité commune. Dans notre troisième partie, nous donnerons quelques recommandations issues de notre réflexion et des résultats obtenus par ces études.

DEUXIÈME PARTIE: EVALUATION ETHIQUE DES PRATIQUES A TRAVERS TROIS APPROCHES METHODOLOGIQUES

I. Analyse des pratiques sur le terrain : évaluation des problématiques éthiques rencontrées par les professionnels

I.A. Problématique

Peu d'études ont été réalisées pour confronter les théories juridiques et réglementaires à la réalité des pratiques [66-68]. Notre travail a pour but d'évaluer les modalités de gestion des biothèques, auprès d'un échantillon de services hospitaliers, de services de recherches publics et privés, afin de faire un constat des questions soulevées par ce type d'activité en France. Il convient ainsi d'évaluer comment les procédures existantes sont effectivement mises en place et pertinentes sur le terrain et permettent d'assurer dans les faits une réelle protection des individus tout en favorisant les activités de recherche. Ce travail a pour but également d'analyser les possibles différences existant en fonction du type d'activité de la structure interrogée.

Nous avons réalisé une analyse quantitative des problématiques rencontrées par les professionnels dans deux types de structures différentes : les centres hospitaliers universitaires (CHU) et un centre incubateur de laboratoire de recherche public et privé, le GENOPOLE d'Evry

Présentation du GENOPOLE d'Evry

Le premier incubateur national consacré à la génomique et créé en 1998 est un centre de recherche de référence, regroupant les centres publics suivants : le Génoscope-Centre de séquençage et le Centre national de génotypage, le laboratoire « Génethon 3 » financé par l'Association Française contre les Myopathies (AFM), l'université d'Evry qui abrite le centre de bioinformatique Infobiogen. Le site d'Evry accueille également des laboratoires privés dont Genset, Rhone-Poulenc-Rorer Genomics, CERMA, ACT-gene, Visible genetics, Neurotech SA, Virtual Genomics. Le pôle de création d'entreprises espère attirer 50 start-up dans les cinq ans.

Le GENOPOLE a reçu pour mission de créer un Centre de ressources pour les collections d'ADN complémentaires humains et de souris. Plus précisément ce centre aura pour objectif d'établir un pool ordonné et extensif de gènes parfaitement fiables quant à leur identité et dans lequel pourront puiser tant les chercheurs académiques que les sociétés privées.

Il existe aujourd'hui d'autres GENOPOLES à travers la France : nous pouvons citer ceux des villes de Lille, de Montpellier, de Toulouse, Strasbourg ...

Présentation des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU)

Les CHU français comptent près de 200 établissements et pas moins de 2700 services et ce nombre diminue chaque année car les CHU réorganisent leurs activités selon des logiques d'organes, de pathologies ou de populations spécifiques. Ils comptent 91 367 lits en 2000 avec une durée de séjour de 5,74 jours par patient. L'activité est en perpétuelle augmentation de près de 20% en quatre ans : 2,4 millions d'hospitalisations en 1999, 19 millions de consultations, plus de 3 millions de passages aux urgences. Une des fonctions des CHU est la formation avec 24 000 médecins en formation. La recherche comprend 530 programmes hospitaliers de recherche clinique, dont 502 correspondent à des recherches internationales, elle a permis 6000 publications en 1999. Nous avons choisi deux CHU, un en province et un dans Paris, afin d'avoir une certaine représentativité nationale de l'activité des CHU dans notre étude.

I.B. Méthodologie

Nous avons élaboré un questionnaire destiné aux chefs de service de deux hôpitaux universitaires publics et aux responsables de laboratoires de recherches publics ou privés présents au sein de la structure GENOPOLE d'Evry.

L'étude au sein du GENOPOLE s'est réalisée dans le cadre d'une convention de recherche signée avec le laboratoire d'éthique médicale de Necker (2000-2001 renouvelée en 2001-2002). Un des sujets de recherche de cette convention consistait à travailler sur la réflexion éthique encadrant le stockage d'échantillons biologiques humains.

Cette étude s'est déroulée sur quatre ans : avec une première phase, au cours du DEA d'éthique médicale soutenue en 1998, suivie de l'élaboration d'un article de synthèse de la première partie des résultats [18], puis une deuxième phase avec l'étude auprès du GENOPOLE.

Le questionnaire (Annexe 1) a été élaboré, après une recherche bibliographique portant sur les enjeux théoriques dont nous avons exposé une large part dans la première partie de notre travail (cf. Partie I), et sur des travaux faisant référence à des études réalisées sur le terrain notamment celles de Mc. Ewen et de Weir [67-69]. Mc Ewen a réalisé une étude auprès de 148 laboratoires académiques et privés analysant les pratiques de stockage d'échantillons biologiques. Weir a, pour sa part, analysé le contenu de consentements utilisés dans le cadre de stockage d'échantillons biologiques. Nous avons ensuite réalisé des entretiens avec quinze professionnels ayant en charge des biothèques, pour mettre en avant plus spécifiquement la pertinence des questions soulevées. Puis nous avons validé le questionnaire auprès de l'équipe multidisciplinaire du laboratoire d'équipe médicale avant de le soumettre également à l'équipe dirigeante du GENOPOLE d'Evry.

Le questionnaire se compose de 17 questions. Les réponses se décomposent soit en réponses OUI/NON/ne sais pas, soit en réponses ouvertes permettant de préciser certains modes de fonctionnement. Cinq axes d'évaluation ont été retenus:

- la nature et l'ampleur de l'activité de stockage (Questions 1, 3, et 4)
- les procédures de déclaration de la banque à des instances administratives supérieures, (Questions 5, 6 et 7)
- les modes de fonctionnement de la banque vis-à-vis de la confidentialité, (Questions 8 et 9)
- les relations avec les patients à travers l'information donnée initialement ou après obtention des résultats, et les procédures de consentement, (Questions 10, 11, 12, 13, 14 et 17)
- l'existence de règles de fonctionnement interne à la biothèque (Question 15 et 16).

Il a été annexé aux questionnaires quelques questions plus spécifiques au site interrogé. Nous ne les exposerons pas dans ce travail et ne présentons que la partie commune des questionnaires (bien que cela puisse être considéré comme un biais dans la méthodologie, nous considérons que la confrontation des résultats de ces deux études nous permet d'apporter certaines données intéressantes dont nous discuterons par la suite)

Les questionnaires ont été envoyés en deux temps. Un premier envoi a été effectué en 1998 vers 60 services de deux CHU sans préjuger si ces services possédaient effectivement une activité de conservation d'ADN, de cellules ou de tissus : l'objectif étant de réaliser une sorte de photographie de l'activité de stockage dans des CHU. Un deuxième envoi a été réalisé en 2000 vers 18 structures présentes sur le GENOPOLE d'Evry travaillant potentiellement sur du

matériel génétique humain. Nous avons exclu les entreprises ou laboratoires de recherche travaillant sur le modèle végétal ou animal strict, puisque seul le stockage de matériel humain nous intéressait.

Tous les questionnaires étaient accompagnés d'un préambule exposant l'objectif de ce travail (Annexe 2) et développant les principales définitions considérées comme base du travail : biothèques et collection. Pour les questionnaires envoyés vers le GENOPOLE, une lettre d'introduction rédigée par le professeur Tambourin, Directeur Général du GENOPOLE, était également annexée au courrier pour favoriser la considération du travail.

Les questionnaires étaient traités de façon anonyme, afin d'obtenir également des réponses des structures ne souhaitant pas dévoiler leurs travaux ou l'existence d'une collection d'ADN. Les questionnaires étaient envoyés avec une enveloppe réponse, et il fut nécessaire d'envoyer une lettre de relance à tous les services afin d'augmenter le taux de réponses.

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour traiter les questions fermées et réaliser une analyse de contenu pour les questions ouvertes.

Ces résultats ont été interprétés globalement d'une part et en fonction de leur provenance CHU/GENOPOLE d'autre part.

I.C. Résultats

Les résultats bruts sont présentés dans un tableau (cf. Tableau 3).

Question 1 : Travaillez-vous avec des échantillons humains servant ou pouvant servir à des études génétiques ?

Sur les 60 questionnaires envoyés aux chefs de service, 33 réponses ont été obtenues (55%). Il est impossible de savoir si les «non répondeurs » possèdent ou non une collection d'ADN. Parmi ces 33 réponses: 20 structures possèdent une collection d'ADN et ont renvoyé le questionnaire rempli, 11 n'utilisent pas de collection et n'ont pas complété le questionnaire et 2 services ont répondu par lettre nominative en expliquant qu'ils n'étaient pas en total accord avec la définition de collection et biothèque donnée dans le préambule. Le premier considérait qu'en tant qu'anatomopathologiste, il ne se sentait pas concerné par le problème de l'analyse génétique puisque pour lui : "il n'est pas raisonnable d'assimiler des banques de tissus à des

réserves d'ADN ". Le second, pédiatre-clinicien n'a pas su s'il devait répondre à cette étude, dans la mesure où il lui arrive ponctuellement de conserver du sang après le décès d'un enfant au cas où des analyses biologiques a posteriori seraient nécessaires, que ces analyses concernent ou non la génétique.

Pour le GENOPOLE d'Evry les questionnaires ont été obtenus après relance par lettre et pour certains d'entre eux après la phase d'entretiens directs. En tout nous avons reçu 14 questionnaires en provenance du GENOPOLE d'Evry avec au moins 4 questionnaires en provenance de deux structures identiques : ce qui fait au total 12 unités différentes sur 18 sites. Mais la réponse étant anonyme, il est parfois difficile de savoir si des structures ont répondu une ou plusieurs fois. Nous analyserons les questionnaires reçus de manière globale sans tenir compte des éventuelles redondances, ne pouvant pas être sûr qu'il n'y ait pas d'autres questionnaires non identifiés dans ce même cas de figure. La définition proposée concernant les biothèques semble ne poser aucun problème particulier aux structures ayant répondu mais nous ne pouvons pas en être certains pour les structures n'ayant pas jugé bon de répondre. Sur les 14 questionnaires reçus, 10 réalisent des études génétiques sur des échantillons biologiques humains et utilisent donc une collection.

Nous allons donc exploiter l'ensemble de ces réponses : c'est à dire 30 questionnaires de services de diverses origines utilisant une collection (20 de CHU et 10 du GENOPOLE).

Question 2: Quelle est la nature des produits stockés (plusieurs réponses possibles) : ADN extrait, sang, tissu, lignées cellulaires, autre (précisez).

Les réponses à la question 2 permet d'observer une grande hétérogénéité dans la nature des échantillons stockés, entre les sites et au sein d'un même site : 7 lieux ont une seule forme de stockage, 8 ont deux formes de stockages, 13 en ont trois ou plus, et 2 n'ont pas répondu. En conclusion 70% des structures interrogées possèdent plus d'une forme de stockage de leurs échantillons.

La forme «ADN extrait » se retrouve dans 25 réponses (83%), mais on retrouve également les formes «tissu », «lignée cellulaire », «sang » dans des proportions moins importantes. Deux sites ont apporté leurs commentaires et précisent qu'ils stockent également de l'urine et des culots de cellules lymphocytaires.

Cette hétérogénéité de nature des échantillons stockés pose la question des procédures de sécurisation des échantillons stockés. On peut également se poser la question de la mise en place des procédures d'assurance qualité qui encadre ces diverses formes de stockage. **Ces résultats permettent de valider la définition que nous avons donnée pour le terme biothèque qui met l'accent sur cette diversité de forme de stockage.**

Aucune différence notable n'est à relever entre les deux types d'entités interrogées.

Question 3 : Combien d'échantillons sont-ils stockés dans le lieu de stockage?

Le nombre d'échantillons stockés est très variable d'un service à l'autre : un site possède plus de 100 000 échantillons, 5 quelques dizaines de milliers à quelques centaines de milliers, 9 quelques milliers, 10 quelques dizaines à centaines, 5 sans réponse.

Ces résultats soulèvent la question suivante : est-ce que les procédures mises en œuvre doivent varier en fonction du nombre d'échantillons stockés ?

Il est intéressant de constater que le plus grand nombre d'échantillons stockés concernent également les entités conservant les échantillons sous des formes les plus diverses.

Aucune différence notable n'est à relever entre les deux types d'entités interrogées.

Question 4 : Comptez-vous poursuivre le développement de votre collection d'échantillons ?

De manière très homogène, une très large part des services (26 soit 87%) considèrent que leur activité de stockage est vouée à progresser. Il y aura donc une augmentation du nombre d'échantillons stockés.

Il sera intéressant de savoir si cette progression est suivie de besoins nouveaux en terme structurel et organisationnel (moyens techniques, informatiques, lieu de stockage, sécurité ...) et si les structures l'ont prise en compte

Question 5 : Cette biothèque a-t-elle été déclarée à des instances administratives locales ou nationales ? Si oui, lesquelles ?

Question 6 : Au moment de sa création savez-vous si un avis a été demandé ? Si oui, précisez à qui : CNIL, CCPPRB, comité d'éthique local, hôpital,... (plusieurs réponses possibles)

Question 7 : Depuis sa création avez-vous sollicité un de ces avis ?

Les questions 5, 6 et 7 se consacrent aux déclarations possibles de la biothèque et aux avis demandés à des instances nationales ou locales.

Dix-sept entités soit 57% disent avoir déclaré cette biothèque à des instances locales ou nationales, 10 soit 33% disent ne pas l'avoir déclarée et 3 soit 10% ne savent pas. Mais il convient de noter une grande hétérogénéité des lieux de déclaration : Ministère de la recherche, ANRS, CNIL, CCPPRB ou comités d'éthiques locaux pour les projets anciens, INSERM, CNRS, CCNE, DGS, EFG, administrations s'occupant des déclarations Import-export, Transport des matières dangereuses, et OGM.

Onze entités (37%) ont sollicité un avis au moment de la création, 15 ne l'ont pas fait (50%) et 4 (17%) ne savent pas ou n'ont pas répondu. Il est intéressant de noter qu'entre les deux types de structures interrogées, il existe une certaine différence : l'avis n'a été demandé que dans 30% des services hospitaliers, alors qu'il l'a été dans 50% des sites au niveau du GENOPOLE.

Pour les avis sollicités depuis la création, seules 6 réponses (20%) sont positives, 17 (57%) sont négatives et 7 (23%) sont sans réponse.

Les procédures et les lieux de déclaration des banques d'ADN sont flous et surtout non homogènes entre les différentes entités interrogées. Trois raisons peuvent être proposées :

- (1) les personnes interrogées ne sont peut-être pas celles réalisant les déclarations et s'occupant de cette partie « administrative » ;
- (2) les types de déclarations sont multiples en fonction des activités réalisées (transport, modification de cellules.. .) ;
- (3) les textes officiels sont dispersés dans les différents codes.

On peut quand même s'étonner de la présence, dans la liste des instances de déclaration, des CCPPRB, des comités d'éthiques locaux et du CCNE qui seraient plutôt habilités à seulement donner un avis.

Pour les demandes d'avis, on retrouve plus logiquement les CCPPRB pour des donneurs vivants de sang, les comités d'éthiques locaux soit pour des expériences particulières (tissus fœtaux) soit pour des projets anciens, et le CCNE pour des avis plus généraux quant aux procédures à mettre en place. On peut se demander également si les personnes interrogées sont bien conscientes de la valeur de ces avis et de leur rôle.

La différence de réponse entre les deux entités peut être due au décalage dans le temps des questionnaires, mais surtout au type d'activité : les services hospitaliers ayant peut-être moins l'impression de réaliser des études nécessitant l'avis d'un CCPPRB, la pratique clinique jouxtant les activités de recherche. Les échantillons utilisés sont prélevés au moment d'un acte clinique (communément appelé « tube de plus ou fond de tube »)

Question 8 : Sous quelle forme, gérez-vous les informations de cette collection concernant les données de chaque patient (âge, sexe, données médicales, arbre généalogique) : papier, informatique ou les deux.

Question 9 : Les tubes sont-ils stockés avec un numéro de code ? Précisez

La question 8 (Tableau 2) s'intéresse aux formes d'archivage des fichiers relatifs aux échantillons biologiques : cette question très générale permet de montrer simplement si les données sont stockées sous forme papier ou informatique.

Tableau 2 : Les différentes formes d'archivage des données associées aux échantillons biologiques

	CHU		GENOPOLE		Total	
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%
Informatique	2	10%	4	40%	6	20%
Papier	6	30%	0	0%	6	20%
Les deux	12	60%	5	50%	17	57%
Non répondu	0	0%	1	10%	1	3%

(Légende : Nbr : nombre de questionnaires)

Concernant la gestion des dossiers des malades et de l'information médicale, 14 soit 70% des services de CHU informatisent ces données, tandis que 9 soit 100% des services interrogés au niveau du GENOPOLE le font. Il est important de noter une différence majeure entre les deux types de sites interrogés : les CHU ont encore une grande part de leurs données stockées sous forme papier : 6 services (soit 30%) n'utilisent que le support papier ; 12 services (soit 60%) utilisent les deux. Alors qu'il semble que les services interrogés sur le GENOPOLE utilisent

principalement l'informatique : aucun service ne stocke uniquement sous forme papier, 5 services stockent sous les deux formes (50%).

La question 9, concerne le mode d'identification des échantillons: 20 services (66%) effectuent un codage des échantillons; 8 services (27%) effectuent un stockage par des données identifiantes non anonymes (nom, prénom ou date de naissance); 2 n'ont pas répondu. Il faut remarquer que les 8 services ayant répondu stocker des échantillons de manière identifiante, sont tous des services de CHU.

Ainsi seuls 50% des services de CHU utilisent un codage. En revanche, au GENOPOLE 100% des sites le font. On peut donc conclure qu'en dehors de quelques structures hospitalières, il y a une prise de conscience et des moyens qui sont mis en œuvre pour assurer un codage des échantillons stockés. Toutefois, il serait nécessaire de développer un peu plus les moyens mis en œuvre au niveau technique pour assurer une codification optimum et un stockage de l'information sous forme informatique sécurisée. Nous n'avons pas poussé l'analyse en reprenant les critères d'identification possibles des échantillons (cf Partie I), mais il serait intéressant de le faire afin de savoir si ces définitions sont effectives sur le terrain et de mieux connaître, en fonction du type d'activité, l'utilisation de chacune de ces méthodes.

Question 10 : Savez-vous si les personnes ayant fait don de ces échantillons :

- **Ont reçu l'information nécessaire à la compréhension de l'étude?**
- **Ont reçu une information préalable sur l'objectif du stockage ?**
- **Connaissent le lieu du stockage ?**
- **Ont donné leur accord ?**
- **Ont signé un consentement écrit ?**
- **Si oui, où est-il conservé ?**

Question 11 : Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement pour le stockage dans une bibliothèque ?

Question 12 : Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement à l'occasion d'une nouvelle étude sur les échantillons stockés ?

Question 13 : Avez-vous déjà échangé des échantillons avec d'autres équipes dans le cadre de collaboration?

La question 10 permet d'apprécier le contenu de l'information reçue par les participants et le fait qu'ils aient signé ou non un consentement.

D'après les résultats, 21 services soit 70% pensent que les patients ont reçu l'information nécessaire à la compréhension de l'étude, et aux objectifs du stockage. Pour le prélèvement et l'étude de leurs échantillons, les patients ont donné leur accord dans 24 services soit 80% et ont signé un consentement dans 22 services soit 73%. En revanche, il convient de souligner que dans la majorité des services (15 soit 50%) les patients ne sont pas informés sur le lieu de stockage de leur ADN.

Si on veut comparer les deux types de structures interrogées, on peut remarquer que le taux de non-réponse est plus important au GENOPOLE. Certaines personnes interrogées n'étant pas directement en contact avec les échantillons ont préféré s'abstenir de répondre. Pour les CHU, on peut constater que s'il y a bien un accord des patients (85% des services), il n'y a pas systématiquement la signature d'un consentement (75%) (on parlerait alors des échantillons prélevés en cours d'opération par exemple et dont il existe une information sur une requalification des échantillons, mais pas forcément la signature d'un consentement). **On peut alors se demander quelle est la légitimité d'avoir des procédures différentes selon l'origine des échantillons.**

La question ouverte précisant le lieu de stockage de ce consentement montre une large diversité des pratiques : dossier clinique, banque, entités de recherche, siège social de l'entreprise... Un seul questionnaire précise que le consentement est réalisé en trois exemplaires permettant d'en avoir un pour le patient, un pour l'investigateur de l'étude et un dernier pour le lieu de stockage des échantillons.

La question 11 montre que 24 services (soit 83%) pensent qu'il est nécessaire de faire signer un consentement afin de réaliser un stockage des échantillons. Néanmoins on peut noter que les personnes ne voyant pas la nécessité de faire signer un consentement ou ne sachant pas répondre (5 soit 17%) sont toutes issues des services de CHU.

La question 12 concernant la nécessité d'un consentement à l'occasion d'une nouvelle étude réalisée sur des échantillons déjà stockés, présente des avis beaucoup plus divergents : la majorité (15 services soit 50%) pense qu'un consentement n'est pas nécessaire, tandis que 12 services (soit 40%) le pensent indispensable, et 3 services (soit 10%) ne savent pas. Un des commentaires sur le sujet est intéressant : « cela dépend de l'accord obtenu initialement sur l'utilisation des prélèvements ». **Il est en effet très important de tenir compte des choix initiaux proposés aux participants à la recherche et d'en tenir compte par la suite.**

La question 13 aborde l'échange d'échantillons entre laboratoire. Ceci semble être une pratique courante pour 16 soit 63% des services interrogés. Mais de manière surprenante, pour une majorité des services (11 soit 50%), le consentement et l'information des patients sur cette procédure ne sont pas nécessaires. Il existe une forte proportion de services n'ayant pas répondu à ces deux questions et en particulier sur le site du GENOPOLE : est-ce dû à une non prise en compte de ce problème dans leur réflexion, une volonté de cacher ces échanges ou une méconnaissance des collaborations et de leur contenu.

D'après ces résultats il nous semble intéressant de noter que les personnes interrogées pensent que le consentement est nécessaire et estiment que les participants ont reçu l'information pour la compréhension de l'étude. En revanche sur les points abordés dans l'information donnée au patient, tout n'est pas aussi clair et les avis sont plus partagés. En particulier sur le lieu de stockage non connu par les patients, ce qui peut poser problème si ces derniers veulent par exemple se retirer de l'étude et faire détruire leurs échantillons (ce qui reste au niveau international un droit des patients). Pour la nécessité d'un consentement lors d'une réutilisation, la réflexion se base sur le contenu du consentement initial. Les personnes interrogées préféreraient un consentement relativement large au départ permettant d'éviter d'avoir à contacter à nouveau les patients pour une nouvelle étude proche de la précédente. Nous pouvons également citer la proposition d'une équipe de recherche de travailler avec un consentement à choix multiples pour le patient [35]).

Question 14 : Si vous obtenez des résultats informatifs pour la santé du donneur ou son avenir, pensez-vous transmettre ces résultats au patient ? Si non, pourquoi ? (Précisez) ; Si oui, êtes-vous sûr de pouvoir le recontacter.

Question 17 : Avez-vous déjà été contacté par des donneurs ? Pour quelles raisons : demande de résultat, destruction, autres... (plusieurs réponses possibles)

Pour le retour d'information aux patients et les moyens que les services mettent en œuvre abordé à la question 14: 18 soit 60% des services pensent transmettre aux patients les informations de santé pouvant les concerner. Par ailleurs, il convient de souligner que 14 soit 78% de ces services pensent pouvoir être en mesure de les contacter ultérieurement.

Enfin les réponses de la question 17, montre que 16 soit 53% des services ont été contactés par des patients pour avoir des informations sur les résultats de l'étude. Ces résultats posent la

question de savoir si oui ou non des informations doivent être transmises aux participants à des recherches et surtout comment ces informations peuvent être transmises

Le résultat de la question 17 est relativement élevé et met en évidence dans la majorité des cas qu'il existe une demande véritable des patients à obtenir les résultats de la recherche et à rester en contact avec le lieu de stockage et d'analyse.

Aucune différence notable n'est à souligner entre les deux structures.

Question 15 : Existe-t-il un règlement intérieur de fonctionnement de la bibliothèque?

Question 16 : Avez-vous défini les points suivants : le but du stockage, la forme de stockage, la durée du stockage (Si oui, combien de temps ?), la gestion des informations et résultats, les conditions d'utilisation des échantillons, le devenir de la banque en cas de restructuration de votre service, qui est responsable de la gestion de la bibliothèque, (Précisez).

La plupart des services de CHU (13 services soit 65%) n'ont pas envisagé l'utilité d'un règlement intérieur de la bibliothèque. En revanche, les services interrogés sur le site du GENOPOLE possèdent majoritairement (8 soit 80%) un règlement intérieur. Malgré cette différence, on retrouve sur les deux sites des résultats homogènes à la question 16 que l'on interprétera globalement : les buts et les conditions de stockage des échantillons sont abordés par 21 services (soit 70%) et 22 services (soit 73%) respectivement, les conditions d'utilisation des échantillons et de la gestion des résultats par 18 services (soit 60%) (avec un fort taux de non réponse à cette question) et il existe un responsable assurant la gestion de la banque dans 20 services (soit 67%). Néanmoins, il convient de souligner, une absence de règles sur la durée de conservation des échantillons pour 17 services (soit 57%) et sur le devenir de la collection en cas de restructuration du service pour 16 services (soit 53%) (les résultats sont relativement plus importants dans les CHU, qu'au niveau du GENOPOLE).

L'existence d'un règlement intérieur à la banque élaboré soit par les professionnels eux-mêmes, soit de manière standardisée pour l'ensemble des bibliothèques, semble une nécessité pour assurer un fonctionnement optimal des bibliothèques. Les points encore peu abordés tels que la durée de stockage ou le devenir de la collection en cas de restructuration mériteraient une réflexion globale des intervenants (ces deux éléments étant directement corrélés aux engagements des professionnels vis à vis des patients).

I.D. Discussion

Notre étude montre qu'il existe effectivement une diversité des formes de stockage d'ADN et qu'aujourd'hui tout élément du corps humain peut donc servir pour une analyse génétique. Il convient donc de considérer comme nous l'avons défini en introduction, une biothèque comme « *le rassemblement de matériels biologiques potentiellement vecteurs d'information génétique (c'est à dire possédant des cellules ou directement du matériel génétique extrait* » (cf. Partie I). La biothèque pouvant avoir été constituée à l'origine pour un autre but que des analyses génétiques. Il nous semble donc très cohérent que le projet de révision des lois de bioéthique tienne compte de ce point pour définir le terme collection [59].

Nos résultats objectivent par ailleurs que le nombre d'échantillons stockés est variable d'un service à un autre, et que le stockage à des fins d'analyses génétiques n'est plus réservé uniquement aux activités de recherche publiques et privées, mais qu'il concerne également les pratiques diagnostiques et cliniques quotidiennes. Il convient donc de réfléchir à l'organisation de cette pratique au-delà des seules règles et contrôles qui régissent la recherche biomédicale pour l'envisager également dans le champ de la pratique médicale quotidienne, sachant que le lien entre ces deux pratiques peut être relativement important.

Nous constatons que le stockage se fait dans des lieux multiples au sein d'une même institution. En regard de cette diversité des lieux et des procédures de stockage, le rapport AP-HP/Inserm a proposé de favoriser des rapprochements entre les équipes, pour que les procédures utilisées soient standardisées et évaluées (au niveau sanitaire, scientifique et éthique) [11]. Aujourd'hui, au plan technique et scientifique, tout le monde s'accorde à reconnaître que le regroupement des échantillons permet, sur de grandes populations, des études plus significatives et plus performantes. Mais en pratique comment sera-t-il possible de favoriser ce regroupement et sous quelles conditions tant pour l'échantillon lui-même que les données qui lui sont associées. La constitution de lieu de stockage spécialisé permettra de répondre aux problèmes techniques, mais ne doit pas entraîner pour autant une absence de réflexion du point de vue éthique.

Pour ce qui est de la pratique actuelle, nous devons nous interroger sur les enjeux éthiques liés au prélèvement d'ADN, d'information et de consentement des personnes, puisqu'ils constituent des préalables indispensables à toute création de biothèque de quelque taille qu'elle soit. Il ne faut pas perdre de vue que, quelque soit le type d'études réalisées, elles

doivent l'être dans le respect de l'intérêt du patient, et de sa famille en respectant leurs vies privées, sous la responsabilité de médecins et selon des règles débattues par la collectivité [70]. Nos résultats permettent de dégager les éléments qui devraient être pris en compte dans ce débat.

Concernant les procédures d'avis et de déclaration lors de la constitution des biothèques, les résultats de notre enquête montrent que seulement la moitié des services a procédé à une démarche auprès d'une instance nationale ou locale et nous notons de plus une grande hétérogénéité dans les attitudes adoptées. Pourtant des textes réglementaires encadrent la constitution des biothèques en France.

Tout d'abord, dans le cadre d'une recherche biomédicale, tout projet de recherche sur l'être humain devrait être soumis, selon la loi Huriet du 20 décembre 1988 [63], à l'avis d'un CCPPRB. Notre enquête montre que cette démarche ne semble que faiblement respectée. On peut émettre à ce stade deux hypothèses :

- Soit, les professionnels de santé n'ont pas pris conscience que la constitution d'une biothèque s'intègre dans une démarche de recherche;
- Soit, ils méconnaissent la Loi Huriet et son principe fondamental qui place la protection des personnes au centre des préoccupations du législateur et de la société.

Certains travaux ont en effet déjà montré que le rôle des comités (CCPPRB) n'était pas toujours connu des cliniciens et des chercheurs [71]. Il serait intéressant de mieux envisager les limites du champ de cette loi lorsqu'elle s'applique à ce type de projet de recherche, qu'en est-il des recommandations d'Helsinki qui préconisent que tout projet de recherche soit évalué par un comité d'éthique de la recherche [52] et des rapports nationaux et internationaux qui recommandent que la constitution et l'utilisation des biothèques soient spécifiquement évaluées par un comité d'éthique de la recherche (CER) [8] ?

Une seconde procédure s'applique en France à la constitution d'une biothèque, dès lors qu'elle s'accompagne d'informatisation des données (cas de la majorité des services). Qu'il s'agisse de pratique clinique ou de recherche, il est fait légalement obligation de soumettre la création des fichiers informatisés à l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé. Ce comité transmet ensuite son avis à la CNIL qui délivre une autorisation [64]. Notre enquête montre que cette procédure n'est pas encore complètement opérationnelle en pratique. Ceci pose le problème

de la confidentialité des données et de leur gestion informatique, qui ne sont alors soumis à aucun contrôle.

Pourtant, afin d'éviter un certain nombre de dérives constatées, les autorités politique et administrative avaient jugé bon en mai 1996, puis en 1998 que les chercheurs doivent déclarer "au Ministère de la recherche le projet de toute collection d'échantillons biologiques humains" [61, 62]. Les décrets d'application de cette loi n'étant pas paru à ce jour, il reste des doutes quant à la mise en pratique de cette déclaration. Il faut noter également que cette loi ne précise pas les relations entre le Ministère, les CCPPRB et la CNIL. Elle est silencieuse en ce qui concerne l'harmonisation des principes éthiques qui gouvernent les choix de ces structures fonctionnant dans l'ignorance les unes des autres. Peut-être doit-on alors s'interroger sur la nécessité de clarifier et de coordonner ces procédures en évitant la multiplication des structures et des textes réglementaires³⁴.

Par ailleurs, à côté des procédures de contrôle qui se révéleraient nécessaires, il conviendrait également de redonner vie à une politique de sensibilisation et d'éducation des professionnels eux-mêmes sur les principes éthiques de manière à en faire les acteurs de leur mise en place. Une telle implication des cliniciens et chercheurs apparaît fondamentale d'autant que notre enquête montre que l'information offerte aux participants aux recherches aussi bien sur les objectifs du stockage de l'ADN, les lieux de stockage, et les modalités d'utilisation de l'ADN, n'est pas toujours explicite et ne répond pas toujours, en pratique, à des règles bien définies au niveau national et surtout international [35]. Il conviendrait en France de mettre en place des guides de bonnes pratiques donnant aux chercheurs des bases de travail et de réflexion.

On note ainsi une grande hétérogénéité dans la conception du champ d'application des consentements, et de ses modalités de renouvellement dès lors que l'on effectue de nouvelles études sur les prélèvements déjà stockés ou que l'on transfère de l'ADN d'une équipe à une autre. Par ailleurs notre enquête montre que la durée de conservation semble ne pas être prise en compte. Pourtant cette question de la limitation ou non de la durée de garde est fondamentale puisqu'elle inter-agit avec de nombreux enjeux de responsabilité à long terme : réutilisation à d'autres fins que celles initialement prévues, devenir des prélèvements après le décès d'un patient, possibilité ou non de faire des études en post-mortem, propriété des échantillons et brevetabilité ou non des inventions issues des travaux sur ces collections,

³⁴ Huguet H. Quand la loi s'en mêle. Biofutur, 2000 ; 197 : 24-25.

conditions de transfert, de partage ou de cession des biothèques entre différents services ou institutions, transfert des responsabilités en cas de changement de lieu ou de responsable, droit ou non de détruire une collection ?

Ces questions doivent donc faire, de la part des professionnels, l'objet de réflexion et d'évaluation qui pourraient constituer la base de règles de fonctionnement interne aux biothèques qui semblent aujourd'hui faire défaut. Une telle approche est d'autant plus nécessaire qu'il n'est pas rare que des problèmes se posent, pouvant être à l'origine de conflits ou de contentieux entre chercheurs quant aux conditions d'accès à la banque [24] ou entre chercheurs et patients quant aux conditions de confidentialité des données ou de droit d'exploitation des résultats obtenus [72, 73]. Il convient de souligner qu'en France les échantillons biologiques n'appartiennent pas à l'équipe médicale ou de recherche; cette dernière n'en est que le dépositaire et toute utilisation des produits du corps humain doit reposer sur le consentement des patients. Ce principe éthique, qui s'oppose à une vision matérialiste et utilitariste du corps, repose sur le fait que tout produit du corps humain est considéré comme une émanation directe de la personne (ce qui, concernant l'ADN, est plus particulièrement vrai), et mérite donc en tant que tel, le respect. La responsabilité des médecins et des chercheurs est ici directement mise en jeu dans l'application de ce principe qui place la personne au centre de toute pratique de soins ou de recherche et qui repose sur le consentement et la nécessité d'une totale transparence des pratiques.

Les résultats de notre enquête montrent qu'il existe un décalage à l'heure actuelle entre les pratiques sur le terrain et les réglementations instaurées concernant les biothèques en France. Celles-ci en plein développement, ne sont pas toutes gérées avec les mêmes règles concernant à la fois les procédures de confidentialité des données, les relations avec les patients et les déclarations aux instances officielles. Il est fondamental que les professionnels et les institutionnels s'approprient ces évaluations afin de s'attacher à la prise en compte de la dimension humaine et des enjeux de société liés à la mise en place des biothèques. Nous pouvons citer dans ce sens les travaux réalisés au sein du laboratoire dans le cadre d'une des missions de l'IIREB (Institut international de recherche en éthique biomédicale) qui a eu pour objectif de réaliser ce travail au Québec afin de comparer les pratiques entre nos deux pays (travaux en cours d'être publiés). Au niveau européen un travail réalisé dans le cadre du projet EUROGENBANK, coordonné par le professeur Jean-Christophe Galloux, a analysé les pratiques de 147 structures de 6 pays (travaux présentés à la troisième conférence sur l'échantillonnage d'ADN – Montréal – Québec du 5-8 septembre 2002 par Anne Cambon-

Thomsen). Sans cette démarche, le public ne comprendrait pas, alors qu'il apporte majoritairement son soutien et sa participation à la recherche médicale, que des dysfonctionnements puissent mettre en cause les principes fondamentaux que sont le respect de la dignité, de l'autonomie et de la liberté des personnes.

Un principe éthique doit donc être développé : celui de la transparence, reposant sur des procédures d'évaluation et débouchant sur une amélioration permanente des règles d'information et de consentement [50, 67, 68]. Les évaluations régulières ont pour but d'analyser la pertinence des règles appliquées au quotidien et de les faire évoluer aux bénéfices des malades et de la population. Ces éléments de terrain transmis aux professionnels de la santé, à la collectivité et aux législateurs, doivent amener à promouvoir une démarche qui, on le constate, ne peut reposer uniquement sur la loi, souvent en décalage ou en retard avec les pratiques. La gestion des biothèques doit donc reposer sur une prise de responsabilité de chacun des acteurs plaçant au centre de leur préoccupation la protection des citoyens, dans le cadre d'une démarche fondée à court et long terme sur l'information, le consentement et la transparence, et basée sur les résultats d'évaluations permanentes. Seuls ces éléments d'ordre éthique sont à même de permettre un enrichissement de la réflexion autour de la révision des lois de bioéthique [18].

Tableau 3 : Résultats des questionnaires auprès des acteurs de terrain

(Légende NR : non répondu)

N°	Intitulé de la question	Nombre de réponses									Pourcentage							
		CHU			GENOPOLE			Total			CHU			GENOPOLE			Total	
		Oui	Non	NR	Oui	Non	NR	Oui	Non	NR	Oui	Non	NR	Oui	Non	NR	Oui	No
1	Utilisez-vous dans le cadre de votre service une collection d'échantillons servant ou pouvant servir à des études génétiques ?	20	11	2	10	4	0	30	15	2								
4	Comptez-vous poursuivre le développement de votre collection d'échantillons ?	18	1	1	8	0	2	26	1	3	90	5	5	80	0	20	87	3,3
5	Cette collection a-t-elle été déclarée à des instances locales ou nationales ?	11	8	1	6	2	2	17	10	3	55	40	5	60	20	20	57	33
6	Au moment de sa création avez-vous demandé un avis préalable ?	6	12	2	5	3	2	11	15	4	30	60	10	50	30	20	37	50
7	Depuis sa création avez-vous sollicité un de ces avis ?	4	14	2	2	3	5	6	17	7	20	70	10	20	30	50	20	57
10	Savez-vous si les personnes ayant fait don de ces échantillons :																	
	- ont reçu l'information nécessaire à la compréhension de l'étude?	15	1	4	6	0	4	21	1	8	75	5	20	60	0	40	70	3,3
	- ont reçu une information préalable sur l'objectif du stockage ?	15	5	0	6	1	3	21	6	3	75	25	0	60	10	30	70	20
	- connaissent le lieu du stockage ?	6	11	3	3	4	3	9	15	6	30	55	15	30	40	30	30	50
	- ont donné leur accord ?	17	3	0	7	0	3	24	3	3	85	15	0	70	0	30	80	10
	- ont signé un consentement écrit ?	15	5	0	7	0	3	22	5	3	75	25	0	70	0	30	73	17
11	Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement pour le stockage dans une collection. ?	15	4	1	10	0	0	25	4	1	75	20	5	100	0	0	83	13
12	Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement à l'occasion d'une nouvelle étude sur les échantillons stockés ?	7	10	3	5	5	0	12	15	3	35	50	15	50	50	0	40	50
13	Avez-vous déjà dans le cadre de collaboration échangé des échantillons avec d'autres équipes ?	13	6	1	3	2	5	16	8	6	65	30	5	30	20	50	53	27
	Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement au patient à l'occasion de ce transfert ?	4	8	1	1	3	5	5	11	6	31	62	8	11	33	56	23	50
14	Si vous obtenez des résultats informatifs pour la santé du donneur ou son avenir, pensez-vous transmettre ces résultats au patient ?	13	2	5	5	4	1	18	6	6	65	10	25	50	40	10	60	20
	Si oui, êtes-vous sûr de pouvoir le recontacter	10	2	1	4	0	1	14	2	2	77	15	8	80	0	20	78	11
15	Possédez-vous au sein un règlement intérieur de fonctionnement de la biothèque ?	7	8	5	8	0	2	15	8	7	35	40	25	80	0	20	50	27
16	Avez-vous défini les points suivants :																	
	- le but du stockage	15	2	3	6	2	2	21	4	5	75	10	15	60	20	20	70	13
	- la forme de stockage	16	2	2	6	2	2	22	4	4	80	10	10	60	20	20	73	13
	- la durée du stockage	4	14	2	5	3	2	9	17	4	20	70	10	50	30	20	30	57
	- la gestion des informations et résultats	12	4	4	6	2	2	18	6	6	60	20	20	60	20	20	60	20
	- les conditions d'utilisation des échantillons	12	3	5	6	1	3	18	4	8	60	15	25	60	10	30	60	13
	- le devenir de la banque en cas de restructuration de votre service	2	13	5	4	3	3	6	16	8	10	65	25	40	30	30	20	53
	- qui est responsable de la gestion de la banque	12	4	4	8	0	2	20	4	6	60	20	20	80	0	20	67	13
17	Avez-vous déjà été recontacté par des donneurs ?	11	9	0	5	4	1	16	13	1	55	45	0	50	40	10	53	43

II. Analyse par questionnaires de l'avis des populations concernées par le stockage et l'utilisation d'échantillons biologiques humains à des fins d'analyses génétiques

II.A. Problématique

Nous avons montré préalablement que les recherches en génétique faisaient appel à des études individuelles, familiales et de populations. De nombreuses études ont été réalisées pour démontrer l'importance de la création de ces biothèques, d'autres ont montré les problématiques éthiques encadrant cette pratique, mais **peu d'informations existent sur l'attitude du public vis-à-vis de cette pratique de collecte et stockage des échantillons biologiques humains.**

II.A.1. Faire évoluer le concept de protection des personnes

La chaîne de régulation des protocoles de recherche clinique a su avec le temps améliorer l'application du concept de protection des personnes en optimisant entre autres l'information des patients, la gestion des risques encourus par un suivi plus précis du déroulement des protocoles de recherche... Le même cheminement doit être entrepris dans les nouvelles pratiques scientifiques comme celles des recherches en génétique. Et cette évolution ne peut passer que par une meilleure prise en compte de la volonté des participants.

Ainsi, la **compréhension de l'information reçue** nous semble indispensable pour qu'un consentement éclairé soit signé par les participants à des recherches biomédicales. Ce degré de compréhension devrait faire partie intégrante de l'évaluation des pratiques. En effet, au-delà des principes juridiques encadrant la nécessité d'un consentement, sa mise en pratique pose un certain nombre de problèmes que nous pouvons rappeler :

-1 : Un consentement en médecine sous-entend la compétence de la personne qui consent. M. Wolf précise que les normes de compétence sont : la capacité à témoigner d'un choix, la compréhension factuelle du problème, la manipulation rationnelle de l'information, l'appréciation de la nature de la situation [50]. Comment s'assurer que la personne devant se prêter à une analyse génétique, est "compétente" ? **Quels sont les conséquences du recueil d'un consentement qui ne serait pas validé par ce principe ?**

-2 : Recueillir un consentement suppose aussi **que le contenu de ce consentement soit complet et explicite.** Dans le cas du recueil d'ADN en vue d'une analyse génétique,

différentes réflexions sont à mener pour préciser le contenu idéal du consentement, mais aussi le respect de son contenu dans l'utilisation du prélèvement [67, 68, 73-77]. Le consentement devrait être le témoignage du respect des chercheurs vis-à-vis des patients.

- 3 : Enfin, en cas de recueil d'un consentement dans les conditions les plus parfaites, c'est à dire respectant les deux points précédents, **il convient d'évaluer si ce consentement protège bien les individus face à une technique** (ici : stockage et analyse de l'ADN). Surtout si cette technique peut avoir des conséquences sur le long terme (l'ADN pouvant être théoriquement conservé de façon illimitée). Il convient donc en particulier de se demander si un consentement initial préserve de dérives pouvant survenir bien au-delà du prélèvement. Dans notre cas, la protection ne se situe pas au niveau du respect de l'intégrité de la personne, mais au niveau de l'intégrité psychologique et morale, voire psychosocial.

II.A.2. Meilleure prise en compte de la volonté des patients pour favoriser les recherches et un encadrement réglementaire pertinent

En outre, la prise en **compte de la volonté des participants peut être un élément moteur pour favoriser leur développement**. En effet, une mauvaise image de la recherche pourrait nuire à la participation des individus et ceci est d'autant plus vrai dans le cadre des recherches sur de larges populations comme dans les recherches épidémio-génétiques.

De plus, les décisions politiques à prendre autour de ces pratiques devraient nécessairement intégrer ces données. Ainsi, à la dernière conférence sur l'échantillonnage d'ADN au Québec³⁵, C. Rehmann-Sutter et J. L. Scully de l'université de Basel en Suisse affirmaient que : *“ L'absence d'accès et le manque de données empiriques sur les positions éthiques de groupes non-professionnels sont de plus en plus associés, d'une part à un appauvrissement des connaissances sur lesquelles les décisions politiques sont prises et, d'autre part à une question d'injustice. ”* Comment, en effet, considérer que l'encadrement réglementaire soit efficace et nécessaire si l'ensemble des acteurs n'a pas été consulté ou que leurs attentes n'aient pas été prises en compte ?

II.A.3. Quelques études réalisées auprès de population

Nous débuterons ce travail par de brefs résumés des différents travaux réalisés dans le monde ayant pour objectif d'analyser l'opinion des patients. Ces travaux nous ont aidé à formuler un certain nombre de questions.

³⁵ 3^{ème} conférence internationale sur l'échantillonnage d'ADN. Montréal. 5 au 8 septembre 2002. Québec

Une étude réalisée en 1998 par le NBAC (National Bioethic Advisory Committee) en collaboration avec le Center for Health Policies Studies a essayé d'estimer qualitativement les connaissances, croyances et sentiments du public vis-à-vis des problématiques encadrant l'utilisation de matériel biologique humain dans le cadre de la recherche en génétique [8]. L'étude a été réalisée à partir de 7 groupes de discussion répartis sur tout le territoire américain. Les participants sont plutôt favorables à l'utilisation d'échantillons stockés. Cette étude fait ressortir quelques éléments de réflexion intéressants :

- La plupart des participants ne se sont pas souciés du devenir de leurs échantillons après la première utilisation ;
- Ceux ayant été prélevés ne se souviennent pas du contenu du consentement, ni même d'en avoir signé un ;
- Le contenu et l'étendu du consentement à une étude précise ou large n'a pas reçu de réponse unanime ;
- Unanimes sur le retour des résultats, les participants sont partagés quant au maintien ou non du lien avec le donneur ;
- Globalement favorable aux recherches scientifiques, leur vision est plutôt positive sur les bénéfices que l'individu ou la population peuvent retirer de telles études ;
- Peu de participants font de distinction entre des études qui seraient réalisées dans le privé et dans le public, mais sont défavorables à l'utilisation de cette information par des tiers tel que des assureurs ;
- Majoritairement, ils considèrent qu'un comité d'éthique devrait intervenir dans l'évaluation des projets d'utilisation des échantillons.

Une autre étude réalisée par la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) voulait estimer l'attitude du public vis-à-vis de ces pratiques [78]. Intégrée dans un questionnaire de 300 questions relatives aux pratiques en matière de santé, réalisé annuellement sur une population représentative de la population américaine, l'étude de 1998 comprenait 7 questions concernant la génétique dont 4 plus spécifiques au stockage d'échantillons biologiques humains. Ces questions concernaient (1) le bon vouloir des individus à donner du matériel biologique pour participer à des recherches en génétiques, (2) le bon vouloir des individus à ce que ces échantillons soient stockés et réutilisés pour un autre sujet de recherche que le sujet initial, (3) la nécessité d'avoir une garantie par les chercheurs que personne n'aura les résultats de ces recherches, (4) la possibilité de donner de manière anonyme pour la

recherche. L'analyse des 2621 réponses à ces questions de génétiques, a montré que 53% des participants seraient prêts à donner leur ADN. Il ressort des quatre questions que :

- 43% seraient d'accord pour donner et stocker des échantillons ;
- 37% consentiraient au don ou au stockage mais pas les deux et ;
- 21% ne voudraient ni l'un ni l'autre.

Grâce à des corrélations statistiques, les auteurs ont pu associer l'attitude positive face au don et stockage avec des caractéristiques telles qu'un niveau d'éducation élevé ou une absence de désordre génétique familial. D'autre part, les personnes les plus aptes à avoir une attitude positive face à ces pratiques sont ceux qui considèrent que les recherches en génétiques favoriseront la prévention des maladies ou qui croient au déterminisme génétique des maladies.

Dans le cadre du projet Biobank anglais³⁶, consistant à la création d'une banque nationale de 500 000 échantillons provenant de personnes âgées entre 45 et 65 ans une consultation de la population a été mise en place par des chercheurs de l'université de Sheffield. Les résultats ont donné quelques informations sur les désirs de la population. Nous retenons l'idée de la préférence pour un consentement obtenu annuellement. Mais, nous nous posons la question de sa mise en place. Concernant le principe du retrait, aucun consensus sur le devenir à l'échantillon d'ADN et informations associées apparaît. Le public était heureux de savoir que les chercheurs du secteur public ainsi que la police auraient accès à la banque d'ADN. L'opinion était partagée concernant l'accès des industries pharmaceutiques ou de biotechnologie à cette banque et le public s'opposait fortement à l'accès par les compagnies d'assurance. 27% des personnes ont indiqué qu'elles seraient définitivement intéressées à participer au projet de "Biobank UK", 14% seraient probablement intéressées, 23% étaient incertaines, 7% ne participeraient probablement pas et 30% ne participeraient définitivement pas. La régression linéaire a démontré que les personnes âgées entre 45 et 65 ans (groupe d'âge qui serait sollicité par "Biobank UK") et les groupes sociaux plus élevés étaient les plus disposés à vouloir participer au projet de "Biobank UK", résultat qui semblent conforme à l'étude précédente de la CDC.

³⁶ Shikle D, Hapgood R., McCabe C., Shackley P. Attitudes publiques à la participation au projet de la Biobank UK. Université de Sheffield, South Yorkshire, Royaume Unie. Intervention à la 3^{ème} conférence internationale sur l'échantillonnage d'ADN. Montréal. 5 au 8 septembre 2002. Québec - <http://www.humgen.umontreal.ca/fr> (visité le 17/09/02).

Le sondage réalisé pour l'Institute for Health Freedom auprès de 1 000 adultes américains en 2000 ne permet plus de douter un seul instant que le secret médical est devenu une préoccupation majeure des Américains³⁷. Charlotte Twight, professeur à l'université de Boise (Idaho) et spécialiste reconnue de la législation sur le secret médical, estime que “ les Américains semblent de plus en plus conscients que les progrès de la science mettent en danger ce secret. Ils pensent notamment que le développement de la génétique comporte un risque éthique sur lequel nous devons nous pencher collectivement pour éviter la déshumanisation de la médecine. Il importe donc que médecins, chercheurs, spécialistes de l'éthique médicale et de la bioéthique se concertent avec les autorités politiques et administratives, au niveau de l'état et au niveau national, pour qu'elles prennent en compte la volonté de nos concitoyens de conserver intact leur droit au secret médical ”. Les personnes interrogées insistent en particulier sur la nécessité de garder confidentielles les informations d'ordre génétique. 78 % des patients jugent “ très important ” que leur dossier médical reste secret ; 93 % s'opposent à ce que des chercheurs médicaux ou du gouvernement soient autorisés à examiner leur profil génétique sans leur consentement ; 92 % refusent que des agences gouvernementales aient accès à leur dossier sans leur autorisation ; 82 % ne veulent pas que les compagnies d'assurance maladie puissent consulter le même dossier si le patient n'est pas d'accord ; 67 % s'opposent à toute recherche scientifique qui utiliserait le dossier du patient sans leur accord. Ce dernier met en avant la volonté des participants à des protocoles de recherche à connaître la finalité d'utilisation des échantillons qu'ils ont fournis.

D'autres études sont également disponibles concernant la compréhension des patients de la génétique en général ou de l'utilisation des tests génétiques dans le cadre de leur prise en charge médicale. Nous pouvons citer par exemple la consultation publique réalisée aux USA par le SACGT (Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing) [25] et les études réalisées régulièrement au niveau européen concernant le développement des biotechnologies [79].

II.A.4. Contexte de la réalisation de nos travaux

Ces études ont été réalisées sur des populations générales non concernées directement par le stockage d'échantillons biologiques humains. Elles peuvent donc potentiellement ne pas être informées sur ces pratiques. En revanche l'étude de la CDC et l'étude réalisée autour du projet Biobank ont pour intérêt de donner une idée globale de l'attitude du public face à cette

³⁷ Quotidien du médecin, Journal N° 6776 du 10-Oct-2000 p27, <http://www.quotimed.com/articles/actualite/>

pratique. Elles soulignent que moins de 40% de la population est d'accord pour donner des échantillons et qu'ils soient stockés. Ne serait-il pas possible qu'un biais existe dans les études en génétique des populations par le simple fait que seule une partie de la population soit prête à participer ? La question ne se pose pas de la même façon pour les projets de recherche intégrant des personnes malades où la participation aux recherches devient alors un moyen de se rendre utile pour favoriser les découvertes concernant le fléau qui les touche personnellement, ainsi qu'éventuellement leur famille. **Une meilleure compréhension des facteurs intervenant dans la volonté de participer à ces recherches permettra de mieux communiquer sur ces pratiques et de mieux gérer les inclusions de ces personnes dans les protocoles de recherche.**

Il serait intéressant de réaliser le même type d'étude en définissant au préalable le niveau d'éducation en génétique de la population interrogée ou en redéfinissant pour toutes les pratiques et le vocabulaire associé. De plus, il faudrait faire la distinction entre les individus faisant ou non partie de projet de recherche en génétique et étant concernés ou non par une pathologie génétique.

Dans ce contexte, notre équipe a réalisé en 1998 [80], une étude française sur une population de 170 patients d'un même service clinique intégrés dans une étude des polymorphismes de marqueurs de risques cardio-vasculaires afin d'évaluer : (1) leur niveau de connaissance en génétique, (2) leur connaissance sur le stockage de leur ADN, (3) et son utilisation, (4) la perception du consentement. 30% des patients ont répondu, parmi lesquels seuls 20% connaissaient les objectifs d'un test génétique. Aucun patient interrogé ne savait qu'il avait des échantillons stockés dans une banque d'ADN, que des analyses génétiques ont été réalisées ou ne se souvient avoir signé un consentement (pourtant existant). Néanmoins, 61% des patients regretteraient que leur ADN ait été stocké ou des études génétiques réalisées sans leur consentement. Le concept de consentement éclairé fait partie des critères de validité du contrat de soins et de recherche. Pourtant, sa validité est mise en doute dès lors que l'information qui doit le précéder n'est pas accessible aux patients. **Peut-on en effet valider le concept philosophique d'autonomie du sujet dans la prise de décision éclairée lorsque l'information donnée au patient n'a pas été bien comprise ?**

Afin de poursuivre ces études, il nous a semblé intéressant de réaliser une enquête d'opinion auprès de participants concernés par des recherches biomédicales intégrant le prélèvement et le stockage d'échantillons biologiques humains dans l'objectif :

- de continuer à apporter des éléments de réflexion sur les besoins de la population en terme d'information et de favoriser leur volonté à participer à ces recherches par une meilleure compréhension des études réalisées. Ce contexte d'évaluation nécessitera évidemment de tenir compte des types comportementaux des populations interrogées.
- de réfléchir avec un avis des intéressés sur le contenu idéal d'un consentement. En revanche, il nous semble important de poser en hypothèse que le niveau affectif des personnes joue un rôle important : le questionnaire peut en effet révéler un état d'esprit à un moment donné mais pas forcément un principe mûrement réfléchi.
- et bien sûr, d'apporter des éléments de réflexion dans le cadre de l'élaboration de guide de bonnes pratiques ou de l'encadrement juridique de l'activité de stockage et utilisation d'échantillons biologiques humains.

II.B. Méthodologie

II.B.1. Description des populations interrogées

Deux associations ont bien voulu collaborer à l'établissement de cette enquête :

- l'AFM (Association française contre la myopathie) avec l'accord de E. Molinié et la participation de A. L. Morin, J. H. di Donato et H. Whittman et
- le CeRePP (Centre de recherche pour les pathologies prostatiques) avec l'accord par le O. Cussenot. La coordination de l'enquête au sein de CeRePP s'est réalisée par l'intermédiaire de N. Le Roux en accord avec P. Berthon directeur général d'UroGene. CeRePP et UroGene travaillent en collaboration pour de nombreux projets de recherche sur les cancers de la prostate.

Ces deux associations intègrent des populations aux pathologies différentes. Leurs implications dans la sensibilisation des participants aux recherches ne sont pas motivées par les mêmes objectifs.

La population AFM est concernée par des recherches biomédicales sur les maladies rares avec principalement les maladies neuromusculaires. Elles sont majoritairement à transmission monogénique, à développement précoce, avec une forte implication sur la qualité de vie des individus. Cette population de participants potentiels à la recherche fait l'objet d'une éducation poussée : ils sont membres d'une association de malades qui facilitent par divers moyens (journaux, conférence, débat, réseau régional...) la transmission de l'information concernant les recherches en cours et leurs implications.

CeRePP mène des recherches sur les maladies prostatiques. La population impliquée dans l'étude est composée de personnes de familles dites à risque de développer un cancer de la prostate. On a à faire dans ce cas, à une maladie dite familiale et plurifactorielle (génétique et environnementale), à développement tardif (vers 50 ans). La prise en charge médicale de ces patients et une certaine prévention voire rémission est possible. CeRePP est une association loi 1901 de médecin-chercheurs. Ce n'est donc pas une association de malades et elle n'a pas pu pour l'instant, développer faute de moyen, une éducation de la population des participants à la recherche, bien que cela soit un de ses objectifs.

Dans les deux cas, les participants ont eu ou pourraient avoir un prélèvement d'échantillons biologiques humains à des fins de recherche en génétique humaine parce qu'ils sont eux même malades ou font partie d'une famille avec une ou plusieurs membres atteints. Aucun recoupement n'était possible pour répondre à cette information.

II.B.2. Elaboration du questionnaire

Nous avons élaboré un questionnaire fermé à choix multiples. Dans un premier temps, nous avons, à partir des études précédentes et de la bibliographie, défini les thèmes à aborder :

- niveau de connaissance sur les biothèques ;
- volonté par rapport au consentement (contenu, signification, consentement ciblé ou large ...) ;
- volonté par rapport aux échantillons et les fichiers associés (réutilisations, traitements des données, ...) ;
- concept de propriété, valorisation.

Le questionnaire complet a été réalisé par différents intervenants des deux associations et moi-même. Il a été validé en interne par l'équipe multidisciplinaire du laboratoire d'éthique médicale et par les membres de l'AFM et de UroGene/CeRePP avec qui nous collaborions.

La validation complète a été réalisée en deux étapes :

- une première validation par soumission du questionnaire par entretien semi-directif auprès de 41 patients de l'AFM puis auprès d'une vingtaine de patients de l'association CeRePP ;
- une deuxième validation a été réalisée auprès d'une population test de 125 personnes intégrées dans des études psychologiques réalisées par le CeRePP. Cette population est normalement entraînée à répondre à des questionnaires. Nous avons soumis le questionnaire selon la méthodologie finale.

Ces deux étapes ont permis d'affiner les questions et de s'assurer de sa compréhension par les populations ciblées.

Le questionnaire final comporte une introduction expliquant le contexte de l'étude et le principe pour le remplir. Pour s'assurer que tous les participants partent avec une base commune de connaissance, nous avons redéfini un certain nombre d'informations sur les bases de la génétique et sur le principe de la constitution d'une collection d'échantillons biologiques : de la collecte à l'utilisation en précisant les différents intervenants (cf. introduction du questionnaire en Annexe 3).

Les questions sont rassemblées en 5 parties (Annexe 3):

- A propos du prélèvement d'ADN
- A propos du fonctionnement des banques
- A propos du consentement
- Vos attentes face à l'exploitation des résultats

Une dernière série de questions permet d'avoir des informations sur la situation du répondant : participation à des recherches biomédicales, situation familiale face à la pathologie concernée, âge, sexe, situation professionnelle.

II.B.3. Envoi et traitement des questionnaires retournés

Les deux associations se sont chargées de l'envoi des questionnaires afin d'assurer une totale confidentialité des données. Les personnes auxquelles les questionnaires ont été envoyées font partie des bases de données de ces associations, mais elles n'ont pas forcément eu des prélèvements dans le cadre d'un protocole de recherche en génétique

Pour l'AFM, il a été fait appel aux délégations régionales de l'association, auxquelles a été envoyé des feuilles de questionnaires, et des enveloppes réponses. Chaque délégation départementale est un réseau de malades et de familles, elle est composée de bénévoles qui ont envoyé ou distribué aux familles faisant partie du réseau le questionnaire avec l'enveloppe réponse timbrée.

Pour le CeRePP, l'association s'est chargée elle-même de l'envoi du questionnaire et de l'enveloppe retour timbrée à partir de son fichier de participants à la recherche.

Dans les deux cas, les questionnaires étaient accompagnés d'une lettre introductive écrite par chacune des deux associations.

Les questionnaires remplis ont été reçus au laboratoire d'éthique médicale pour les questionnaires AFM et au siège de l'association pour le CeRePP. Nous avons séparé les enveloppes réponses des questionnaires, puis attribué un numéro à chaque questionnaire selon leur ordre d'arrivée. **Il est impossible à partir des questionnaires reçus de remonter à un individu.** En revanche, nous avons conservé l'information concernant l'association d'origine.

Les questionnaires ont été traités au laboratoire d'éthique médicale à partir des logiciels Epidata version 2.1 (pour saisir les réponses aux questions) et SAS version 8.02 (pour réaliser les analyses statistiques) ; le rendu des résultats a utilisé également le logiciel Excel version 2000.

Toutes les réponses ont été analysées successivement en fonction du lieu de provenance, puis un test du chi 2 (voire un test de Fisher, si nécessaire), a été réalisé pour vérifier si les populations avaient une différence statistiquement significative ou non. Pour un résultat de ce test donnant une probabilité $p > 0.05$ (pas de différence significative observée), nous avons pu réaliser une estimation des résultats sur l'ensemble des deux populations. Néanmoins, nous avons gardé les informations de chacune des deux populations pour permettre une analyse fine des différences existantes entre ces populations.

Les questions à choix multiples où l'on demandait aux participants de trier les informations ont été traitées en donnant les trois premiers choix uniquement cités par les participants. Dans le cas où un trop grand nombre de participants n'ont pas donné de deuxième ou de troisième choix nous n'avons interprété que la répartition des réponses au premier choix.

Les questions à choix multiples ont été traitées de la façon suivante : une case cochée correspondait à un oui de la personne interrogée, une case non cochée à un non de la personne interrogée. Le tableau donne le nombre de participants ayant coché la case correspondante, le total correspond au nombre de questionnaires reçus : les pourcentages correspondent aux proportions de participants ayant répondu positivement à chacune des cases pris indépendamment sur le nombre total de questionnaires. La dernière colonne correspond au Chi-2 de chacune des questions prises indépendamment selon les réponses (Oui ou Non).

II.C. Résultats

II.C.1. Résultats globaux

Nous avons envoyé 520 questionnaires par l'intermédiaire de l'AFM, et nous avons reçu 115 questionnaires, soit un taux de réponse de 22%. Par l'intermédiaire du CeRePP, nous avons envoyé 544 questionnaires et nous avons pris en compte 166 questionnaires dans le traitement des réponses soit 30% (quelques questionnaires sont arrivés au delà de la date que nous nous étions fixée pour commencer le traitement des questionnaires, ils n'ont donc pas été pris en compte). Le taux de réponse est donc plus important par le CeRePP que par l'AFM, sans que nous n'ayons aucune explication probante.

II.C.2. A propos du prélèvement d'ADN

Question 1 : Pensez-vous que l'ADN d'un échantillon prélevé peut être utilisé

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Une fois	16 14.16	19 12.03	35 12.91
Plusieurs fois	58 51.33	79 50.00	137 50.55
Indéfiniment	39 34.51	60 37.97	99 36.53
Total	113	158	271
Non-réponse = 10			
Chi-2 ; p =		0.79	

D'après ces résultats, il semble que les deux populations ont globalement une bonne idée de l'utilisation des échantillons. Seul 13% des personnes interrogées pensent que les échantillons ne peuvent être utilisés qu'une seule fois.

Question 2 : Si vous donniez votre ADN à une banque, pensez-vous :

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
qu'il vous appartient toujours	25 23.15	38 24.36	63 23.86
qu'il appartient à votre famille	10 9.26	6 3.85	16 6.06
qu'il appartient à toute l'humanité	45 41.67	76 48.72	121 45.83
qu'il appartient au directeur de la banque	18 16.67	14 8.97	32 12.12
qu'il appartient au médecin préleveur	1 0.93	2 1.28	3 1.14
qu'il n'appartient à personne	9 8.33	20 12.82	29 10.98
Total	108	156	264
Non-réponse = 17			
Chi-2 ; p =		0.14	

De manière relativement homogène, environ 45% des répondants estiment que leur don est un don total pour toute l'humanité. Ces réponses mettent en évidence une valeur relativement symbolique de leur ADN. En deuxième position, la notion de propriété est présente pour 25% des participants, celle-ci peut-être mise en relation avec les notions de droit de contrôle sur l'utilisation des échantillons. En troisième position, une différence est observée entre les deux populations : pour la population AFM, le directeur de la banque peut devenir propriétaire des échantillons à 17% ; alors que pour la population CeRePP, 13% évoquent la notion de non-appropriation de ces échantillons.

Question 3 : Pensez-vous qu'un prélèvement d'ADN est

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Comparable à un don de sang	46 45.54	66 43.42	112 44.27
Comparable à un don d'organe	26 25.74	37 24.34	63 24.90
Comparable à un don de cheveux ou d'urine	29 28.71	49 32.24	78 30.83
Total	101	152	253
Non-réponse = 28			
Chi-2 ; p =		0.83	

Les avis sont très partagés entre les trois propositions mais homogènes entre les deux populations. La première proposition (« comparable à un don de sang ») est celle que l'on retrouve le plus fréquemment à 44%. L'objectif de cette question était d'évaluer l'importance que les participants accordaient au prélèvement. Les cheveux ou l'urine sont assimilés à des déchets. Le don d'organe fait appel à la représentativité hautement symbolique que se font les individus de leur corps. Le don du sang est un acte considéré comme civique. De plus, le prélèvement de sang est dans la pratique ce qui se fait le plus couramment pour prélever un échantillon servant à des analyses génétiques.

Question 4 : Comment souhaiteriez vous que vos échantillons soient utilisés ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Anonymisés (plus aucun lien possible entre l'échantillon et vous)	18 15.93	36 22.50	54 19.78
Codés (votre nom est remplacé par un code permettant, si nécessaire, un lien avec votre nom)	80 70.80	104 65.00	184 67.40
De manière nominative (les échantillons sont identifiés par le nom de la personne)	15 13.27	20 12.50	35 12.82
Total	113	160	273
Non-réponse = 8			
Chi-2 ; p =		0.40	

De manière homogène, les personnes répondent à 67% qu'ils préféreraient que les échantillons soient utilisés de manière codée : le lien avec le nom révèle donc une importance assez grande, mais on retrouve en deuxième importance le traitement totalement anonyme à 20%, loin devant le traitement nominatif à 13%.

II.C.3. A propos du fonctionnement des banques d'ADN :

Question 5 : Savez-vous s'il existe un encadrement juridique des banques d'ADN :

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	42 37.50	57 35.85	99 36.53
Non	70 62.50	102 64.15	172 63.47
Total	112	159	271
Non-réponse = 10			
Chi-2 ; p =		0.78	

On apprend ici une méconnaissance totale de l'encadrement juridique existant par les personnes impliquées dans les recherches concernées par les banques d'ADN(63%). Il serait intéressant de savoir si les 37% de personnes ayant répondu oui, le savent par le biais par l'information qu'elles auraient reçue lors d'un protocole de recherche ou par une recherche d'information personnelle.

Question 6 : Qui est responsable à vos yeux des banques d'ADN ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Le médecin préleveur qui vous a délivré l'information	5 4.63	1 0.65	6 2.30
Le centre où vous avez été prélevé	9 8.33	13 8.44	22 8.40
Le directeur de la banque	29 26.85	36 23.38	65 24.81
Le chercheur-utilisateur	9 8.33	18 11.69	27 10.30
Les associations de patients	2 1.85	2 1.30	4 1.52
Une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament ..)	54 50.00	84 54.55	138 52.67
Total	108	154	262
Non-réponse = 19			
Test Fisher ; p =		0.33	

La majorité des participants, de manière homogène entre les deux populations, répond que le responsable des banques devrait être une autorité compétente (53%) et en deuxième position que le directeur de la banque devrait avoir également une part de responsabilité (25%). Les autres propositions ont moins de 10% des suffrages. Quelle mission les participants sous-

entendent-ils derrière le terme de responsable ? : contrôle, mise en place de règle, responsabilité légale...

Question 7 : A qui faites-vous confiance pour l'utilisation d'un prélèvement dans le cadre de la recherche ? (Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)

Fréquence des premiers choix %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Au médecin préleveur qui vous a délivré l'information	20 17.39	17 10.24	37
Au centre où vous avez été prélevé	11 9.57	17 10.24	28
Au directeur de la banque	6 5.22	14 8.43	20
Au chercheur-utilisateur	40 34.78	61 36.75	101
Aux associations de patients	15 13.04	6 3.61	21
Une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament..)	19 16.52	43 25.90	62
Non-réponse	4 3.48	8 4.82	12
Total	115	166	281

Test Fisher ; p = 0.02

Nous tenons compte du premier choix donné par les participants, environ 50% des participants n'ayant pas donné de deuxième choix. Bien que les deux populations étudiées aient des profils différents, la confiance va en premier lieu vers les chercheurs utilisateurs des échantillons (35% et 37% respectivement pour les deux populations). La confiance des deux populations se tourne ensuite soit à parts égales vers le médecin-préleveur et vers l'autorité compétente pour la population AFM, soit vers l'autorité compétente pour la population du CeRePP.

Question 8 : Avez-vous des craintes sur les utilisations possibles de l'ADN ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	65 57.52	85 52.80	150 54.74
Non	48 42.48	76 47.20	124 45.26
Total	113	161	274
Non-réponse = 7			

Chi-2 ; p = 0.43

On trouve à cette question un peu plus de la moitié (55%) des participants ayant des craintes face à l'utilisation des échantillons, avec une proportion légèrement plus importante pour la population AFM.

Question 9 : Si oui, lesquelles ? (Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Diffusion d'informations personnelles à la famille	2 3.08	2 2.44	4
Diffusion d'informations personnelles à l'employeur	5 7.69	4 4.88	9
Diffusion d'informations personnelles aux assureurs	3 4.62	8 9.76	11
Utilisation de votre ADN à d'autres fins que la recherche	45 69.23	66 80.49	111
Autres	10 15.38	2 2.44	12
Total	65	82	147

Test Fischer ; p = 0.04

La plupart des participants n'ont sélectionné qu'une case (entre 70 et 80% des participants n'ont pas sélectionné de deuxième proposition). Loin devant toutes les autres propositions vient en premier choix la peur "d'une utilisation de votre ADN à d'autres fins que la recherche" (deux tiers précisaient même dans l'espace de liberté prévue à la proposition "autres" qu'ils craignaient surtout l'utilisation dans le cadre de clonage).

Question 10 : Combien de temps à votre avis le banquier aurait le "droit" de conserver l'ADN stocké ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Jusqu'à la fin de l'étude initiale	13 11.40	23 14.11	36 12.99
Pendant une durée limitée après la fin de l'étude initiale	12 10.53	32 19.63	44 15.88
Durant toute la vie du patient	20 17.54	26 15.95	46 16.60
Sans limitation de temps (même après la disparition du patient)	69 60.53	82 50.31	151 54.51
Total	114	163	277

Non-réponse = 4
Chi-2 ; p = 0.15

De manière homogène sur les deux populations, on constate que la durée illimitée de conservation, même après leur disparition, est choisie par 55% des participants. Les autres propositions ont reçu entre 13 et 16% de réponses positives. Il sera intéressant de confronter ce résultat aux modalités de réutilisation des échantillons après l'étude initiale.

Question 11 : Seriez-vous d'accord pour une réutilisation scientifique et médicale autre que celle initialement prévue ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	85 77.27	113 69.75	198 72.79
Non	25 22.73	49 30.25	74 27.20
Total	110	162	272
Non réponse = 9			
Chi-2 ; p =		0.17	

La possibilité d'une réutilisation dans le cadre scientifique et médical est préconisée par 73% de l'ensemble des participants, avec une proportion légèrement plus importante pour la population AFM. Néanmoins, 27% des personnes ont répondu qu'elles ne souhaitaient pas que cela soit possible.

Question 12 : Si l'échantillon est réutilisé doit-il l'être pour

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Des recherches concernant votre pathologie ou celle de votre famille	23 20.54	23 15.54	46 17.69
Pour tout type de pathologie	25 22.32	37 25.00	62 23.85
Pour tout type de recherche en génétique fondamentale	64 57.14	88 59.46	152 58.46
Total	112	148	260
Non-réponse = 21			
Chi-2 ; p =		0.56	

La réutilisation large est préconisée par 81% des participants : 24% acceptent une réutilisation pour tout type de pathologie et 58% pour tout type de recherche en génétique. Néanmoins, 18% des individus préféreraient une réutilisation concernant exclusivement leur pathologie ou celle de leur famille. Il sera nécessaire de tenir compte de ces 20% dans la réflexion globale sur la réutilisation.

Question 13 : Si l'échantillon est réutilisé, quelles sont les conditions de réutilisation ? (plusieurs choix possibles)

Fréquence des cases cochées % (par rapport au nombre de questionnaires)	LIEU		Total	Chi-2 P=
	AFM	CeRePP		
Doit-il l'être uniquement par l'équipe de recherche initiale (publique ou privée)	49 42.61	66 39.76	115	0.63
Peut-il être transmis à d'autres équipes de recherche publique	80 69.57	91 54.82	171	0.01
Peut-il être transmis à des équipes de recherche de sociétés privées	34 29.57	31 18.67	65	0.03
Nombre de questionnaire	115	166	281	

Dans l'ensemble, les participants sont d'accord pour une réutilisation par d'autres équipes de recherches publiques (70% pour la population AFM et 55% pour la population CeRePP). Seulement en troisième position, on trouve la possibilité de transmission à une société privée, avec une proportion plus importante pour la population AFM (30%) que la population CeRePP (19%). Il serait intéressant de savoir qu'elles sont les raisons de cette différence entre les deux populations. Il faudrait tenir compte du problème méthodologique que pose cette question dont nous traiterons plus loin.

Question 14 : Qui serait garant d'une réutilisation des prélèvements ? (Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Le médecin préleveur	15 13.04	8 4.82	23
Le directeur de la banque	15 13.04	27 16.27	42
Le chercheur utilisateur	16 13.91	23 13.86	39
Les associations de patients	8 6.96	8 4.82	16
Une autorité compétente	23 20.00	49 29.52	72
Un comité d'éthique ad-hoc indépendant	34 29.57	28 16.87	62
Non-réponse	4 3.48	23 13.86	27
Total	115	166	281

Chi-2 ; p = 0.00

Les deux populations sont significativement différentes. Le garant de la réutilisation doit être un comité d'éthique pour la population AFM et une autorité compétente pour la population CeRePP. Les deux premiers choix des deux populations sont les mêmes ("comité d'éthique" et "autorité compétente"). Environ 50% des participants n'ont pas sélectionné de deuxième choix, donc nous ne donnons les résultats que des premiers choix.

Question 15 : Pensez-vous qu'un comité d'éthique aurait un rôle à jouer dans la pratique de conservation d'ADN?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	99 90.00	138 87.34	237 88.43
Non	11 10.00	20 12.66	31 32.95
Total	110	158	268

Non-réponse = 13

Chi-2 ; p = 0.50

A 88%, les participants considèrent qu'un comité d'éthique aurait un rôle à jouer dans la pratique de conservation d'ADN.

Question 16 : De votre point de vue, qu'attendriez-vous de la validation de cette pratique par un comité d'éthique ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Une garantie en terme de pertinence et sécurité des projets de recherche	60 61.22	89 60.96	149
Une garantie en terme d'informations des patients	17 17.35	11 7.53	28
Une garantie de suivi de la banque (sécurisation du stockage, gestion de la conservation des données)	21 21.43	46 31.51	67
Total	98	146	244
Non-réponse = 37			

Chi-2 ; p = 0.03

Beaucoup de participants n'ont pas répondu à cette question (13%) et les deux populations sont significativement différentes, ce qui nous empêche de réaliser un pourcentage globale. Néanmoins, les participants sélectionnent pour une large majorité la notion de garantie en terme de pertinence et sécurité des projets de recherche (> 60%). La garantie en terme de suivie de la banque arrive en deuxième position (21% pour l'AFM et 32% pour le CeRePP). La garantie en terme d'informations arrive en dernière position, alors que cela correspond à une des premières prérogatives des CCPPRB (actuellement seul comité d'éthique de la recherche en place en France).

Question 17 : Avez-vous confiance dans les différents acteurs intervenant du prélèvement à l'utilisation des échantillons ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	74 69.81	134 87.58	208
Non	32 30.19	19 12.42	51
Total	106	153	259
Non-réponse = 22			

Chi-2 ; p = 0.00

Très nettement les deux populations n'ont pas la même confiance dans les acteurs du prélèvement à l'utilisation. Respectivement la population AFM a confiance à 69% et la population CeRePP à 88%. A quoi est due cette perte de confiance pour 30% de la population AFM : cela proviendrait-il des dérives financières ayant eu lieu ces dernières années ? Les 88% de CeRePP sont révélateurs du type d'association qui favorise la relation individuelle (numéro vert, médecin ...) au détriment de la relation de groupe.

Question 18 : Pensez-vous qu'une loi spécifique à propos des banques d'ADN soit nécessaire ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	92 85.19	141 88.68	233 87.26
Non	16 14.81	18 11.32	34 12.74
Total	108	159	267
Non-réponse = 14			
Chi-2 ; p =		0.40	

A 87% les participants considèrent qu'une loi spécifique aux banques d'ADN est nécessaire. Rappelons-nous que 63% des participants ne savent pas s'il existe un encadrement juridique des banques d'ADN (question 5).

Question 19 : Le recueil du consentement d'un patient est souvent composé de plusieurs parties, laquelle ou lesquelles vous semblent les plus importantes : (Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)

Fréquence du premier choix des participants %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Information orale du médecin	21 18.26	33 19.88	54 19.22
Complément d'information de l'infirmière	1 0.87	1 0.60	2 0.71
Feuille d'information résumant l'utilisation de votre échantillon	39 33.91	55 33.13	94 33.45
Formulaire de consentement signé par le patient	46 40.00	62 37.35	108 38.43
Non-réponse	8 6.96	15 9.04	23 8.18
Total	115	166	281
Chi-2 ; p =		0.95	

Fréquence du deuxième choix des participants %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Information orale du médecin	16 13.91	20 12.05	36 12.81
Complément d'information de l'infirmière	2 1.74	5 3.01	7 2.49
Feuille d'information résumant l'utilisation de votre échantillon	35 30.43	48 28.92	83 29.54
Formulaire de consentement signé par le patient	24 20.87	23 13.86	47 16.73
Non-réponse	38 33.04	70 42.17	108 38.43
Total	115	166	281
Chi-2 ; p =		0.39	

Les réponses sont homogènes entre les deux populations. Le formulaire de consentement est le premier choix sélectionné (38%), vient ensuite la feuille d'information (33%) et en troisième position l'information orale du médecin (19%).

Le deuxième choix des participants donne la feuille d'information en premier (30%), le consentement en deuxième (17%) et l'information orale du médecin en troisième position (13%). On constate donc l'importance de l'information écrite pour les participants aux recherches.

Question 20 : Quelles informations vous semblent-ils importants de vous transmettre (Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)

Fréquence du premier choix des participants %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
le lieu de stockage	6 5.22	3 1.81	9 3.20
les modalités de gestion des fichiers liés à l'échantillon	9 7.83	16 9.64	25 8.90
le sujet de l'étude initiale	70 60.87	109 65.66	179 63.70
la durée de l'étude	5 4.35	1 0.60	6 2.14
modalité de la réutilisation dans un autre cadre que l'étude initiale	8 6.96	18 10.84	26 9.25
possibilité d'une utilisation de vos échantillons par des établissements privés des recherches effectuées sur vos échantillons	10 8.70	7 4.22	17 6.05
Non réponse	7 6.09	12 7.23	19 6.76
Total	115	166	281

Chi-2 ; p = 0.09

Les participants, quelque soit leur origine, veulent savoir avant tout le sujet de l'étude (64%), loin devant les autres propositions formulées (<10%). Il sera important de confronter cette donnée avec les informations que souhaitent obtenir les participants aux recherches pour la réutilisation.

Fréquence du deuxième choix des participants %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
le lieu de stockage	1 0.87	2 1.20	3 1.07
les modalités de gestion des fichiers liés à l'échantillon	11 9.57	15 9.04	26 9.25
le sujet de l'étude initiale	15 13.04	10 6.02	25 8.90
la durée de l'étude	14 12.17	30 18.07	44 15.66
modalité de la réutilisation dans un autre cadre que l'étude initiale	37 32.17	45 27.11	82 29.18
possibilité d'une utilisation de vos échantillons par des établissements privés des recherches effectuées sur vos échantillons	10 8.70	7 4.22	17 6.05
Non-réponse	27 23.48	57 34.34	84 29.89
Total	115	166	281

Chi-2 ; p = 0.09

Un grand nombre de participants ont coché une deuxième case. 29% souhaiteraient connaître les modalités de réutilisation dans un autre cadre que l'étude initiale. Ceci répond en partie à

la question que nous nous posons après l'analyse des premiers choix des participants. Dans 16% des cas le deuxième choix correspond à la durée de l'étude.

Question 21 : En cas de participation à des recherches en génétique, quel délai de réflexion pensez-vous qu'il soit nécessaire de donner entre la remise de la note d'information et la signature du consentement ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Quelques minutes	20 17.86	26 16.46	46 17.03
Quelques heures	14 12.50	17 10.76	31 11.48
Quelques jours	64 57.14	92 58.23	156 57.78
Quelques semaines	14 12.50	23 14.56	37 13.70
Total	112	158	270
Non-réponse = 11			
Chi-2 ; p =		0.93	

Les participants souhaitent un délai de réflexion de quelques jours (58%). Il est intéressant de noter que dans la pratique quotidienne le délai de réflexion est de quelques minutes à quelques heures. Pour une telle décision, les participants souhaiteraient avoir plus de recul par rapport au moment de la délivrance de l'information.

Question 22 : Le consentement doit-il être :

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
spécifique de l'étude (un consentement pour un seul projet)	20 17.86	43 26.54	63 22.99
relativement large pour autoriser des études futures sur la même pathologie	28 25.00	33 20.37	61 22.26
relativement large pour autoriser tout type de recherche avec des échantillons codés	44 39.29	51 31.48	95 34.67
relativement large pour autoriser tout type de recherche avec des échantillons nominatifs	9 8.04	11 6.79	20 7.30
relativement large pour autoriser tout type de recherche avec des échantillons anonymisés	11 9.82	24 14.81	35 12.77
Total	112	162	274
Non-réponse = 7			
Chi-2 ; p =		0.25	

Les deux populations ont répondu dans le même ordre aux propositions proposées. A 35%, les participants répondent qu'ils seraient d'accord pour un consentement relativement large pour autoriser tout type de recherche avec des échantillons codés et à 22% pour autoriser des études sur la même pathologie. En revanche, on retrouve 23% des participants qui ne souhaitent pas de réutilisation ou en tout cas ne souhaitent pas consentir dès l'étude initiale à une poursuite de l'étude (rappelons qu'ils étaient 27% à ne pas souhaiter de possible

réutilisation à la question 11). La proposition de rendre les échantillons anonymes n'est choisie que par 13% des participants avec une proportion plus importante pour la population CeRePP que la population AFM (15% et 9% respectivement) : la notion de lien entre les échantillons et le donneur est important, d'autant plus à l'AFM où les individus ont été informés de la nécessaire informativité des données associées aux échantillons.

Question 23 : Si un consentement a été signé spécifiquement pour une seule étude, en cas de réutilisation de l'échantillon, pensez-vous qu'il faille :

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
vous recontacter et vous redemander un consentement pour chaque nouvelle utilisation	51 46.79	75 46.88	126 46.84
prévoir initialement un consentement large	58 53.21	85 53.13	143 53.16
Total	109	160	269
Non-réponse = 12			
Chi-2 ; p =		0.99	

Plus de la moitié des participants et dans des proportions similaires entre les deux populations souhaitent que le consentement initial prévoit déjà la réutilisation et ces conditions (53%). En revanche, redemander un nouveau consentement pour chaque nouvelle utilisation reste un choix de 47% des participants. La question n'est donc pas tranchée.

Question 24 : En cas de réutilisation de votre échantillon pour une ou d'autres pathologies, pensez-vous qu'il faille :

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
rendre anonymes les échantillons et poursuivre les études sans pouvoir vous identifier et vous re-contacter	14 12.50	27 17.42	41 15.36
poursuivre les études avec les échantillons codés ce qui pourra donner lieu à un rendu des résultats	98 87.50	128 82.58	226 84.64
Total	112	155	267
Non-réponse = 14			
Chi-2 ; p =		0.24	

Dans le même sens qu'à la question 22 sur le consentement, peu de participants souhaitent que les échantillons soient anonymisés pour poursuivre l'étude, à 85%, ils choisissent de poursuivre l'étude avec des échantillons codés. Désirent-ils toujours maîtriser l'utilisation de leurs échantillons et suivre son utilisation ultérieure ou est-ce la nécessité de retour possible d'information qui les motivent ?

Question 25 : Quelle est la signification du consentement ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Un contrat = je veux bien me faire prélever mais cela suppose de respecter ce qui est écrit.	68 63.55	98 64.05	166 63.84
Un moyen de me protéger	4 3.74	4 2.61	8 3.08
Une modalité administrative	4 3.74	8 5.23	12 4.62
Un moyen de responsabiliser le patient	2 1.87	2 1.31	4 1.54
Un moyen de responsabiliser les intervenants	29 27.10	41 26.80	70 26.92
Total	107	153	260
Non-réponse = 21			
Test Fisher ; p =		0.95	

La signification du consentement est pour 64% des participants une forme de contrat au sens du respect de ce qui est écrit (par les deux parties). On peut noter qu'en deuxième position arrive le moyen de responsabiliser les intervenants (27%). Ces proportions sont identiques entre les deux populations. Les participants portent un intérêt majeur à la signification du consentement qui doit être suivi à la lettre par les utilisateurs des échantillons par respect pour le participant aux recherches.

II.C.4. Vos attentes :

Question 26 : Pour l'utilisation de vos prélèvements, vous semble-t-il utile de signer un consentement

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	103 91.15	137 85.09	240 87.59
Non	10 8.85	24 14.91	34 12.41
Total	113	161	274
Non-réponse = 7			
Chi-2 ; p =		0.13	

Cette question reçoit un avis favorable pour 88% des participants qui considèrent important de signer un consentement pour l'utilisation de leurs prélèvements. Néanmoins, 12 % des participants considèrent qu'il n'est pas nécessaire de signer un consentement.

Question 27 : En matière de résultats, souhaitez-vous des informations : (Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)

Fréquence du premier choix des participants %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Sur les avancées de la recherche	54 46.96	61 36.75	115
Concernant votre situation familiale	11 9.57	36 21.69	47
Concernant votre situation individuelle	43 37.39	56 33.73	99
Non-réponse	7 6.09	13 7.83	20
Total	115	166	281

Chi-2 ; p = 0.04

Les deux populations ne répondent pas de la même manière à cette question. Les réponses sont plus dispersées pour la population CeRePP (répartition quasiment égale entre les trois propositions) que pour la population AFM. Malgré cela, on retrouve, en premier choix, une attente de résultat en terme d'avancées de la recherche (47 et 37% pour les deux populations respectivement) suivi des résultats concernant leur situation individuelle (38 et 34% respectivement).

Fréquence du deuxième choix des participants %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Sur les avancées de la recherche	26 22.61	20 12.05	46
Concernant votre situation familiale	33 28.70	50 30.12	83
Concernant votre situation individuelle	17 14.78	33 19.88	50
Non réponse	39 33.91	63 37.95	102
Total	115	166	281

Chi-2 ; p = 0.11

Le deuxième choix des participants concerne en premier lieu la situation familiale pour les deux populations.

Question 28 : Si oui, êtes vous prêt à signaler tout changement d'adresse ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	110 100.00	159 99.38	269 99.63
Non	0 0.00	1 0.63	1 0.37
Total	110	160	270

Non-réponse = 11
Chi-2 ; p = 0.59

Tous les participants veulent bien signaler leur changement de coordonnées qui est une nécessité pour envisager de transmettre les informations sur d'éventuels résultats. Cette bonne

volonté des participants montre combien ils considèrent avec sérieux ce retour de résultats, bien que dans les faits cela ne soit pas aussi simple. On pourrait imaginer qu'impliquer les participants fait partie de l'engagement qui lie les différents intervenants. Seule une personne a répondu non à cette question et on peut remarquer qu'elle avait choisi depuis le début que les échantillons soient traités de manière anonyme : elle est donc logique avec elle-même.

Question 29 : Si vous êtes intéressé par le retour de résultat, comment doit-il se réaliser ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
par le chercheur directement	30 27.27	41 27.15	71
par le médecin préleveur	13 11.82	10 6.62	23
par votre médecin de famille	11 10.00	46 30.46	57
par une équipe de conseil génétique	56 50.91	54 35.76	110
Total	110	151	261
Non-réponse = 20			
Chi-2 ; p =		0.00	

Les deux populations ont des répartitions significativement différentes. Néanmoins, pour les deux populations l'équipe de conseil génétique est nommée en premier pour effectuer le rendu de résultat (51% pour la population AFM et 36% pour la population CeRePP). La population AFM choisit, ensuite, avec 27% que ce soit le chercheur directement qui réalise le rendu, puis, dans des proportions équivalentes, autour de 10% le médecin de famille et le médecin-préleveur. On constate donc que le rôle important du conseil génétique, en particulier dans le cas des maladies génétiques familiales à fortes implications vitales, est relativement bien compris par cette population. Ceci peut vraisemblablement s'expliquer par l'implication forte des outils médiatiques dans la présentation générale du fonctionnement de la banque de l'AFM. Pour la population CeRePP, la deuxième proposition concerne le médecin de famille (30%), et la troisième le chercheur (27%) : on constate une plus grande dispersion au sein de cette population concernant les modalités du retour de résultats. Le médecin de famille acteur privilégié de la relation individuelle au sein de cette association est nommé en premier de manière assez logique.

Question 30 : Quel pourrait être le rôle des associations de patients dans les banques d'ADN ? (plusieurs choix possibles)

Fréquence des cases cochées % (par rapport au nombre de questionnaires)	LIEU		Total	Chi-2 P =
	AFM	CeRePP		
Constitution de la banque d'ADN	25 21.74	14 8.43	39	0.00
Contrôle de l'utilisation des échantillons	63 54.78	93 56.02	156	0.84
Information générale sur les résultats scientifiques	90 78.26	85 51.20	175	0.00
Information sur les banques et leurs objectifs	49 42.61	41 24.70	90	0.00
Aucun rôle	2 1.74	10 6.02	12	0.08
Nombre de questionnaire	115	166	281	

Cette question sur le rôle des associations dans le cadre de la constitution des biothèques est intéressante car elle révèle des attitudes différentes des deux populations en fonction de leur appartenance ou non à une association de patients. Les membres de l'AFM répondent plus favorablement à cette question (plus grand nombre de cases cochées). En premier lieu, ils considèrent que l'association a surtout un rôle d'information générale sur les résultats scientifiques (78%). Dans un second temps, ils répondent à 55% que les associations peuvent assurer le contrôle de l'utilisation des échantillons. Enfin, en troisième position, vient l'information sur les banques et leurs objectifs (43%). Il est intéressant de constater que, malgré une participation moindre de la population CeRePP, les trois premiers choix du rôle des associations sont les mêmes. La population AFM donne encore avec 21%, la possibilité d'un rôle dans la constitution des banques d'ADN. Il serait intéressant de mieux analyser l'information reçue par les membres de l'association de patients pour mieux interpréter ces résultats.

Question 31 : Les travaux de recherche peuvent faire appel à des collaborations publiques-privées. Y êtes-vous opposé ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	12 10.81	14 8.92	26 9.70
Non	99 89.19	143 91.08	242 90.30
Total	111	157	268
Non réponse = 13			
Chi-2 ; p =		0.08	

Environ 90% des participants ne s'opposent pas aux collaborations publique-privée quelle que soit leur origine. Ceci le scepticisme entrevu à la question 13 à ce que leurs échantillons soient transférés au sein d'équipes de recherche d'institution privée (ce qui pourrait s'expliquer

également par les problèmes méthodologiques de cette question. Cf. les remarques sur la méthodologie ci-après).

Question 32 : Si des découvertes scientifiques réalisées à partir des collections d'échantillons sont brevetables qui pourrait légitimement toucher des droits : (plusieurs choix possibles)

Fréquence de cases cochées % (par rapport au nombre de questionnaires)	LIEU		Total	Chi-2 P =
	AFM	CeRePP		
Chercheurs - Inventeurs	45 39.13	77 46.39	122	0.23
Créateur de la banque	6 5.22	14 8.43	20	0.30
Association de patients ou groupe identifiable de personnes ayant participé à la recherche	26 22.61	16 9.64	42	0.00
Patient ou individu ayant donné l'ADN	16 13.91	12 7.23	28	0.07
Aucun droit n'est envisageable	55 47.83	68 40.96	123	0.25
Nombre de questionnaire	115	166	281	

Les résultats sont différents selon la population concernée, pour les membres de l'AFM, aucun droit n'est envisageable pour 48% d'entre eux, sinon ce sont les chercheurs inventeurs qui pourraient toucher des droits pour 39% d'entre eux. Pour la population CeRePP on retrouve ces résultats dans des proportions inversées 41% pour "aucun droit n'est envisageable" et 46% pour "chercheurs-inventeurs". Les autres propositions ont reçu moins d'intérêt, nous pouvons noter néanmoins que les associations de patients sont citées par 23% des participants de la population AFM. Nous pouvons émettre certaines hypothèses sur ces résultats. Le fait que la population AFM soit relativement jeune, ne travaillant pas et membre d'une association de patients entraîne chez eux un certain idéalisme qui s'exprime ici. La population CeRePP, au contraire, composée de membres plus âgés et actifs est plus réaliste sur l'intérêt des brevets.

Question 33 : Dans quelle optique donnez-vous votre ADN ? (Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)

Cette question révèle une différence majeure entre les deux populations, le premier choix des participants de la population AFM est à 50% pour la recherche sur leur pathologie, et à 27% pour eux-mêmes. En proportion quasi-équivalente, on trouve les deux dernières propositions en premier choix pour la population CeRePP : recherche sur la pathologie et solidarité collective (36 et 33% respectivement).

Fréquence du premier choix des participants %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
.Non-réponse	5 4.35	19 11.45	24
pour vous-même	30 26.09	16 9.64	46
pour votre famille	15 13.04	17 10.24	32
pour la recherche sur la pathologie qui vous concerne (retombés possibles sur les générations futures)	57 49.57	59 35.54	116
par solidarité collective	8 6.96	55 33.13	63
Total	115	166	281

Chi-2 ; p = 0.00

Question 34 : Vous intéressez-vous de manière générale au domaine de la génétique ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	105 93.75	100 63.29	205
Non	7 6.25	58 36.71	65
Total	112	158	270
Non-réponse = 11			

Chi-2 ; p = 0.00

La population AFM s'intéresse de manière importante à la génétique (94%) par rapport à la population CeRePP (63%).

Question 35 : Si oui, de quelle manière ?

Fréquence de cases cochées % (par rapport au nombre de questionnaires)	LIEU		Total	Chi-2 P =
	AFM	CeRePP		
Par l'intermédiaire d'associations	62 53.91	4 2.41	66	0.00
Par des lectures (journaux, livres ...)	58 50.43	69 41.57	127	0.14
Par des conférences ou des expositions	19 16.52	5 3.01	24	0.00
Par des émissions de radios et de TV	52 45.22	50 30.12	102	0.01
Nombre de questionnaire	115	166	281	

Cette question révèle l'appartenance de chacune des deux populations : la population AFM est en premier lieu informée par l'intermédiaire de leur association de malades (54%), on trouve ensuite les lectures (50%) et les émissions de radios et TV (45%). La population CeRePP qui ne reçoit pas d'information spéciale d'une association de malades est plus proche de la population générale et ceux qui s'intéressent à la génétique le font par l'intermédiaire de lecture (42%) et des émissions de radios et TV (30%).

II.C.5. Situation du Répondant :

Question I : Avez-vous eu des prélèvements dans le cadre d'une recherche médicale :

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	101 90.18	124 77.02	225
Non	11 9.82	37 22.98	48
Total	112	161	273
Non-réponse = 8			
Chi-2 ; p =		0.00	

Cette question permet de stratifier notre population entre ceux faisant partie d'un projet de recherche médicale et ceux qui n'en font pas partie. Nous n'avons pas le moyen d'obtenir ces informations par ailleurs, sachant que les personnes interrogées peuvent simplement faire partie de l'association de malades AFM ou de la base de données CeRePP sans forcément avoir déjà été prélevées. Ainsi 90% des personnes interrogées à l'AFM et 77% au CeRePP disent avoir subi des prélèvements dans le cadre d'un projet de recherche.

Question II : Pour quel type de pathologie (Facultatif)

Cette question n'a pas été traitée pour ne pas travailler avec des informations potentiellement identifiantes sur les individus interrogés (certaines maladies rares étant si peu répandues que le recouplement pourrait éventuellement être possible).

Question III : Est-ce que d'autres personnes de votre famille sont atteintes de la même pathologie que vous ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Une personne	22 44.90	6 6.06	28
Deux personnes	9 18.37	19 19.19	28
Plus de trois personnes	18 36.73	74 74.75	92
Total	49	99	148
Non-réponse = 133			
Chi-2 ; p =		0.00	

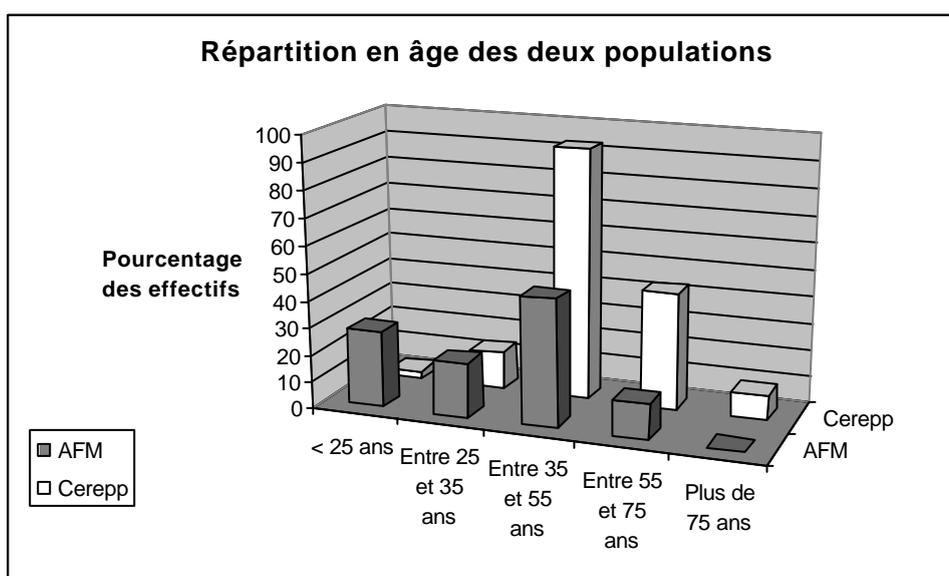
Question IV : Si oui, êtes-vous le seul à avoir été prélevé ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Oui	17 25.37	8 7.41	25
Non	50 74.63	100 92.59	150
Total	67	108	175
Non-réponse = 106			
Chi-2 ; p =		0.00	

Ces deux questions étaient nécessaires pour pouvoir envisager comparer différentes populations atteintes de maladies génétiques sporadiques ou familiales. Nous n'en tiendrons pas compte dans ce travail intégrant uniquement des populations atteintes de maladies familiales.

Question V : Age ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
< 25 ans	28 25.93	3 1.85	31
Entre 25 et 35 ans	20 18.52	14 8.64	34
Entre 35 et 55 ans	47 43.52	93 57.41	140
Entre 55 et 75 ans	13 12.04	43 26.54	56
Plus de 75 ans	0 0.00	9 5.56	9
Total	108	162	270
Non-réponse = 11			
Chi-2 ; p =		0.00	



Ce graphe permet de visualiser la répartition en âge des populations étudiées. D'une part, la population AFM se répartit quasiment intégralement en dessous des 55 ans avec une

proportion importante entre 35 et 55 ans (44%) et inférieure à 25 ans (26%). D'autre part, la population CeRePP est composée majoritairement de personnes âgées de 35 à 75 ans (57% de 35-55 ans et 27% de 55-75 ans). Ces répartitions correspondent à celles attendues : avec pour le CeRePP une maladie se déclarant tardivement et pour l'AFM des maladies à développement précoce.

Question VI : Sexe

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Masculin	56 51.38	116 71.60	172
Féminin	53 48.62	46 28.40	99
Total	109	162	271
Non-réponse = 10			
Chi-2 ; p =		0.00	

La population AFM possède une proportion homme/femme comparable à la population générale, tandis que la population CeRePP est composée à 72% d'hommes. Ceci est dû à la pathologie étudiée pour la population CeRePP : Les maladies prostatiques touchent les hommes et le recrutement s'est organisé au départ autour des hommes atteints..

Question VII : Quelle est votre situation ?

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Etudiant	21 18.58	3 1.84	24
Actif	30 26.55	105 64.42	135
En recherche d'emploi	5 4.42	1 0.61	6
Sans profession	41 36.28	4 2.45	45
Retraité	16 14.16	50 30.67	66
Total	113	163	276
Non-réponse = 5			
Chi-2 ; p =		0.00	

Cette question révèle une différence majeure entre les deux populations. Nous avons dans la population AFM beaucoup de jeunes et donc une proportion importante d'étudiants (19%), mais également une proportion de personnes sans profession conséquente (36%) (ceci doit être dû aux caractères des pathologies concernées qui handicapent de manière relativement importante les patients). La population CeRePP, plus âgée, est composée à 31% de retraités et 64% d'actifs ce qui est en rapport avec les répartitions d'âges observées précédemment.

Question VIII : Quelle est votre profession ? (Si vous êtes en recherche d'emploi ou retraité veuillez cocher la case de votre dernière profession)

Fréquence %	LIEU		Total
	AFM	CeRePP	
Agriculteur, exploitant	0 0.00	13 8.67	13
Artisan, commerçant, patron <10 salariés	3 5.77	14 9.33	17
Cadre supérieur, Patron >10 salariés	2 3.85	19 12.67	21
Profession libérale	1 1.92	11 7.33	12
Profession intermédiaire (cadre moyen employé)	38 73.08	78 52.00	116
Ouvrier	6 11.54	7 4.67	13
Autres	2 3.85	8 5.33	10
Total	52	150	202
Non-réponse = 79			

Chi-2 ; p = 0.01

Les deux populations ont des répartitions un peu différentes en terme de professions : en premier lieu on trouve de nombreux cadres moyens et employés dans la population AFM (73%) suivi d'ouvriers (12%) ; dans la population CeRePP nous observons moins de profession intermédiaire (52%), suivi des cadres supérieurs ou patrons de plus de 10 salariés (13%), puis dans des proportions proche de 8% des agriculteurs, des artisans et patrons de moins de 10 salariés et des professions libérales. La population CeRePP est composée un peu plus de personnes au niveau éducatif élevé : mais rappelons que la population AFM comporte beaucoup de personnes non actives et d'étudiants.

II.C.6. Quelques critiques concernant la méthodologie

Suite au travail effectué, nous pouvons réaliser un certain nombre de critiques quant à la manière de poser certaines questions.

Tout d'abord, le codage de la question 13 ne permet pas de savoir si les personnes choisissent exclusivement que les échantillons soit réutilisés par l'équipe de recherche initiale : dans le cas où elles n'ont pas coché d'autres propositions. Nous aurions du scinder la question en deux (réutilisation uniquement par l'équipe de recherche initiale : oui ou non ; puis si non, poser les deux propositions suivantes : équipe de recherche publique ou/et équipe de recherche privée).

Pour la question 16, la première proposition confond deux notions distinctes : la pertinence des projets de recherche et la sécurité vis-à-vis de la protection des personnes d'autre part. On

peut se demander si les participants ont sélectionné cette proposition pour l'une ou l'autre de ces notions. On aurait du insister sur ces notions de manières distinctes ou insister sur l'évaluation des projets sur leur versant scientifique et technique par les CCPPRB.

Pour la question 18, nous avons fait une erreur de formulation : on aurait du simplement écrire « En cas de réutilisation de l'échantillon, pensez-vous qu'il faille » et ne pas inclure la référence à la signature d'un consentement spécifique pour une seule étude qui peut entraîner une incompréhension face à la deuxième proposition de la question (consentement large initial)

II.D. Discussion

Nous avons choisi d'analyser ces données relativement denses selon une grille de lecture de Quatre thèmes :

- niveau de connaissance sur les biothèques
- concept de propriété, valorisation ...
- volonté par rapport au consentement (contenu, signification, consentement ciblé ou large ...)
- volonté par rapport aux échantillons et les fichiers associés (responsabilité, réutilisations, traitements des données, retour de résultats...

II.D.1. Niveau de connaissance sur les biothèques :

Il est intéressant de constater que globalement les deux populations interrogées ont une connaissance relativement bonne concernant l'utilisation des échantillons. Mais, nous rappelons que le questionnaire envoyé à plus de 1000 personnes n'a pas été rempli par tous. Aussi, n'avons-nous pas sélectionné par ce biais, les personnes possédant la meilleure connaissance dans le domaine ?

Néanmoins, en comparant à notre étude précédente réalisée sur une population impliquée dans un projet de recherche en épidémiologie, il semble que les personnes interrogées soient mieux informées des implications de la génétique : possibilité d'une réutilisation des échantillons, craintes face à une mauvaise utilisation, retour de résultats ... [80]. Globalement, les participants à ce questionnaire s'intéressent à la génétique à 97% pour les membres de l'AFM et 63% pour la population CeRePP. Nous l'expliquons par deux facteurs : leur implication directe en tant que malade ou porteur d'une mutation et d'autre part pour les membres de

l'AFM une transmission d'informations par l'intermédiaire de l'association de malades (54% des individus reçoivent l'information par l'intermédiaire de l'association). Le rôle de l'association est important à prendre en compte dans les résultats obtenus : en effet, certaines notions sur le rôle possible des associations dans le cadre des banques d'ADN ont été transmises aux membres de l'AFM du fait même qu'une banque était soutenue par celle-ci (question 30).

Il serait nécessaire de poursuivre cette étude par l'évaluation auprès de populations aux caractéristiques différentes et en particulier en posant ce même questionnaire à une population témoin de personnes non forcément concernées par la génétique et non-malade (population générale) pour comparer leur niveau de connaissance et de compréhension.

Nous pouvons nous interroger sur les moyens à mettre en œuvre pour sensibiliser la population à la génétique et ses implications. Le Comité Consultatif National d'Éthique français soulignait en ce sens que : *“ Une information pédagogique dispensée dès l'enseignement secondaire dans le cadre de l'enseignement de la biologie et de la philosophie devrait permettre de réduire les risques de discrimination et de stigmatisation liés à la connaissance des caractéristiques génétiques ”* [81].

Nous citons également une initiative nommée Genetic Education Needs Evaluation (GENE) développée par un groupe de recherche américain³⁸. GENE est un projet qui vise à engager les communautés. On s'attend à ce que le projet GENE soutienne le grand public et les professionnels de la santé dans le développement d'une compréhension de l'information génétique et de son utilisation dans les décisions de santé.

Dans le même temps où se constituent de grandes bibliothèques nationales de recherches, il nous semble primordial de bien intégrer la notion de compréhension des potentiels participants à ces recherches et de ne pas négliger les attentes de ces derniers. Ainsi, nous pouvons souligner dans nos résultats, les craintes pour 55% des participants d'une réutilisation de leurs échantillons à d'autres fins que la recherche. Et également, ne pas oublier dans les propositions qui peuvent être faites dans le cadre de la réutilisation des échantillons en recherche, le fait que, 27% des participants ne souhaitent pas que cela soit possible.

³⁸ M. A. Lloyd-Puryear. Leçons apprises : l'engagement des consommateurs dans l'éducation génétique. Genetics Services Branch, MCHB/HRSA: Rockville, MD Etats-Unis ; 3^{ème} conférence internationale sur l'échantillonnage d'ADN. Montréal. 5 au 8 septembre 2002. Québec

Comment respecter le choix de ces individus tout en favorisant la réutilisation des échantillons stockés ?

II.D.2. Concept de propriété et de valorisation

Tandis que la notion de patrimoine commun de l'humanité s'emploie pour parler du génome, la notion de non-patrimonialité ou de propriété des échantillons et des données associées restent encore floue en fonction des encadrements des pays impliqués (cf. partie I). La question 2 montre que les participants n'ont pas un avis tranché, mais amène néanmoins quelques éléments de réflexion : majoritairement, ils considèrent que l'échantillon appartient à toute l'humanité ou qu'il n'appartient à personne.

Considéré comme un **don social** comparable au don du sang (Question 3), les participants réalisent ce don civique avec comme désir que cela puisse servir aux autres (question 33). C'est un don total qui doit servir autant que cela puisse être utile (question 10). Ils désirent, néanmoins, que le lien entre eux et cet échantillon soit conservé et, pour la plupart, ceci s'interprète comme la nécessité d'un retour d'informations sur l'avancée des recherches (question 27). Cette réflexion ne doit pas faire oublier les personnes ayant des opinions distinctes de celles décrites précédemment : de la même façon que toute la population ne participe pas à des œuvres caritatives ou ne donne par son sang, cette pratique possède son taux de réfractaires ou de sceptiques.

Cette notion se retrouve dans la question 32 sur les droits qui pourraient découler d'inventions obtenues après travail sur ces échantillons : on obtient globalement autant de personnes répondant que ces droits doivent aller aux chercheurs-inventeurs (ce qui est proche de la réalité !) que de personnes répondant que ces droits n'ont pas lieu d'exister. Cette question amène une conclusion forte : les patients veulent garder le contrôle de leurs échantillons, mais ils ne semblent pas être intéressés par des bénéfices réalisés à partir de leurs échantillons. En revanche, les membres de l'AFM, mettent un peu plus en avant la notion de retour vers la population concernée. Notons que ce retour de bénéfice sur les populations est une notion qui semble de plus en plus préconisée. Nous pouvons citer les réflexions réalisées par l'équipe du CRDP au Québec sur le sujet que nous ne développerons pas ici [41, 82, 83]. Ces réponses amènent également à réfléchir sur ce que la population perçoit du droit des brevets et de leur application pratique.

Si nous raisonnons maintenant en terme de valorisation des collections créées, il semble que les participants soient à plus de 73% favorables à une réutilisation de leurs échantillons : « la plupart ne comprendraient pas que nous puissions jeter des échantillons après que nous leur avons dit qu'ils avaient tant de valeur » nous disait JF Prudhomme au Génethon. A 90%, ils ne s'opposent absolument pas aux collaborations avec des sociétés privées bien qu'il faille définir un peu plus ce que cela implique pour eux en terme de brevets par exemple ou d'échanges d'échantillons.

II.D.3. Volonté par rapport au consentement

Le consentement est vu comme un contrat par la majorité des participants (question 25). Comme nous le discutons en première partie le consentement n'est pas un contrat civil au sens du droit, puisqu'il n'existe aucune symétrie d'obligations entre le médecin – chercheur et la personne se prêtant aux recherches, mais plutôt un contrat de raison qui installe les protagonistes dans une éthique “ communicationnelle ”³⁹. Il reste alors à définir le contenu de cet échange entre le patient et le médecin – chercheur. Le consentement est alors vu comme un outil à consentir fondé sur une même rationalité, commune à tous les hommes, homme de science ou pas. Et en effet le consentement représente pour eux un moyen d'information et un moyen de responsabiliser l'ensemble des intervenants. On peut même ajouter qu'eux-mêmes se sentent responsables vis-à-vis de l'échantillon et de l'information qu'ils cèdent : ils sont unanimement d'accord pour transmettre leur changement de coordonnées (question 28).

L'information qu'ils veulent obtenir (Question 20) concerne avant tout l'utilisation présente et future des échantillons. Le lieu et la durée d'utilisation et de stockage ne sont pas vus par les participants à cette étude comme important. Il est vrai que si on recoupe avec d'autres questions la durée de conservation peut-être infinie et les échantillons peuvent être transmis. En revanche, ceci ne peut se faire qu'en fonction de choix précis de thème d'utilisation qu'ils auraient acceptés. Ceci est à mettre en relation avec leur crainte d'une réutilisation à d'autres fins que la recherche : connaître le sujet de réutilisation leur permettrait de mieux éviter un éventuel mauvais usage.

Au niveau des modalités choisies par les participants pour être informés du sujet de l'étude en cas de réutilisation, on constate que les avis sont partagés avec une légère majorité pour un consentement prévoyant initialement cette réutilisation et ces modalités (question 23).

³⁹ J. Habermas – De l'éthique de la discussion – Le Cerf – 1992 - Paris

Pratiquement, ils veulent signer et avoir une trace écrite de ce consentement. Ils souhaitent avoir une durée de réflexion entre le moment où ils reçoivent l'information et le moment où ils signent (quelques jours).

II.D.4. Volonté par rapport aux échantillons et les fichiers associés

Il est intéressant qu'à travers les questions 6,7 et 14 soient ressortis des rôles différents et complémentaires des intervenants : le responsable des banques doit être une autorité compétente et le directeur de la banque, le garant de l'utilisation est le chercheur-utilisateur à qui a été confié initialement le sujet de recherche, et enfin le garant d'une réutilisation doit être un comité d'éthique et l'autorité compétente. L'autorité compétente aurait donc un rôle à jouer en particulier dans la visibilité des banques existantes et leur utilisation et réutilisation. Le comité d'éthique est quant à lui vu comme un passage obligé pour toutes les étapes de la vie d'une banque d'ADN et des projets de recherches (question 15 et 16).

La réutilisation des échantillons de manière large est un choix de la majorité des participants (question 11 et 12), mais dans l'ensemble, ils souhaitent avoir des informations sur le type d'utilisations présentes et futures qui vont être réalisées (question 18). Ceci va dans le sens de la crainte des participants de voir leurs échantillons utilisés à d'autres fins que la recherche (question 10). Connaître le sujet de la recherche est pour eux un moyen de suivre le devenir de leur échantillon et peut-être d'éviter un mauvais usage.

Concernant le retour d'information et les relations avec les patients, les participants à ce questionnaire laissent sous-entendre qu'ils veulent garder un contact par l'intermédiaire d'échantillons codés (Question 4, et 22) et en premier lieu veulent des retours sur les avancées de la recherche (Question 27). Nous retrouvons un résultat obtenu par une équipe de recherche travaillant sur des femmes atteintes de cancer du sein où presque toutes les participantes ayant passé l'entrevue croyaient qu'elles auraient dû recevoir des informations générales au sujet des résultats de l'étude. Ceci va dans le sens du don social qu'ils réalisent mais qui doit entraîner un minimum de retour exprimant une certaine reconnaissance à leur geste. Le fait même qu'ils acceptent de donner leurs coordonnées montre à quel point ils sont prêts à s'investir dans ces pratiques (question 28).

II.E. Conclusion

Cette étude a permis de montrer à travers deux populations différentes les attentes et les réflexions de participants à des projets de recherche. Il est étonnant de constater la relative homogénéité des résultats entre les deux populations. **Nous retiendrons en priorité, la valeur sociale de leur participation à ces recherches (don à toute l'humanité, don pour les progrès sur la pathologie ...) pour lesquelles ils estiment nécessaire de recevoir un retour global signe d'une reconnaissance de leur participation.**

La différence de réponse fournie par les deux populations étudiées s'interprète par les priorités d'action des deux associations. CeRePP est une association de médecin-chercheurs qui privilégie la relation médecin – malade, le reste de la chaîne d'intervenants dans la constitution de la banque n'est visible pour les participants à ces recherches. Pour l'AFM, la priorité d'éducation des populations existe depuis longtemps avec l'intervention des médias et des délégations régionales : le rôle des banquiers, du conseil génétique, du médecin-prélèveur est mieux compris par cette population.

En comparaison, avec les travaux internationaux nous pouvons retenir les points suivants :

- **Le rôle du comité d'éthique de la recherche dans l'évaluation des projets de recherche.** L'étude réalisée par le NBAC montrait déjà cette relative confiance dans le rôle des CER [8]. Néanmoins des résultats obtenus au niveau européen montrent que 53% des personnes interrogées pensent que ces comités font un bon travail, avec une proportion qui tombe à 23% en France [79]. Nous pouvons nous demander d'où vient cette perte de confiance en France que nous n'avons pas forcément retrouvée dans nos résultats. Rappelons que les CCPPRB ne peuvent pas être assimilés en tant que tel à des comités d'éthique de la recherche et ainsi la réutilisation d'une banque d'ADN ne fait pas aujourd'hui partie de leur rôle.
- **Les modalités de réutilisation ne sont pas nécessairement tranchées.** L'étude du NBAC et la notre se rejoignent sur ce point. Les participants aux recherches ne savent pas s'ils doivent signer un consentement large dès le départ ou s'ils veulent signer à nouveau un consentement pour toutes nouvelles études. Le questionnaire de « l'Institute for Health freedom » confirmait cette importance cruciale donnée au consentement. Les participants aux recherches veulent signer un consentement et connaître le sujet de l'étude.

- Nos résultats montrent que la collaboration entre le public et le privé est possible. Les résultats de l'étude du NBAC et du projet Biobank vont dans le même sens. Néanmoins, il nous apparaît important qu'une réflexion poussée soit réalisée pour mieux développer la réflexion des participants aux recherches sur la valorisation des résultats de la recherche.

Ces résultats méritent une interprétation plus large qui fera l'objet de la suite de notre travail après la thèse. Nous essaierons en particulier de faire le lien entre les différentes questions et de mieux formaliser les différentes interprétations issues de ces résultats. Il serait intéressant de réaliser également le même type de questionnaire auprès d'une population générale témoin et également auprès d'une population atteinte d'une pathologie d'origine génétique de type sporadique.

III. Evaluation de la prise en compte de ces pratiques par les acteurs du respect de la protection des personnes, les CCPPRB

« Les instances éthiques sont, avec d'autres modes de liaison, les synapses du réseau bioéthique qui lient les disciplines et plus concrètement les pratiques et les hommes. Véritable réseau neuronal de ces mouvements intellectuels que constitue la bioéthique, les instances d'éthiques nous réservent bien des surprises quant à leur fonctionnement ... On peut y voir la forme d'une certaine plasticité dont on espère qu'elle permettra de conserver un caractère opérationnel et novateur à ce réseau neuronal. »

Byk Ch., Mémenteau G. (1996) Le droit des comités d'éthique, Lacassagne, ESKA.

III.A. Problématique et positionnement de l'étude

Selon le Dictionnaire Permanent de Bioéthique Français, les comités de la recherche ont été créés dans un souci de mesures préventives afin de réaliser un contrôle des dispositions destinées à assurer une protection optimale pour les participants aux recherches⁴⁰.

III.A.1. Quelques rappels historiques

La création des comités d'éthique de la recherche de par le monde est liée à l'histoire et au développement de la recherche biomédicale sur l'être humain. C'est au lendemain du procès de Nuremberg qu'est né le besoin universel de créer de telles instances pluridisciplinaires, compétentes au plan juridique et indépendantes. Ce besoin a été formalisé en 1964 par l'Association médicale mondiale et reprise encore de nos jours dans la déclaration d'Helsinki préconisant que toute expérimentation sur un être humain soit clairement définie dans un protocole de recherche soumis "pour avis et conseil" à un comité ad hoc indépendant, nommé comité d'éthique⁴¹ [52].

Aux Etats Unis, les premiers comités ont vu le jour dès le début des années 50 sous la forme de comités dédiés à une thérapie particulière, mais c'est en 1966 que l'état Américain prend des mesures en réaction à des affaires médiatisées et met en place les IRB (Institutional

⁴⁰ Dictionnaire permanent de Bioéthique et Biotechnologies, Les CCPPRB, Ed. Législatives-Montrouge, p401-412

⁴¹ Article 13 de la déclaration d'Helsinki, de l'organisation mondiale de la santé « La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de

Review Board). Ils ont pour fonction l'examen des protocoles de la recherche et leurs conditions de réalisation, leurs avis seront utilisés dans les prises de décisions par rapport au financement de l'état. En 1978, est justifié le besoin de comité d'éthiques locaux (CEL) par le fait « que les investigateurs ne doivent pas supporter seuls la responsabilité de déterminer si des recherches sur l'homme remplissent les critères éthiques ». « Les droits des sujets devraient être protégés par les comités d'éthiques locaux se trouvant dans les institutions où se poursuivent des essais sur les êtres humains ». Le choix de comités locaux est justifié par le fait qu'ils ont l'avantage d'être plus familiers avec les conditions véritables qui entourent la poursuite des recherches⁴².

Les directives internationales (1981 Manille, révisée à Genève en 1983) composées en collaboration entre l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et le CIOMS (Council for international organization of medical sciences), précisent dans la pratique la déclaration d'Helsinki : « le protocole devra être évalué sur le double plan scientifique et éthique par un organisme d'appréciation convenablement constitué et indépendant des chercheurs »⁴³. La nécessité d'une évaluation scientifique et éthique se justifie par le fait qu'une expérimentation non scientifique est *de facto* non éthique et que de plus il est nécessaire de connaître le sujet de la recherche pour vérifier l'information fournie aux patients. Le texte introduit alors les deux types de comités aux objectifs complémentaires : évaluation scientifique au niveau national et évaluation éthique au niveau local.

III.A.2. Contexte français

C'est par la loi "Huriet" du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales que sont créés les CCPPRB [63].

Leur rôle, défini par la loi, consiste à évaluer :

- la pertinence générale du projet
- le rapport bénéfice risque favorable aux participants
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre
- la qualification du ou des investigateurs

l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. »

⁴² National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and behavioral Research, Institutional Review Board, Report and Recommendations, 1978, DHEW Publication N° (OS) 78-0008, Washington D.C. :Rapport Belmont.

⁴³ International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, de CIOMS en collaboration avec OMS, à Genève en 1993, ou www.inserm.fr/éthique, Rubrique Textes internationaux

- la protection des participants
- les modalités d'information des participants
- les modalités de recueil des consentements
- les indemnités éventuellement versées par le promoteur en cas de recherche sans bénéfice individuel direct pour la personne

De par leur composition multidisciplinaire favorisant une évaluation plurielle et collective et de par leur indépendance, les CCPPRB sont par l'avis qu'ils rendent, des comités de régulation des pratiques de recherche entre l'investigateur et le ministère qui prend la décision finale d'autorisation. Il est intéressant de constater que cet avis quoique consultatif, s'il est négatif, suspendra le plus souvent la poursuite du projet. En effet les assureurs refusent de prendre en charge dans ce cas le projet de recherche.

Ainsi, les CCPPRB sont composés de 12 personnes aux compétences variées : médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens et chercheurs, infirmiers, personnes qualifiées en matière d'éthique, personnes qualifiées dans le domaine social, psychologues, personnes qualifiées en matière juridique. Les membres sont désignés par le préfet et le renouvellement a lieu tous les trois ans.

Dans la majorité des comités, les réunions ont lieu une fois par mois, durent 3 à 4 heures et permettent de traiter de 3 à 10 dossiers par séance (5,5 en moyenne). L'examen des dossiers se réalise dans la plupart des cas en séance plénière ; seule la moitié des comités ont instauré une grille de lecture ; les membres du comité ont généralement un résumé du dossier et les modèles de feuille de consentement, mais rarement le dossier en entier (ceci s'explique par les problèmes de confidentialité et le volume du dossier). L'adoption des avis est réalisée de façon consensuelle et seuls 0,5% à 5% des avis sont défavorables (soit 2,24% de moyenne). Les motifs principaux de refus sont : l'insuffisance de protection des personnes et l'insuffisance de justification scientifique (ceci pose la question du rôle des comités dans le jugement scientifique des protocoles). Dans le sens décroissant, le temps passé à l'analyse du dossier concerne d'abord la formulation du consentement, l'aspect scientifique, puis l'aspect administratif. Moins de la moitié des comités demande l'aide de rapporteurs extérieurs spécialistes de la question.

III.A.3. Problématique : le contexte de l'évaluation des biothèques par un comité d'éthique

Quelles sont les études qui peuvent et doivent rentrer dans le champ de la recherche biomédicale comme le sous-entend la loi Huriet («... tout essai ou expérimentation organisé(e) ou pratiqué(e) sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales... » doit être soumis(e) aux règles décrites par la loi). Dans une précédente étude, une équipe du laboratoire d'éthique médicale avait évalué auprès des CCPPRB français leur implication dans l'évaluation de pratiques nouvelles avec l'exemple de l'ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) comme innovation thérapeutique [71]. Il était apparu une diversité des missions et des pratiques des CCPPRB sur la France, et une définition du concept de recherche biomédicale peu claire.

Les rapports officiels français sur cette question ont proposé que les CCPPRB soient investis de l'évaluation éthique de l'activité de stockage d'échantillons biologiques. Le rapport Louisot stipule : " ... la constitution de la collection ... requiert l'avis du CCPPRB et doit être soumise à un encadrement spécifique "[84]; et celui du Comité Consultatif National d'Ethique : " ... les instigateurs de la réunion de telles collections devraient recevoir un agrément d'instances appropriées en particulier les CCPPRB " qui précise que : " cet agrément prendrait en compte les mesures mises en œuvre dans la réunion, le stockage et l'utilisation abusive des échantillons et des renseignements les concernant" [85].

Compte tenu des éléments d'information, de consentement et de protection des personnes, les biothèques faisant partie d'un protocole de recherche biomédicale devraient donc être évaluées par un CCPPRB. La façon dont les comités évaluent et rendent un avis dans ce cadre constitue le premier objectif de cette étude.

D'autre part la question se pose de savoir si la constitution et l'utilisation d'une biothèque non rattachée directement à un projet de recherche biomédical, l'utilisation de matériel biologique clinique requalifié ou la réutilisation d'échantillons déjà stockés nécessitent l'avis d'un comité de la recherche. Ce point constitue le deuxième objectif de cette étude. Nous nous proposons donc d'évaluer la prise en compte de la constitution des biothèques par les CCPPRB quel que soit le contexte de cette constitution.

Par ailleurs le rôle de cette étude est de clarifier les critères d'évaluation des comités d'éthique: les procédures de constitution des biothèques, de validation des conditions et de

finalité d'utilisation qu'elles soient définies au moment du prélèvement et du consentement initial ou plus à distance en fonction de l'évolution de la recherche et des connaissances.

Nous avons également interrogé les CCPPRB sur leur implication dans l'évaluation des projets de création des banques d'ADN à vocation de services (constitution de collection et gestion de stockage des échantillons pour des tiers).

III.B. Méthodologie.

III.B.1. Gestion des envois

Notre évaluation s'est basée sur l'utilisation d'un questionnaire à questions ouvertes et fermées. Il a été établi et testé pour en évaluer la faisabilité auprès de l'équipe multidisciplinaire du laboratoire d'éthique et de santé publique de Necker. Après soumission à l'aval de la conférence nationale des CCPPRB représentée par son président, il a été envoyé à chacun des présidents des 47 CCPPRB de France début décembre 2000. Afin de faciliter la réponse des CCPPRB, une enveloppe timbrée pour la réponse était jointe à cet envoi. Fin janvier 2001, les CCPPRB, n'ayant pas encore répondu, ont été relancés par téléphone, et le questionnaire leur a été ré-adressé si nécessaire. Les questionnaires ont été traités pour les questions fermées avec un logiciel Excel (Microsoft version 2000), tandis que pour les questions ouvertes une analyse de contenu a été réalisée. L'analyse a été réalisée de manière totalement anonyme.

III.B.2. Organisation du questionnaire

Le questionnaire est organisé en deux parties (cf. Annexe 4: Questionnaire à destination des CCPPRB)

La première partie est générale et repose sur les questions suivantes : la création d'une bibliothèque nécessite-t-elle l'avis d'un CCPPRB ? Se sentent-ils concernés et habilités à assurer la protection des personnes lors de la constitution d'une bibliothèque ? Quels sont les éléments qu'ils jugeraient nécessaires de prendre en compte pour donner leurs avis ?

La deuxième partie est plus pratique et interroge les CCPPRB à propos des dossiers qu'ils auraient eu à traiter incluant la création d'une bibliothèque.

III.C. Résultats

Après les phases de rappel et renvoi de questionnaires, il a été possible d'obtenir 28 réponses sur les 47 CCPPRB, soit près de 60% de réponses. Nous considérons ce taux de réponse comme très encourageant quant à la prise en charge par ces CCPPRB de problématique se posant à eux et leur bon vouloir à s'insérer dans le cadre de réflexion de leurs pratiques. Ce taux de réponse est sensiblement équivalent à l'étude précédente sur l'ICSI réalisée par notre équipe et à l'évaluation des pratiques réalisée par le sénateur Huriet dans le cadre du projet de révision de la loi de protection des personnes [86]. Nous pouvons proposer comme seule explication à la non réponse de certains comités que le temps de répondre à ce type de questionnaire correspond à du travail supplémentaire important que les comités doivent dégager sur leurs activités propres. Soulignons néanmoins que nous avons obtenu une très bonne représentativité des comités répartis sur l'ensemble du territoire français.

Les CCPPRB ont répondu "collégalement" lors d'une de leur réunion mensuelle. Après discussion la réponse a été rédigée par chaque président ou un membre désigné par chaque CCPPRB.

III.C.1. PARTIE I : Le positionnement des CCPPRB face à cette pratique

Question 1 : Pensez-vous que la création d'une biothèque, pourrait nécessiter l'avis d'un CCPPRB ?

A la première question, 25 CCPPRB ont répondu qu'il était légitime de demander l'avis d'un CCPPRB pour la création d'une biothèque.

Question 2 : Si non, pourquoi

En revanche, il est intéressant d'analyser les remarques formulées à la deuxième question sur ce qui a motivé les réponses négatives et les réponses nuancées. Un des arguments proposés repose sur la notion de compétence des CCPPRB. A la lecture et l'interprétation de la loi du 20 décembre 1988, modifiée par la loi du 23 janvier 1990, un des CCPPRB se sent compétent pour juger pour chaque projet de recherche de son utilisation, pas de sa constitution : « Sa constitution relève de l'avis de la compétence d'organismes permanents de contrôle type CNIL ».

Rappelons à ce propos que la CNIL [64] est une autorité compétente dont une des missions est d'assurer la protection des droits individuels dans le cadre de l'informatisation de données médicales utilisées dans le cadre de la recherche.

La compétence des CCPPRB est également interprétée en fonction du type de collections (collections anonymes sans aucun retour aux patients, collections nominatives, collections de sujets sains ou malades, collections de familles, collections de population etc. ...) et du protocole de recherche qui relève de différents textes réglementaires selon la loi française (Art L 1131 du CSP, Art L 1243 du CSP.) : selon que l'on a à faire à une collection réalisée dans une activité clinique, une conservation à des fins scientifiques, des prélèvements de tissus et cellules ou des prélèvements sanguins (loi de 1993).

A ce sujet un CCPPRB souligne la problématique de la constitution de collections de matériels biologiques sans projet de recherche associé. Est-ce un projet de recherche biomédical au sens de la loi Huriet qui nécessite l'avis d'un CCPPRB ? Ce CCPPRB propose qu'une modification de la loi pourrait faire rentrer ce type de projet dans le champ de compétence des comités actuels.

Question 3 : Si oui, quels éléments vous semblent-ils nécessaires d'évaluer : le contenu du consentement, le contenu de l'information délivrée aux patients ; la gestion de la banque ; la maîtrise de la confidentialité des données ; les modalités de retour d'information ; la durée de la recherche et le devenir de la banque à la fin de cette période, les conditions d'accès à cette collection ou biothèque ; autres ou commentaires sur les éléments ci-dessus.

Les CCPPRB privilégient en priorité le contenu du consentement, celui de l'information ainsi que la maîtrise de la confidentialité et le retour d'information au patient ; en somme, toutes les préoccupations pour lesquelles ils ont été créés. Toutefois, il est intéressant de remarquer que dans les commentaires ajoutés par les CCPPRB, la diversité des remarques reflète la diversité des préoccupations de chacun. Un des CCPRB de par sa position géographique, par exemple, semble s'être intéressé aux problèmes liés à la circulation trans-frontalière des échantillons.

Question 4 : Afin de préciser votre avis, pensez-vous que vous pourriez être consulté et donner un avis pour : la création physique d'une biothèque (réunion de différentes collections) ; la création d'une collection d'ADN nominative entrant dans le cadre d'une

analyse épidémiologique, la recherche d'un gène de prédisposition ; l'utilisation pour un protocole de recherche d'une banque déjà créée

Les avis sont partagés (14 oui et 9 non) sur l'implication des CCPPRB concernant la création physique d'une biothèque, en tant que réunion de différentes collections sans projet de recherche associé. En revanche, les CCPPRB pensent à la quasi-unanimité pouvoir être consultés et donner un avis pour la constitution d'une collection d'ADN nominative rentrant dans le cadre d'un protocole de recherche précis (analyse épidémiologique, recherche d'un gène de prédisposition...) (21 oui et 2 non), et ceci peut s'expliquer par deux facteurs :

- D'une part, cette collection serait liée à l'identité d'une personne, patient ou volontaire sain. Par conséquent, le rôle des CCPPRB serait bien de gérer les éléments du protocole liés au patient.
- D'autre part, la constitution de cette collection rentrerait dans un cadre bien précis, celui de la recherche biomédicale et ferait donc partie intégrante selon eux d'un protocole Huriet.

Quant à la troisième option : une majorité se dégage nettement en faveur de la consultation d'un CCPPRB pour tout nouveau protocole de recherche utilisant des échantillons d'une biothèque déjà créée (19 oui et 4 non). Les CCPPRB se sentent donc bien investis d'un rôle consultatif dans le cadre de la réutilisation d'échantillons déjà stockés (par exemple nécessité d'un nouveau consentement en fonction du protocole, décision ou non de fournir des résultats aux patients, utilisation des échantillons sous forme codée, anonyme, anonymisée ou nominative...).

Il se dégage de ces réponses la nécessité d'une **consultation et d'un avis objectif et indépendant pour tous les aspects de la constitution à l'utilisation d'une biothèque**. Ces aspects sont donc à définir précisément. Un CCPPRB propose de créer une commission spécifique chargée des questions concernant ces points.

Question 5 : Vous sentez-vous investi du rôle que certains rapports ont pu sous-entendre. Commentez ?

Les avis des CCPPRB sont partagés concernant le rôle que les rapports français (rapport Louisot et avis du CCNE cités précédemment) ont pu sous-entendre (15 oui / 3 non / 9 non-réponses). Mais les commentaires ajoutés au questionnaire révèlent aussi la volonté des CCPPRB de ne pas outrepasser leur rôle législativement défini. Deux tendances contraires apparaissent :

La conception limitative qui prône une stricte délimitation des compétences législatives des CCPPRB ainsi qu'un respect de la loi, avec comme argument majeur que la multiplication des avis entraîne une plus grande lenteur administrative.

La conception extensive qui prône que ce champ de recherche fait bien partie de leur champ de compétence. Les CCPPRB seraient investis de ce rôle...sans en avoir les moyens actuellement (temporel et humain).

III.C.2. PARTIE II : Analyse des pratiques effectives des CCPPRB

Question 1 : Dans les dossiers traités incluant la création ou l'utilisation d'une biothèque, avez-vous pris en compte l'existence de cette collection ou biothèque pour donner votre avis ?

Une écrasante majorité des CCPPRB répondent avoir pris en compte la création ou l'utilisation d'une biothèque dans le cadre d'un projet de recherche biomédical pour donner leur avis (18/24). Ce résultat prend un relief tout particulier lorsqu'on le compare aux résultats de la question I.1) : 25 CCPPRB sur les 28 estiment leur avis nécessaire lors de la création d'une biothèque.

Question 2 : Si oui, sur quels éléments votre avis s'est-il fondé ? (Contenu du consentement, contenu de l'information délivrée au patients, gestion de la banque, maîtrise de la confidentialité des données, modalités de retour d'information, durée de la recherche et le devenir de la banque à la fin de cette période, conditions d'accès à cette collection ou biothèque, autres ou commentaires sur les éléments ci-dessus).

Conformément à leur mission, les réponses fournies montrent le souci primordial des CCPPRB de protéger le patient ainsi que de recueillir son consentement. Contenu du consentement et de l'information délivré au patient au moment du prélèvement (15/21) ainsi que maîtrise de la confidentialité (16/21), telles sont les priorités des CCPPRB. Néanmoins la prise en compte, pour fonder leur avis, de la gestion de la biothèque semble totalement indifférente aux CCPPRB (4/20 réponses).

Question 3: Connaissez vous le nombre de dossiers traités nécessitant la création ou l'utilisation d'une biothèque.

Concernant leur connaissance du nombre de dossiers qu'ils ont traité intégrant la constitution ou l'utilisation d'une biothèque, les réponses parlent d'elles-mêmes (14 oui /8 non /5 non-réponses). C'est une problématique générale de nombreux des CCPPRB : ils n'ont pas les moyens d'analyser leur pratique et donc de compter les dossiers qu'ils évaluent. Et pourtant

dans un souci d'amélioration de la qualité de leur travail, les CCPPRB sont de plus en plus enclin à développer le suivi de leur travail.

Question 4: Si oui, quel est le nombre de dossiers concernés sur nombre de dossiers traités en 1998, 1999, 2000 ?

D'après les résultats donnés à cette question sur la proportion de dossiers traités intégrant ce type de problématique, nous pouvons seulement avancer que pour 7 CCPPRB ces résultats sont de 5 à 10% des dossiers traités dans les 3 dernières années, sans réelle augmentation semble-t-il. Selon l'avis et les remarques de certains membres de CCPPRB, il semblerait qu'un certain nombre de projet de recherche biomédicale intégrerait entre autres la constitution de collections d'échantillons biologiques sans que cet élément ne soit mentionné par les investigateurs. Ces projets seraient découverts au cours de l'évaluation par les membres du CCPPRB, en fonction de leur esprit curieux et connaisseur.

Question 5 : Pensez-vous qu'il existe dans votre aire géographique des banques d'ADN qui soient exploités sans qu'on vous demande votre avis

Quinze CCPPRB pensent qu'il existe dans leur aire géographique des biothèques qui sont exploitées sans qu'on leur demande leur avis, tandis que 4 ne le pensent pas, 6 ne savent pas et 2 n'ont pas répondu. Les avis sont très partagés, mais c'est une hypothèse qu'il reste à envisager.

Question 6 : Avez vous eu déjà eu des dossiers concernant uniquement la création d'une biothèque réunifiant un certain nombre de collections d'échantillons biologiques existantes ou ayant pour but de créer un pool d'échantillons à disposition de chercheurs ?

En parallèle à la question 4 de la première partie, il est posé la question de savoir si les CCPPRB ont eu des dossiers concernant uniquement la constitution d'une biothèque réunissant un certain nombre de collections existantes ou ayant pour but de créer un pool d'échantillons à disposition de chercheurs. Il apparaît clairement que c'est un événement rare mais possible (3 oui /23 non /1 non-réponse).

Question 7: Si oui, le CCPPRB s'est-il déclaré compétent pour analyser ce dossier ? Commentez.

Pour les trois réponses positives, la question 7 montre que les CCPPRB n'ont étudié ces dossiers qu'à titre consultatif, ce qui d'après le rapport Huriet sur les CCPPRB de 2001, semble une activité à prendre en compte de plus en plus dans le travail réalisé par les comités.

Question 8 : Seriez-vous d'accord pour participer à une étude qui consisterait à étudier les dossiers de votre CCPPRB se rattachant à la constitution ou l'utilisation d'une biothèque, afin d'analyser les éléments qui ont pu être évalués et les questions qui se sont posées ?

Une large majorité des CCPPRB (24/28) est prête à participer à une étude consistant à analyser plus précisément les dossiers se rattachant à la constitution ou l'utilisation d'une biothèque. Ce résultat montre la prise en compte par ces CCPPRB d'un besoin d'évaluer leur pratique et de progresser en commun sur des activités nouvelles de la recherche qui sont encore à définir.

III.D. Discussion :

Globalement, les CCPPRB pensent que leur avis est nécessaire lors de la création d'une biothèque. Les réponses négatives sont motivées par le fait que la loi ne précise pas clairement la compétence et le rôle des CCPPRB en la matière. Par ailleurs, ces CCPPRB pensent que leur activité est déjà relativement large et n'ont pas forcément ni les moyens ni le temps de s'astreindre à des tâches supplémentaires.

La divergence de points de vue des CCPPRB peut s'expliquer par le fait que la loi française de protection des personnes dans la recherche biomédicale concerne la dimension d'atteinte à l'intégrité du corps humain et que le rôle des comités vise donc à évaluer la légitimité de telle atteinte. **Que penser alors des études génétiques qui ne portent pas atteintes à l'intégrité physique de la personne mais qui mettent en jeu ses aspects identitaires (sociaux et familiaux), psychologiques ou spirituelles.** Si on considère la personne dans ces dimensions et non dans sa seule dimension corporelle, il apparaît légitime que des instances éthiques se préoccupent des biothèques.

Le concept de protection des personnes, que sous-entend la loi, apparaît comme un élément central pour la mise en œuvre des recherches biomédicales intégrant les nouvelles

biotechnologies et ne peut être réservé aux seuls essais thérapeutiques classiques. Ainsi ce problème, déjà soulevé dans une étude précédente sur l'ICSI qui a échappé à tout contrôle des comités d'éthique de la recherche, se retrouve posé à propos des biothèques. Il convient donc de bien préciser les nouveaux champs de la recherche biomédicale et de définir alors comment est mise en cause la notion de personne et comment elle doit être protégée. En effet le concept de protection des personnes est différent des autres protocoles cliniques ou d'expérimentations sur l'homme, mais il convient de ne pas pour autant banaliser le prélèvement d'ADN et de s'assurer que l'évaluation éthique de la pratique du consentement, du bon usage des prélèvements, du respect de la confidentialité et du devenir des données et des échantillons soit effective.

Comme le remarque à juste titre le membre d'un CCPPRB la pratique de conservation des échantillons biologiques est variée et soumise aujourd'hui à des encadrements juridiques divers (cf Partie I). Nous pouvons rappeler également qu'il existe un certain nombre de moyens de se procurer de l'ADN et de constituer des collections d'échantillons biologiques non définis à ce jour dans l'application de la loi sur la recherche biomédicale :

- Prélèvement à des fins de diagnostics avec étude des caractéristiques génétiques de la personne : elles s'inscrivent en première intention dans une démarche de soin et sont régies par l'article L 1131-1 du code de la santé publique; elles sont soumises uniquement à la nécessité d'un consentement écrit et doivent être déclarées à l'administration compétente selon l'article L 1131-4 sans passage devant un comité. Néanmoins ces collections peuvent être utilisées ensuite en recherche dans le cadre d'activité hospitalière : la distinction entre recherche et activité clinique étant alors souvent difficile à cerner. On parle alors de requalification des échantillons.
- Réutilisation de collections (ou cession à une autre équipe de recherche) dans une finalité différente de celle du protocole de recherche initialement soumis à un comité dans le cadre de la recherche : selon l'interprétation de la loi faite par le sénateur Huriet lui-même au cours d'une séance publique au sénat le 4 mai 1994: *“Les recherches qui ne nécessitent pas un acte médical supplémentaire n'entrent pas dans le champ d'application de la loi”*. Ainsi, pour certains, des échantillons déjà stockés pourraient donner lieu à une nouvelle utilisation sans évaluation.
- Prélèvements réalisés à l'étranger dans des pays ne possédant pas de législation de contrôle de constitution des collections : à ce jour, l'Union européenne a adopté une directive qui empêche les états membres de transférer de l'information

personnelle à un état non-membre, si cet état n'a pas de loi qui protège adéquatement l'information personnelle [87]. Mais dans les faits il semble que la pratique courante concerne plus le contrôle des fichiers et les données informatiques.

Cette liste n'est pas exhaustive mais montre déjà combien la constitution et l'utilisation de collections et leur contrôle restent un sujet non clairement défini.

A qui confier la mission d'évaluation de protection des personnes dans la gestion des biothèques. Il existe en France la commission nationale "informatique et liberté" (CNIL) dont une des missions est d'assurer la protection des droits individuels dans le cadre de l'informatisation de données médicales utilisées dans le cadre de la recherche. Confier la mission d'évaluation des biothèques, comme le propose le projet de révision des lois de bioéthique [59] à cette seule CNIL limiterait l'évaluation à la sécurisation des données d'un seul point de vue informatique. Elle ne prendrait pas forcément en compte tous les éléments du consentement que valide un comité d'éthique de la recherche ainsi que la légitimité de la recherche, l'évaluation multidisciplinaire des projets, la dimension psychologique, familiale et sociale liées à la spécificité de chaque projet sur le terrain. Par ailleurs elle ne validerait pas la question temporelle des biothèques (nouvelles utilisations des échantillons, cession au plan national et international ...).

On pourrait confier l'évaluation des biothèques aux comités d'éthiques de la recherche comme le propose le NBAC (National Bioethics advisory Commission) américain qui souligne dans leur rapport qu'il leur semble primordial que les recherches incluant du matériel biologique humain soient évaluées par les IRB (Institutional review board) [8].

On peut noter néanmoins que l'application de cette évaluation éthique, n'est pas aussi simple que cela. Ainsi une étude américaine montrait qu'en 1995 46% des entreprises de biotechnologies ne soumettaient pas leur protocole de recherche à un IRB dans le cadre du développement de nouveaux tests génétiques [25]. Une autre étude portant sur les contenus des consentements et l'évaluation par les IRB des projets de recherche incluant l'utilisation des tissus humains identifiables démontra également certaines faiblesses du système en place [88]. La méthodologie de ces auteurs consistait à étudier à travers 105 articles scientifiques en génétique la description ou non d'une évaluation par un IRB, et la présence ou non d'un

consentement : seul 30% des articles mentionnaient l'accord d'un IRB et 23% mentionnaient la présence d'un consentement.

Le groupe de travail européen sur les droits des patients de l'organisation mondiale de la santé (OMS) propose dans un rapport de fin 2001 qu'une approbation éthique soit établie pour vérifier la constitution et la gestion des biothèques : « *an appropriate ethical approval mechanism be established to oversee the creation and maintenance of genetic databases* » [89].

En France, les CCPPRB pourraient se voir confier cette mission dans le cadre d'une modification législative. Les avis seraient alors donnés selon des critères de protection des personnes adaptées à la constitution et utilisation des biothèques (ex : Pertinence, utilité, cession, réutilisation etc.).

Une alternative serait de créer un comité d'éthique de la recherche spécifique aux biothèques qui évaluerait tous les projets intégrant la création, l'utilisation, le stockage et le service avec des missions sur le terrain en terme d'évaluation. Il se poserait alors le souci des projets de recherche complexes qui passeraient d'une part devant un CCPPRB puis devant ce comité d'éthique spécialisé.

Que la mission d'évaluation éthique soit confiée aux CCPPRB ou à des comités d'éthiques dédiés aux biothèques, il convient de souligner la nécessité d'un travail en partenariat avec les instances chargées des autres dimensions liées à la gestion des biothèques (sécurité sanitaire et gestion informatique). Afin de ne négliger aucune facette de l'évaluation, d'éviter les doubles évaluations et de simplifier les procédures administratives face à la lourdeur des contrôles administratifs, il sera donc nécessaire de bien concilier le rôle de la CNIL pour l'informatisation, du comité d'éthique pour la protection des personnes, et du Ministère de la recherche et de la santé pour les déclarations de création et de procédures de sécurité sanitaire.

Au cours de notre étude, il est apparu que le consentement et l'information à fournir aux patients sont des éléments majeurs à considérer lors de l'évaluation par un comité d'éthique de la recherche en charge des biothèques. Or à ce jour, il semble qu'il y ait une diversité extrême du contenu de ces consentements. **Il serait nécessaire de réfléchir à un contenu minimal à faire figurer dans ces fiches de consentements.**

Un effort est en train d'être fait dans ce domaine avec successivement deux équipes de recherche qui proposent dans différents domaines de la génétique des consentements-types que l'ensemble de la communauté scientifique doit s'approprier et faire évoluer [76, 77]. L'objectif de ces propositions est d'aider les chercheurs dans leur rédaction des consentements en respectant les normes juridiques et éthiques qui encadrent la recherche sur des sujets humains. Des clauses types ont été retenues pour chaque thème (conservation des échantillons, bénéfices, risques, confidentialité, communication ou non des résultats aux patients, services de conseil génétique, possibilités de cession voire de commercialisation, conflits d'intérêts, recrutement des autres membres de la famille, liberté de participation et période de réflexion, compensation pour dépenses encourues et inconvénients, responsabilité civile, engagement du chercheur). Chaque chercheur en lien avec le comité d'éthique de la recherche, pourra adapter le formulaire de consentement à chaque type de recherche et chaque population.

Ainsi les membres des comités d'éthique de la recherche devraient être formés et être capables de valider l'application des recommandations sur le contenu minimal des ces consentements. Nous pouvons également émettre l'idée d'une harmonisation internationale des instances de contrôle éthiques sur les projets de recherche en génétique qui devraient avoir un discours homogène sur le contenu de l'information et du consentement et sur le fonctionnement des biothèques lors de l'évaluation des projets de plus en plus souvent multi-centriques.

Remerciements :

Nous remercions l'ensemble des membres des CCPPRB français ayant bien voulu répondre à cette évaluation et en particulier les membres des CCPPRB suivant : Alsace I Strasbourg, Auvergne, Bordeaux B, Boulogne Ambroise-Paré, Brest, Créteil Henri Mondor, Dijon, Franche-Comté, Grenoble 2, Guadeloupe, Haute Normandie, Limousin, Lorraine, Lyon B, Marseille 2, Montpellier Saint-Eloi, Paris Hôtel-Dieu, Paris Necker, Paris Saint-Antoine, Paris Saint-Louis, Pays de Loire 1, Poitou Charente, Rennes, Saint-Germain en Laye, Toulouse 1, Toulouse 2, Tours.

TROISIÈME PARTIE : PROPOSITIONS DE REGLES DE BONNES PRATIQUES POUR LA CONSTITUTION ET L'UTILISATION DES BIOTHEQUES

I. Introduction

D'après notre travail, nous considérons qu'aujourd'hui en France les collections sont, dans leur grande majorité, conservées par des chercheurs dans leur propre laboratoire. Ces collections font souvent appel à des échanges dans le cadre de collaboration avec d'autres équipes de recherche. Néanmoins le problème se pose du devenir des collections à l'issue de la recherche initiale, en cas de restructuration du service ou de départ du responsable de la collection. Il semble qu'une **meilleure visibilité des collections existantes** et **la mise en place de règles de fonctionnement standardisées** permettraient de répondre à cette problématique.

Nous proposons ici quelques recommandations qui se veulent des éléments de réflexion dans un encadrement en cours de modification.

II. La nécessité d'une évaluation éthique par un comité d'éthique de la recherche

La mise en œuvre d'une chaîne de régulation et sa légitimité doit passer par une définition des rôles de chacun des intervenants. La place d'un comité d'éthique est ici posée. L'étude citée dans la partie II, réalisée auprès des CCPPRB, montre que le rôle du CCPPRB pour les pratiques de collections est remis en cause et que peu de projets sont réellement soumis pour saisine. De plus, un certain nombre de biothèques ne font pas à proprement parler l'objet d'un projet de recherche biomédicale et ne se trouve, alors, pas forcément soumis à un avis de CCPPRB. Or ces comités ont été institués par la loi Huriet suivant le principe éthique édicté par la déclaration d'Helsinki selon lequel **tout projet d'expérimentation humaine doit être évalué au préalable par un comité d'éthique indépendant et pluridisciplinaire [52]**.

Certaines recommandations internationales insistent sur ce principe à propos des biothèques. Ainsi le groupe de travail européen sur les droits des patients de l'organisation mondiale de la santé (OMS) propose dans un rapport de fin 2001 qu'une approbation éthique soit établie pour vérifier la constitution et la gestion des biothèques : *“an appropriate ethical approval mechanism be established to oversee the creation and maintenance of genetic databases”* [89].

Un rapport de l'Eurogapp reprend un certain nombre des propositions internationales sur le sujet [14] : ainsi Mc Ewen et Reilly proposaient déjà en 1996 qu'une gestion responsable soit mise en place pour les biothèques et indiquaient que ceci nécessitait la mise en place d'un agrément écrit basé sur une politique de mise en banque [66]. Ces mêmes auteurs avaient une approche un peu différente en ce qui concerne les biothèques académiques et les biothèques de structures privées. Ils proposaient que les comités d'éthiques de la recherche, les IRB aux Etats-Unis, soient responsables de l'évaluation des biothèques académiques, tandis que les biothèques de structures privées devraient adhérer à un code de bonne conduite professionnel pouvant être proposé par une institution comme *“the American College of Medical Genetics”*.

Nous considérons quant à nous que le système de contrôle éthique doit être le même pour l'ensemble des biothèques présentes sur le territoire national. Comme le préconise le *“Swedish Medical Research Council”* en 1999 *“les règles de contrôle éthique sur la recherche doivent être les mêmes pour les biothèques présentes dans les industries”*⁴⁴.

Il s'agit d'un pré-requis permettant de s'assurer de la pertinence scientifique et médicale de tout projet devant se réaliser dans le respect et la protection de la personne. Ici, le concept de protection des personnes est moins évident et direct que dans la plupart des protocoles d'essais cliniques ou expérimentations sur le corps humain : l'atteinte à l'intégrité physique de la personne est moins présente. En revanche, ces projets de collections se combinent à la nécessité du respect des données personnelles parfois liées à la vie privée et familiale sur une durée d'utilisation longue.

Ce comité devra considérer plusieurs éléments :

- l'information au donneur,

⁴⁴ Suède : Medical Research Council, Research ethics guidelines for using biobanks, especially projects involving research, DNR 1999-570

- les modalités de consentement préalable au prélèvement,
- les modalités de retrait offertes au patient,
- les pratiques d'utilisation de la collection et la durée de stockage prévue,
- la confidentialité et la sécurité des données (à moins que l'activité de contrôle effectuée par la CNIL ne suffise à valider ce point),
- le devenir à la fin de l'étude initiale, en cas de restructuration du service, ...
- les modalités d'information et de consentement en cas de réutilisation.

L'avis d'un comité d'éthique de la recherche doit être recherché pour :

- réaliser la collecte d'échantillons biologiques (avec ou sans projet scientifique lié),
- entreprendre un protocole de recherche avec des échantillons biologiques (nouvellement prélevés ou déjà utilisés dans d'autres protocoles de recherche),
- changer le niveau de confidentialité d'une collection et en particulier rendre anonyme une collection⁴⁵,
- transférer les échantillons dans un autre lieu (autre biothèque déclarée ou banque autorisée).

Les items seront évalués un peu différemment selon que l'on a à faire à une constitution dans le cadre de la recherche, de la recherche clinique ou de la pratique clinique. Par contre l'évaluation devra être la même qu'il s'agisse d'une entité publique, privée ou mixte qui constitue et utilise la biothèque.

Nous avons réalisé des schémas permettant de mieux comprendre notre réflexion et l'agencement des étapes de la vie d'une biothèque (cf. Figure 3 & Figure 4) : ces schémas font apparaître entre autres les étapes où les comités d'éthique de la recherche doivent à notre avis intervenir.

Quels pourraient être, en France, ces comités d'éthique de la recherche ? Plusieurs choix sont possibles :

⁴⁵ A titre d'exemple nous pouvons reprendre les propositions de Clayton concernant les points d'évaluation nécessaires dans le cadre d'une collection demandant à devenir anonyme sans demande de consentement [73]

- est-ce que l'information que le chercheur recherche peut-être obtenue d'une manière qui permette le consentement du participant à la recherche ?
- est ce que l'étude présente un intérêt scientifique évident ?
- quelle serait la difficulté à recontacter les participants à la recherche ?
- dans le cas d'échantillons obtenus dans le cadre des soins, est ce que leur utilisation n'empêche pas un suivi clinique du patient ?

- Le CCPPRB, celui-ci a, depuis plus de onze ans de pratique, acquis une compétence en terme d'évaluation pluridisciplinaire des projets de recherche. Il s'agirait alors de redéfinir leur champ d'application pour que leurs moyens soient en adéquation avec cette mission et de l'intégrer dans la chaîne de régulation administrative. Cet avis serait donné selon des critères de jugement déterminés par la loi qui devraient être éventuellement modifiés pour faciliter l'adaptation entre la pratique de constitution de banque et la protection des personnes (ex : pertinence, utilité, cession, réutilisation etc...). Comme nous l'avons discuté dans la partie II).
- Le CCTIM, ce comité dépend du ministère de la recherche et évalue les dossiers préalablement à l'autorisation de la CNIL ou une commission dépendante de la CNIL. Confier cette mission à la CNIL serait accentuer la centralisation des décisions, au sens administratif du terme, et surtout limiterait l'évaluation à la sécurisation des données. Dans ce cas, les questions de la pluridisciplinarité et de l'indépendance de l'évaluation sont posées. La prise en compte de l'éthique de la recherche devra également être intégrée par la nomination de membres qualifiés.
- La création d'un comité d'éthique de la recherche spécifique aux collections et banques, qui évaluerait tous les projets intégrant la création, l'utilisation, le stockage et les services associés. Il devrait être totalement indépendant et ne dépendre d'aucune structure ministérielle ou administrative à l'origine par exemple du financement des projets de recherche. Il conviendrait alors bien sûr de bien faire la distinction entre les projets de recherche évalués par les CCPPRB et par ce nouveau comité (ce qui pose le problème des projets de recherche biomédicaux intégrant la constitution d'une collection : devrait-il y avoir alors deux avis ?).

Quel que soit le choix réalisé, ce principe devra être appliqué en accord avec une régulation précise et définie afin d'éviter de nouvelles complexités d'application et de nouvelles lourdeurs administratives. **Le rôle de chaque structure existante (CNIL, CCPPRB, Ministère de la recherche et de la santé...) devra se concilier avec celui des autres structures et éviter toute double évaluation, redondance, longueur des contrôles administratifs.**

III. La nécessité d'un suivi de la pratique d'utilisation et de stockage d'échantillons biologiques

III.A. Déclaration des biothèques

Nous approuvons donc la nécessité d'une déclaration des biothèques auprès d'une administration compétente telle que le prévoit l'article L 1131-4 du CSP (« *Sans préjudice de l'application des dispositions du titre II du présent livre et du chapitre V bis de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, nul ne peut se livrer à des prélèvements ayant pour fin de constituer une collection d'échantillons biologiques humains ni utiliser, à cette même fin, des prélèvements déjà réalisés ou leurs dérivés s'il n'a déclaré à l'autorité administrative compétente le projet de collection »). En outre, d'après ce texte “*L'autorité administrative s'assure que les conditions de constitution, de conservation et d'exploitation de la collection présentent les garanties suffisantes pour assurer le bon usage, la sécurité et la confidentialité des données recueillies*”.*

Nous pouvons regretter que ce texte ne s'applique qu'aux collections d'échantillons biologiques consacrées à la génétique et nous demander comment “*le bon usage*” vraisemblablement éthique et scientifique allait être effectivement contrôlé, la mise en place de ce contrôle n'ayant toujours pas eu lieu faute du décret d'application de l'article L 1131-4 prévu à l'article L 1131-6.

Le premier point de cette critique fait partie d'une des améliorations prévues par le projet de loi relatif à la bioéthique [59]: puisque la définition de collection biologique serait étendue à toutes les collections à visées scientifiques (non plus seulement génétique) et que le projet de loi précise que l'autorité administrative est dans tous les cas le Ministère de la recherche (modification par le projet de loi des articles L1131-4 et L1243-3 du CSP).

Cependant le deuxième point ne trouve aucun éclairage dans le projet de loi. Celui-ci restreint même les points contrôlés puisqu'il laisse au ministère ce qu'il lui incombait déjà de contrôler dans l'article L1243-3 du CSP concernant les projets scientifiques assurant le stockage d'échantillons biologiques sans visée génétique et laisse de côté la vérification des garanties pour assurer le “*bon usage ... la confidentialité des données*”.

La nouvelle rédaction de l'article L1243-3 du CSP tel qu'issu du projet de loi est la suivante :
“ *Le ministre chargé de la recherche peut s'opposer, dans les trois mois qui suivent la déclaration, à l'exercice des activités ainsi déclarées si les conditions d'approvisionnement, de conservation et d'utilisation des tissus et cellules issus du corps humain ne présentent pas les garanties suffisantes pour assurer le respect des dispositions du titre Ier du présent livre et des règles applicables en matière de sécurité des travailleurs et de protection de l'environnement* ”.

Le projet de loi prévoit que le respect de la confidentialité soit abordé par la demande d'un avis auprès du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche :

“ *Le ministre chargé de la recherche peut à tout moment suspendre ou interdire les activités qui ne répondent plus à ces exigences. Préalablement à la décision d'opposition, de suspension ou d'interdiction, le ministre chargé de la recherche recueille l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, prévu à l'article 40-2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.* ”. On peut s'étonner que seul l'aspect éthique de la confidentialité des données soit abordé et s'interroger pour savoir si la demande auprès du CCTIM sera systématique pour tous les projets ou ne surviendra qu'en cas de doute des services du Ministère de la recherche. Qu'en est-il de la protection des personnes : n'est-elle envisagée qu'au niveau de la confidentialité des données et de la vie privée ? Qu'en est-il des contrôles de l'information fournie au patient, du contenu du consentement et surtout des modifications du sujet préalablement défini ?

Afin d'assurer le suivi des collections, nous proposons qu'en retour d'une déclaration l'administration renvoie un numéro de référence : elle pourrait suivre ainsi par une mise à jour annuelle et en cas de lourde modification (changement de locaux, destruction ...) le contenu de chacune des biothèques existantes. Les informations transmises seraient le lieu de stockage (initial et des doublons), la personne ou entité responsable, la nature des échantillons stockés, la quantité d'échantillons ... Nous nous interrogeons néanmoins sur le type de déclaration : accompagnera-t-elle chaque collection (au sens de la définition donnée) ou concernera-t-elle le lieu de stockage que nous appelons biothèque ? Il semble que le premier cas plus précis risque d'être difficile à mettre en place sachant qu'une même biothèque peut avoir plusieurs types de collections. Il sera plus facile d'avoir une déclaration par lieu d'activité avec un détail des collections présentes.

Comme le prévoit le projet de loi, la cession des échantillons dans le cadre de la recherche ne peuvent se faire qu'entre structures ayant déclaré des activités similaires. Comment le patient restera-t-il en contact avec les informations le concernant et pourra-t-il réaliser son droit de retrait ? Nous proposons alors que les banques assurent ce rôle de relais.

Ainsi selon notre schéma, nous proposons que ces cessions soient possibles après déclaration à l'autorité et dans les conditions suivantes :

- avec anonymisation des échantillons et avis d'un comité d'éthique,
- avec accord et information des patients et avis d'une comité d'éthique en cas de non anonymisation,
- avec accord dans le cadre du consentement initial pour un transfert dans une banque d'ADN autorisée qui serait, à l'issue de la recherche initiale, le lieu de stockage des échantillons (cette banque pourrait être dès le début de la recherche le lieu de stockage des doublons). Le participant à la recherche pourrait alors connaître à l'avance les coordonnées de cette banque et exercer à tout moment son droit de retrait. La banque serait responsable de toute réutilisation.

III.B. Autorisation des banques

L'activité professionnelle de transformation et de cession d'échantillons biologiques était déjà reconnue dans l'article L1243-3 du CSP pour les activités scientifiques qui prévoyait la nécessité de l'obtention d'une autorisation spécifique délivrée par le Ministère chargé de la recherche.

Cette reconnaissance de l'activité de banque (telle que nous l'avons définie dans notre première partie) : « La banque est un lieu de conservation, d'identification et de distribution d'échantillons biologiques issus d'individus et/ou de familles, associés à des données cliniques, biologiques, généalogiques. La banque est un service non obligatoirement spécialisé (en fonction des maladies mono ou polygéniques, des spécialités médicales concernées ou selon une activité de sauvegarde) » est un premier pas positif. Néanmoins nous nous posons la question de savoir quels seront les principes sur lesquels se fonderont les autorisations délivrées par le Ministère de la recherche (conjointement au Ministère de la santé pour les banques présentes dans un établissement de santé) ? D'après le projet de loi de bioéthique, ces banques devraient obtenir une autorisation pour réaliser de telles activités après avis du CCTIM. On peut constater encore que par la seule évaluation par cette

commission seul le versant confidentialité des données est réellement pris en compte. Nous pouvons nous poser la question de l'évaluation éthique des projets de constitution de collection non forcément liée à un protocole de recherche comme nous l'avons discuté précédemment.

Le projet de loi ajoute comme précision importante dont nous reparlerons que cette activité peut se réaliser dans le cadre d'une activité commerciale ou à titre gratuit.

Nous recommandons de :

- Favoriser la déclaration des lieux de stockage avec une mise à jour régulière au cours de la vie de la biothèque,
- Favoriser l'autorisation des banques comme lieu de transformation, stockage et cession.

Pour ces deux propositions ils nous semblent qu'un **schéma cohérent** doit être mis en place afin de mieux gérer la relation entre ces différentes structures. En particulier, il nous semble indispensable que **le lieu de déclaration et d'autorisation dépende d'une même autorité indépendante**. Ce caractère indépendant est crucial car ce contrôle ne peut pas être effectué par une autorité qui aurait également des fonctions de financement et de choix d'orientation scientifique de ces activités.

Il est intéressant de rappeler à ce niveau que cette proposition n'est pas en soit nouvelle puisque, dans le rapport de l'AP-HP Inserm, il était proposé la création d'un Conseil National des banques qui jouerait un rôle de réflexion, d'encadrement et de suivi des bonnes pratiques des banques et de garant de la pérennité de conservation des échantillons [11] :

“ le groupe propose que le conseil national des banques se compose d'une vingtaine de personnes avec des experts d'institution publique (CHU, EPST, ...), de membres du Comité Consultatif National d'Ethique, du Ministère de l'éducation, de l'enseignement supérieur et de la recherche, du Ministère de la santé et des représentants des collectionneurs. Un expert de dimension internationale pourrait aussi faire partie de ce conseil ”.

Nous reprenons cette idée et proposons que ce Conseil ait également comme rôle de recevoir les déclarations et autorisations. Centralisant les informations concernant le stockage d'échantillons biologiques, il pourrait être le lieu de dépôt des dossiers d'évaluation

qu'il redistribuerait aux structures de contrôle impliquées : CCPPRB ou comité d'éthique spécifique aux bibliothèques, CCTIM, CNMBR, AFFSAPS, ...

Pour conclure, nous proposons un schéma d'organisation des bibliothèques avec mention des différentes déclarations nécessaires et avis auprès d'un CER. Nous noterons qu'un avis doit être demandé à différentes étapes de la vie d'une bibliothèque (cf. Figure 3 & Figure 4) (celui pour la collecte peut se réaliser en même temps que celui de l'utilisation à moins que la constitution de la collection soit indépendante de l'utilisation, ce qui pourrait être le cas dans des banques assurant le service de collecte). Le premier schéma montre la place de la banque comme relais final de certaines collections. Le deuxième schéma proposé montre sur le même modèle le fonctionnement des banques vis-à-vis des déclarations et autorisations.

Nous noterons que ces schémas ne font pas référence aux procédures de déclaration et d'autorisation à obtenir de la CNIL, ni aux autres déclarations à réaliser en fonction du type de produits utilisés ou de lieu de stockage (AFFSAPS, EFG ...).

Figure 3 : Constitution, stockage et utilisation d'une collection par une équipe de chercheurs

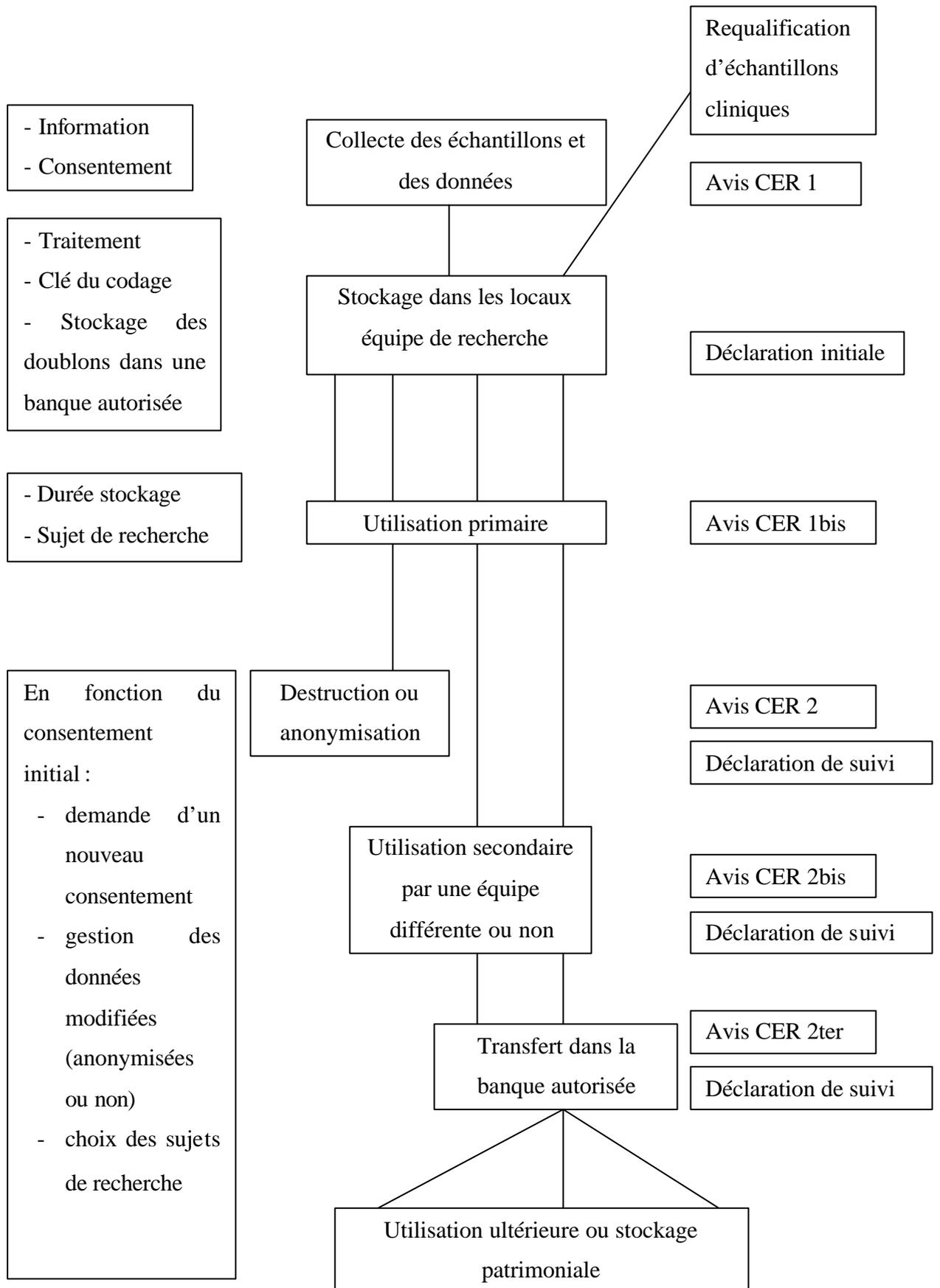
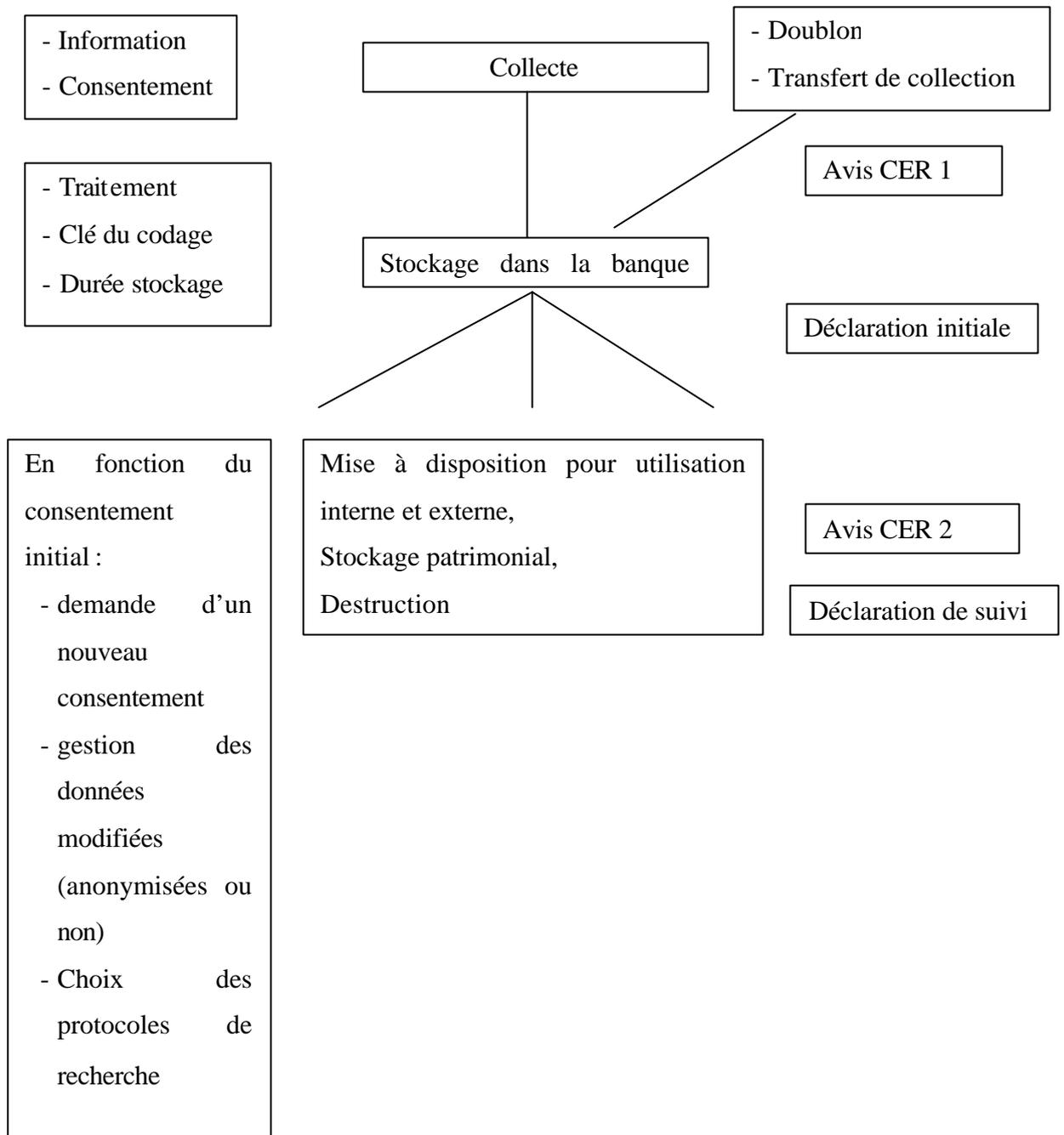


Figure 4 : Constitution, stockage et utilisation dans le cadre d'une banque



Remarque : la collecte des données et leur traitement informatique doivent être déclarés à la CNIL après avis du CCTIM, tout changement majeur des données ou transfert de données non prévu doit faire l'objet d'une information auprès de la CNIL.

III.C. Mise en place de règles de bonnes pratiques :

III.C.1. Politique de gestion des échantillons

Il semble indispensable au préalable que toute biothèque possède une **politique de gestion des échantillons**. Cette politique de gestion devrait aborder les points suivants :

- responsable de la biothèque,
- vocation de la biothèque (but lucratif ou non),
- finalité de la biothèque (thème pour lequel elle a été créée),
- politique d'utilisation des échantillons (modalités des transferts et traitements des données et échantillons, durée de conservation, modalités de sécurité de la biothèque et de confidentialité des données),
- politique d'échange avec des tiers,
- méthode et moyens de communication et d'information des participants,
- devenir des collections à la fin des projets de recherche, de disparition des responsables ou du changement de l'organisation administrative : transfert dans une banque gérant les doublons ou destruction.

Nous n'aborderons que certains des points abordés dans cette politique de gestion.

III.C.2. Rôle du responsable du stockage

Le responsable du stockage des échantillons devrait avoir pour fonction de vérifier que toutes les utilisations des échantillons sont réalisées :

- en accord avec le consentement obtenu du donneur,
- dans des conditions optimales de confidentialité (en particulier c'est lui qui devrait conserver les clés des codes existant lors d'un transfert d'échantillons à d'autres équipes de recherches) et de sécurité des échantillons (droit d'accès, bonnes conditions de stockage ...),
- après accord d'un comité d'éthique de la recherche.

Le responsable devrait également être impliqué dans la mise en place des bonnes pratiques de traitement des échantillons. Il devrait s'assurer de la mise en place des procédures d'assurance qualité demandées (ceci ne rentrant pas dans nos propos nous ne développerons pas ce point).

III.C.3. Gestion de la confidentialité des données

La confidentialité des données est une nécessité pour assurer le respect de l'individu auprès duquel elles ont été prélevées. La sécurité des données nécessite des moyens informatiques et organisationnels spécifiques. Il importe ainsi que les données ne puissent être "*lues, copiées,*

modifiées ou déplacées par une personne non autorisée”, comme le recommande un texte européen sur la protection des données [12]. D’autres textes internationaux ont fait référence à cette notion mais on n’est, néanmoins, pas encore parvenu aujourd’hui à déterminer quelles “*mesures techniques appropriées*” il faudrait mettre en œuvre. Toute la problématique consiste, comme le souligne un rapport américain sur la protection des données dans le milieu de la recherche, à “*maintenir l’isolement des données et à protéger leur intégrité, tout en veillant à ce que les utilisateurs autorisés, qui en ont un besoin légitime d’en faire usage puissent les consulter*”⁴⁶.

Même si pour l’instant la question ne se pose pas en France, la demande par des tiers d’information concernant les participants à des recherches a trouvé aux USA une parade grâce au certificat de confidentialité proposé par l’OPRR (*Office for protection of research risks*). Ce certificat permettrait au chercheur de ne pas être obligé par des tiers à révéler de l’information sur l’identité des participants à la recherche⁴⁷. Bien que ces certificats de confidentialité n’aient pas fait l’objet d’actions en justice, ils peuvent potentiellement protéger les participants et les chercheurs d’un dérapage dans la protection des données.

Différents moyens techniques, tel que la cryptologie⁴⁸, peuvent également être mis en œuvre pour assurer l’anonymisation⁴⁹ des données. Des exemples sont disponibles sur les sites concernant les banques nationales telles que celles de deCode Genetics et celles de la banque estonienne⁵⁰ ; des références bibliographiques existent également sur le sujet : nous pouvons citer l’article de Daniel Gaudet sur leur expérience de dénominalisation au Canada [90], l’article de Gultcher sur l’expérience Islandaise de cryptage [21] et les travaux de l’OCDE dans le domaine de la cryptologie⁵¹.

⁴⁶ Traduction libre d’un extrait de Lowrance W.W. Privacy and Health Research. 1997. Report for the US Secretary of Health and Human Service

⁴⁷ Pour en savoir plus au sujet des certificats de confidentialité lire C.L. EARLEY et L.C. STRONG (1995) : Certificate of confidentiality : a valuable tool for protecting genetic data. Am. J. Hum. Genet ; 57 : 727-731 et le site URL suivant : <http://nhlbi.gov/funding/policies/application.htm>

⁴⁸ Cryptologie : ensemble de techniques qui permettent de protéger des informations grâce à un code secret (étude des outils servant à sécuriser ces informations, ces outils sont généralement issus d’algorithmes mathématiques nécessitant de clés de chiffrements pour les résoudre.

⁴⁹ Anonymisation (AFNOR – Document CGIS n°072 – octobre 1998) Moyen quelconque (organisationnel, manuel, électronique ou cryptographique) permettant d’éliminer toute relation directe ou indirecte entre un ou plusieurs éléments d’information à caractère personnel et la personne physique à laquelle il correspond.

⁵⁰ Accessible sur les sites URL: <http://www.decode.is> et <http://www.genomics.ee/genome>

⁵¹ OCDE. La politique de cryptographie. Les lignes directrices et les questions actuelles. 1998. Voir également l’URL : <http://www.ocde.org>

Le “*Swedish Medical Research Council*” a recommandé en 1999⁵² que les bibliothèques privées ne travaillent que sur des échantillons codés avec les clés du code conservées par une autorité publique. Cette notion a été reprise par le groupe de consultation européen de l’OMS, qui dans sa recommandation n°17 préconise qu’un organisme indépendant régule l’accès aux bibliothèques et conserve les clés de méthodes de codage ou d’anonymisation [89].

Nous reprenons cette recommandation à notre compte et considérons que la CNIL (ou une sous-section scientifique) devrait proposer des méthodes standardisées, disponibles et reconnues, pouvant être évaluées, permettant la saisie, le stockage et les transferts de données de manières sécurisées. Cette autorité ou des structures reconnues (accréditées) pourraient conserver les clés de codage et évaluer le besoin ou non de les utiliser à la demande d’un participant à la recherche ou à la demande d’un investigateur. Ensuite des contrôles devront être réalisés pour vérifier les systèmes mis en place tant pour l’accès aux installations, que pour les transferts de données.

Pour éclairer cette proposition nous pouvons citer une intervention intéressante réalisée à la dernière conférence sur l’échantillonnage d’ADN au Québec⁵³. La société américaine First Genetic Trust Inc a pour objectif de devenir leader mondial dans la fourniture de moyens informatiques à disposition des chercheurs et institutions publiques et privées concernant la gestion des données génétiques, de leur confidentialité, ainsi que la gestion des droits d’utilisation des données en fonction du consentement initial du patient. **Ce type de société nous semble intéressant et nous préconisons la mise en place d’une reconnaissance de logiciels ou de moyens informatiques fiables pouvant être utilisés par les banquiers et collectionneurs.**

Nous avons abordé précédemment le rôle des banques comme centralisateur du réseau de bibliothèques. Nous pouvons émettre l’hypothèse de la mise à disposition de moyens informatiques sécurisés par ces banques : plate-forme de gestion de données sécurisée disponible via Internet, par exemple. Ces plates-formes devraient nécessairement être évaluées éventuellement dans le cadre de l’autorisation délivrée par une autorité compétente ou par la CNIL. Elles permettraient aux responsables de bibliothèques d’avoir des moyens

⁵² Suède : Medical Research Council, Research ethics guidelines for using biobanks, especially projects involving research, DNR 1999-570

⁵³ A.L. Holden. Application de la génomique aux thérapies médicales pharmacogénétiques. Intervention à la troisième conférence sur l’échantillonnage d’ADN. Montréal. 5-8 septembre 200. <http://www.humgen.umontreal.ca/fr/> (visité le 17/09/02).

disponibles sûrs pour stocker leurs données. Eventuellement la banque pourrait être responsable de la gestion de certaines clés du codage de collections : elle représenterait une tierce partie dans la gestion de la confidentialité des données.

III.C.4. Utilisation secondaire des échantillons

La réutilisation de matériels biologiques déjà prélevés est une possibilité que l'on ne doit pas ignorer (voir nos résultats de la partie II). Aujourd'hui la règle à observer dans le cas où une recherche de finalité scientifique différente de celle à laquelle ont consenti les personnes serait envisagée, consiste dans le recueil d'un nouveau consentement. En cas de disparition des personnes, le consentement serait demandé aux membres de la famille les plus proches. [85]

Ces propositions du CCNE et cet encadrement réglementaire, d'après les résultats obtenus auprès des professionnels, nous semblent difficilement réalisables dans un certain nombre de cas : prélèvement dans le cadre clinique, personne perdue de vue, problème logistique ...

III.C.4.a. Requalification d'échantillons cliniques

Nous avons pu voir à travers nos études que la requalification d'échantillons cliniques à des fins de recherche existe. Il nous semble nécessaire que cette activité puisse se poursuivre puisqu'elle constitue en soit une source de matériel considérable. Le Conseil de l'Europe rappelle à cette fin que *“les professionnels des soins de santé habilités à mener leurs propres recherches médicales devraient pouvoir utiliser les données médicales qu'ils détiennent pour autant que la personne concernée ait été informée de cette faculté et ne s'y soit pas opposée”* [12].

Le Comité d'éthique du projet HUGO rappelle quant à lui que : *“routine samples, obtained during medical care and stored, may be used for research if: there is general notification of such a policy, the patient has not objected, and the sample to be used by the researcher has been coded or anonymized. Routine samples obtained during medical care and stored before such notification of such policy may be used for research if the sample has been anonymized prior to use.”* [37]

Nous proposons ainsi dans notre schéma d'utilisation des échantillons que ceux-ci soient utilisables pour la recherche avec une information et un consentement préalable des patients, en cas de gestion de données avec identification. En revanche, si les échantillons sont utilisés

de manière anonyme, il nous semble suffisant d'informer les patients des centres hospitaliers que des prélèvements peuvent être réalisés s'ils ne s'y opposent pas (cette information et le droit d'opposition pourraient être réalisés à l'aide du livret d'accueil de l'hôpital comme cela se fait aujourd'hui dans de nombreux centres). Ceci favoriserait la constitution de collections témoins, par exemple nécessaires pour tout programme de recherche.

III.C.4.b. Réutilisation d'échantillons biologiques déjà prélevés

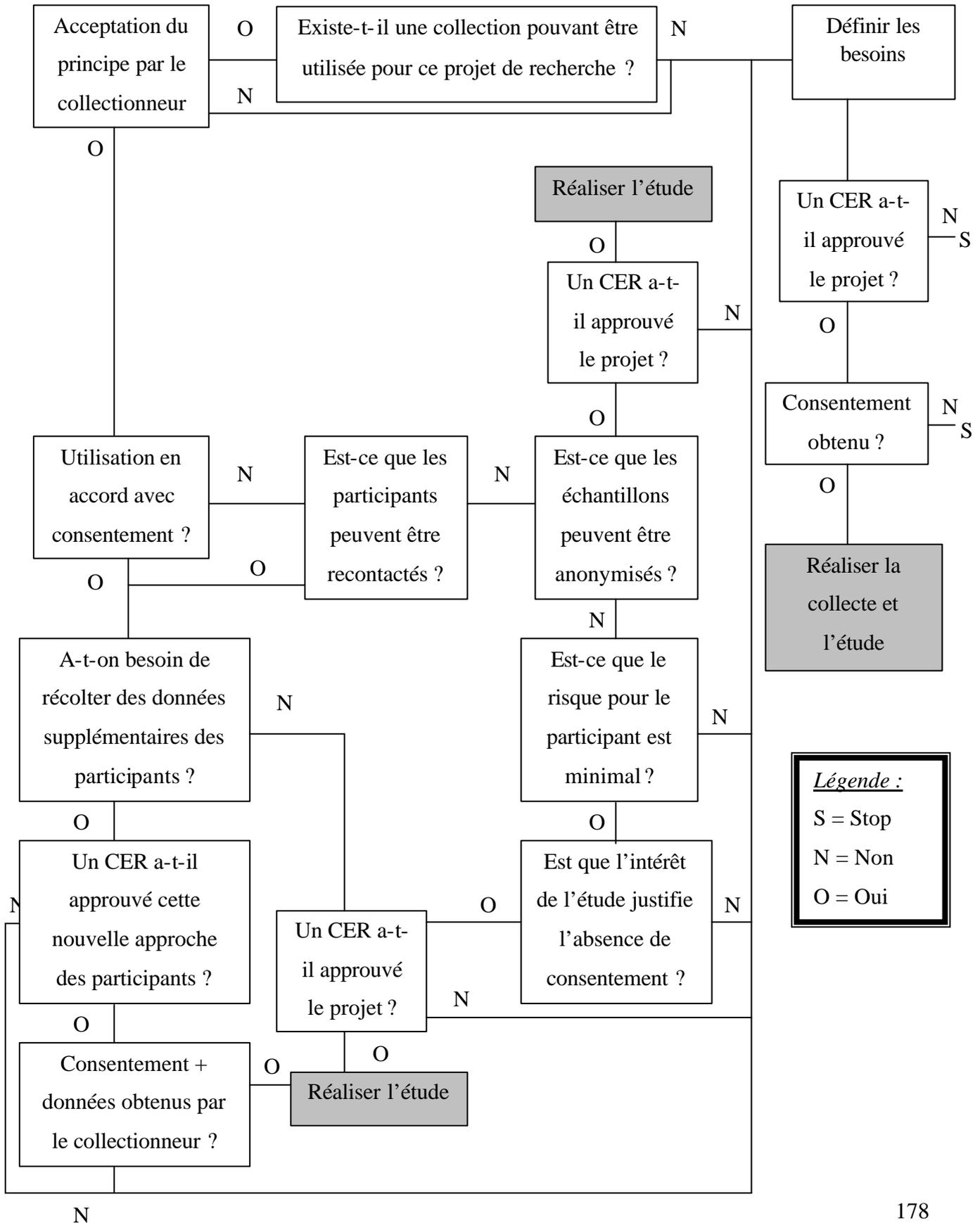
Selon le Conseil de l'Europe *“lorsqu'une partie du corps humain a été prélevée au cours d'une intervention, elle ne peut être conservée et utilisée dans un but autre que celui pour lequel elle a été prélevée que conformément aux procédures d'information et de consentement appropriées”*[12].

Nous considérons que la non-distinction entre des échantillons identifiables et anonymes entraîne des difficultés dans la pratique de valorisation des collections. **En effet certaines collections devraient pouvoir être utilisables anonymisées après accord d'un comité d'éthique de la recherche sans nécessairement avoir à contacter à nouveau les participants du protocole initial. Afin de favoriser cette pratique, nous proposons que les participants puissent lors de leur consentement éclairé initial choisir entre différentes options [76, 77] :**

- Réutilisation sur un thème de recherche proche de celui initial (même pathologie, même organe, même processus métabolique ...) par la même équipe de recherche ou une autre équipe de recherche après évaluation par un CER,
- Anonymisation pour une réutilisation à n'importe quelle fin après évaluation par un CER,
- Nouveau contact du patient pour d'autres types de réutilisations (thème de recherche différent) après évaluation par un CER.

Nous proposons une évaluation au cas par cas des projets en fonction des consentements initiaux et des niveaux de confidentialité des données. Ce processus d'évaluation au cas par cas passe nécessairement par l'évaluation auprès des comités d'éthiques de la recherche. Les données prises en compte seront le type de pathologies concernées, le type de méthode employée, la pertinence du projet et également le niveau de confidentialité des données utilisées ... Nous proposons un arbre de décision de l'utilisation d'une collection déjà existante ou de la création d'une nouvelle qui pourrait aider à mieux gérer ces cas (cf. Figure 5, adapté d'une proposition du MRC [91]).

Figure 5 : Arbre de décision de l'utilisation d'une collection déjà existante ou à constituer (dans une banque ou dans un laboratoire de recherche) adapté d'après *Human Tissue and Biological Samples for use in research* – MRC - [91]



III.C.5. Devenir d'une collection

Il semble primordial qu'à la constitution d'une biobanque soit abordé le problème **du devenir de la collection**. La motivation des individus à participer à un programme de recherche en génétique humaine est souvent lié au désir d'aider au progrès scientifique, au développement de nouvelles connaissances dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement de maux les affectant eux-mêmes ou des membres de leur famille (cf. partie II). Ainsi ces personnes pourraient légitimement demander que tout soit mis en œuvre pour parvenir au but recherché grâce à l'utilisation de leur prélèvement. De ce fait, une confiscation prolongée des collections par des chercheurs ne parvenant pas à progresser de façon optimale dans la recherche ne répondrait probablement pas à l'attente des personnes dont proviennent ces prélèvements, voire violerait un engagement implicite pris envers elles de "faire le maximum" pour parvenir à des résultats qui les intéressent au premier chef. [85]

De ce fait les instigateurs de la recherche pour laquelle la collection a été créée et objet du consentement des personnes ont le devoir de mener cette recherche avec les moyens disponibles et dans les conditions indiquées ; ils peuvent également se prévaloir d'un droit de priorité pour utiliser la collection pour leur propre recherche.

En revanche, il faut donc établir des délais raisonnables au-delà desquels l'accès aux collections serait ouvert à d'autres équipes qu'à celle des instigateurs de la recherche, pour travailler sur le programme auquel les personnes ont consenti, que l'équipe initiale soit déjà parvenue à des résultats significatifs conduisant à des publications ou au dépôt de brevets ou qu'elle ait échoué dans ses efforts.

Nous proposons que ceci soit initialement prévu, au moment de la constitution de la collection ; le centre assurant le stockage des doublons (la banque) serait donc le centre à partir duquel pourra se réaliser une mise à disposition aux autres chercheurs, de plus la connaissance pour le patient de ce lieu lui permettra d'exercer son droit de retrait s'il le souhaite.

Le CCNE a proposé que certaines collections pourraient être gérées par des organismes nationaux ou internationaux sur le principe des collections agréées ou des centres de référence de l'OMS [85]. Il est intéressant de constater que les CRB proposés lors de la réunion de

l'OCDE à Tokyo reprennent cette étude et la prolonge. Cette remise à de tels organismes pourrait survenir :

- après désengagement des instigateurs de la recherche (restructuration d'un service, problème de financement ...),
- à terme, pour faciliter l'accès aux collections par d'autres équipes travaillant sur le programme auquel ont consenti les participants,
- pour faciliter l'accès libre aux collections d'autres équipes de recherches sur un autre programme de recherche selon l'avis initial exprimé par le donneur ou après une anonymisation.

D'emblée, les droits de priorité des instigateurs initiaux à mener la recherche pour laquelle ils ont constitué ces collections sont respectés. Sur proposition des chercheurs, il pourrait être déterminé par le comité d'éthique de la recherche la durée initiale de la recherche en fonction de justification scientifique, technique et éthique.

Toutes ces recommandations sont néanmoins difficiles à appliquer dans le cas d'entités privées. Des chartes de fonctionnement et de respect des patients devraient être rédigées afin de répondre à ces questions dans le cadre du fonctionnement de ces entités privées. Néanmoins on pourrait envisager un fonctionnement similaire si ces structures l'acceptent et de toutes les façons la politique mise en œuvre devrait être communiquée aux participants.

III.C.6. Cession des échantillons à titre commercial

Au niveau international et plus récemment en France, la question de la **commercialisation** des échantillons devient un sujet où il semble délicat de trouver des compromis.

D'après le CCNE "Les échantillons pris individuellement et les collections dans leur ensemble ne peuvent être achetés, vendus ou brevetés" et Jean-François Mattei rappelle lors d'une audition pour la révision des lois de bioéthiques : "Il n'est pas dans la tradition française de considérer les parties du corps humain comme une marchandise" [92].

En revanche, l'activité de constitution de la collection est reconnue. Ainsi les conditions d'accès aux collections, dans le respect des principes éthiques et du consentement des personnes, pourraient être aménagées pour prendre en compte les frais engagés pour la réunion, le stockage et la mise à disposition des échantillons et des données associées. Ainsi certains organismes publics ou privés proposent de mettre en place cette activité pour le compte d'organismes de recherche privés ou publics.

D'après le projet de loi de bioéthique, cette activité à titre gratuit ou commercial pourrait être reconnue mais nécessiterait une autorisation par le Ministère de la recherche (modification par le projet de loi de l'article 1243-4 du CSP) voire conjointement du Ministère de la santé si l'organisme en dépend, après avis auprès de la CCTIM.

On peut se demander néanmoins quels seront les moyens mis en œuvre pour assurer le contrôle de ces organismes ? Est-ce que les prix seront réglementés ou contrôlés comme dans le cas du sang ou des produits dérivés ? Il nous semble logique que cette activité soit reconnue comme ayant un coût, mais comment concevoir cette pratique dans le cadre de notre conception de non patrimonialité des produits du corps humain ? Le coût d'une collection peut intégrer non seulement les coûts fixes de traitement et conservation (locaux, technicien, matériel, électricité ...), mais devrait également se référer à la difficulté ou non de rassembler ces échantillons (maladies rares, informativité des données, nombre d'échantillons, ...).

Nous nous posons également la question de savoir quels seront dans le cas d'une commercialisation, l'information des patients et le contenu de leur consentement ? Entendons-nous par activité commerciale, le service de collecte, transformation, stockage pour une équipe donnée avec un protocole de recherche ou plutôt la constitution de collections qui seraient mises à disposition des chercheurs ? Ce deuxième point nous inquiète car qu'en sera-t-il de l'évaluation éthique de telles collections ? Comment sera assurée l'information des patients ? A moins, peut-être, que les commercialisations de collections ne sont envisagées que pour des collections anonymes.

III.C.7. Information à délivrer au participant

Quelle information délivrer au participant ? Ne devrait-on pas attendre la validation scientifique complète du test génétique avant de dévoiler un quelconque résultat aux participants à la recherche ? En effet, avant qu'un nouveau test génétique ne soit mis à la disposition de la population, il est admis qu'un certain nombre de garde fous doit être vérifié : assurance qualité, validité technique du test ...

Un rapport du NIH américain, le "*Task force on genetic testing*"⁵⁴, donne, ainsi, les recommandations permettant d'évaluer la possibilité du lancement d'un nouveau test génétique [25] :

⁵⁴ Le rapport complet du Task Force on Genetic Testing est disponible sur l'adresse URL suivant : http://www.nhgri.nih.gov/ELSI/TFGT_final/

- pour confirmer l'utilité d'un nouveau test, il est nécessaire que soit réalisée une évaluation des données attestant de la validité analytique et de l'utilité clinique du test. Des laboratoires extérieurs aux laboratoires développant le test doivent contrôler les aspects techniques, l'interprétation des résultats, les limitations du test et la population ciblée par le test ;
- les laboratoires réalisant ces tests doivent développer au mieux les contrôles qualité, la qualification de leurs personnels, l'assurance qualité, la gestion de la confidentialité... et ainsi recevoir un agrément d'une autorité de contrôle

En France, une commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales est chargée d'apprécier et d'autoriser la pratique par les praticiens d'une part et les laboratoires d'autre part. Une liste des laboratoires autorisés à réaliser des tests génétiques est publiée au journal officiel.

Il semblerait logique que cette évaluation soit réalisée avant que l'on propose un résultat à une personne potentiellement atteinte. Quelle serait la légitimité de dévoiler un résultat qui n'aurait pas la fiabilité qu'on attendra du même test qui sera réalisé en clinique quelques temps plus tard ? Est-ce que le fait qu'il soit réalisé dans le cadre de la recherche justifie qu'on dévoile un résultat dont on a une assurance faible de sa véracité : en effet les critères de qualité ne sont pas les mêmes, à juste titre, entre un laboratoire de recherche et un laboratoire d'analyse (gestion des données, réalisation technique et validation du test). De plus l'information délivrée au patient au début du protocole de recherche sur les potentiels bénéfiques et risques de sa participation à la recherche, ne sont nécessairement pas aussi précis que celle qui pourrait être délivrée après une analyse poussée des résultats issus du protocole de recherche. En outre, l'évaluation d'utilité du test génétique dans le cadre clinique est nécessaire pour s'assurer de l'existence de moyens préventifs ou d'un traitement avant de dévoiler l'information au patient : on retrouve ces recommandations par le RMGA québécois (règle 4, Énoncé de principes du RMGA⁵⁵). Les recommandations du NBAC américain donnent, comme axe de réflexion, que le retour de résultats personnels au participant doit être exceptionnel et doit être explicité précisément dans le cadre du protocole de recherche. Les trois conditions suivantes doivent être validées :

- les résultats sont scientifiquement validés et confirmés,
- les résultats ont une implication significative sur la santé de l'individu,

⁵⁵ Réseau de médecine génétique appliquée. Énoncé de principes : recherche en génomique humaine, avril 2000. Disponible à l'adresse URL suivante : http://www.rmga.qc.ca/doc/principes_en_2000.html

- des moyens pour améliorer, prévenir ou guérir existent.

Le retour de résultat se fera dans le cadre d'un conseil génétique approprié [8].

Il semblerait par contre logique que les participants à la recherche soient les premiers à être contactés de nouveau pour réaliser effectivement le test mis au point et validé grâce à leur participation dans le cadre de la recherche. Après une information plus précise sur les risques et les bénéfices du test (qui auraient été précisément évalués), le participant aurait alors toutes les données en main pour choisir de réaliser en connaissance de cause le test génétique.

Le retour d'information au cours de la recherche doit, par contre, être global permettant aux participants à la recherche de suivre les avancées scientifiques liées à leur participation. (cf. partie II)

III.C.8. Recherches sur des populations définies

Comme le souligne Philip Reilly, les risques des recherches en génétique sont l'utilisation de bibliothèques sans information préalable des participants à ces recherches (ce fut l'objet de certains points précédents), et **les recherches sur des populations hautement définies** [30]. Le risque pouvant entraîner des discriminations envers la totalité de la population ou des discriminations à l'intérieur du groupe. Selon C. Weijer et E.J. Emmanuel, il est important de prendre en compte lors des études épidémiologiques sur des groupes ethniques particuliers les cinq éléments suivants de protection [29] :

- Consultation au cours du développement du protocole,
- Information délivrée et contenu du consentement éclairé,
- Implication du groupe au déroulement de la recherche,
- Accès aux données et aux échantillons prélevés,
- Dissémination des résultats et leur publication.

P.Reilly objecte à cette proposition de consultation le problème de définir un responsable moral ou physique de cette population et d'obtenir un consensus : plus la population étudiée sera large moins il sera possible de réaliser de telles consultations.

Nous proposons néanmoins que pour toutes les recherches sur des populations définies soit mise en place une phase initiale de consultation de la population avec une information poussée de l'ensemble des individus, les résultats de ces enquêtes préalables devant servir

dans l'élaboration du projet et dans son évaluation éthique par le comité d'éthique de la recherche.

III.C.9. Retour de bénéfices aux participants à la recherche

Les inventions qui sont issues des recherches sur les collections peuvent donner lieu à un droit de propriété intellectuelle et/ou à des produits commercialisables. Suite aux conflits ayant eu lieu aux Etats Unis dans l'affaire Moore, il est devenu de règle de discuter dans le cadre du consentement des conditions d'une éventuelle commercialisation.

Les projets de recherche français statuent sur une absence de bénéfice direct pour les participants (à mentionner dans le consentement).

Néanmoins dans le cas des recherches sur les populations, on parle depuis quelque temps de la possibilité d'un partage des bénéfices. Ceci pourrait être obtenu entre autres par la diffusion rapide des résultats de la recherche, les collaborations entre les membres de la communauté scientifique et l'attribution de licences lorsque l'invention résultant de la recherche est brevetée. Lorsque la recherche génère des profits, le principe du partage des bénéfices devrait prévoir en outre des modalités de retour d'une partie de ceux-ci à la population. Celles-ci peuvent prendre la forme d'une accessibilité aux traitements futurs issus de la recherche, du versement d'une partie des bénéfices à une organisation humanitaire locale ou de support à la recherche et aux infrastructures technologiques de la population etc. ... Nous avons cité à ce propos dans notre première partie le cas de DeCode qui s'est engagé [82, 83].

IV. Contenu du consentement

Nous discuterons au sein de cette partie des propositions internationales concernant le consentement lié à l'utilisation d'échantillons biologiques pouvant potentiellement être utilisés dans le cadre de recherches en génétique que nous adapterons à notre système. En plus d'une analyse bibliographique [40, 50, 67, 68, 73, 75-77, 88, 93, 94], nous discuterons et validerons certaines de nos recommandations par des résultats de notre travail.

Cette partie pourrait servir de base de réflexion pour tout chercheur devant dans le cadre d'un protocole de recherche rédiger de tels documents, elle pourrait également guider les

délibérations des comités d'éthique de la recherche (CCPPRB ou autre) qui évaluent le contenu de ces documents afin de protéger les participants à la recherche.

IV.A. Justification du besoin d'un consentement dans la pratique de la recherche

Le consentement s'inscrit dans l'intérêt de l'ensemble de la société : “*Demonstrating respect for persons and avoiding harm are important principles in our society*” [73]. En effet, réaliser des recherches sans le consentement de la personne, entraîne inévitablement le non respect de certaines personnes qui auraient pu choisir de ne pas donner un échantillon biologique ou aurait choisi une utilisation limitée à certaines études. D'après nos résultats, nous avons pu constater qu'un faible nombre de participants à la recherche ont des craintes et des réticences à donner leur ADN : n'est-il pas justifié malgré leur faible nombre d'en tenir compte ? Par contre certains participants n'ont pas bien compris l'enjeu de ce consentement : une nécessaire explication auprès de la population générale mériterait d'être faite pour transmettre ces notions.

Dans le milieu médical, où comme nous l'avons démontré précédemment la recherche sur échantillons peut être réalisée sans que le patient en soit conscient [80], le consentement doit être vu comme un moyen de donner confiance dans la pratique des soins sans laisser penser que des recherches pourraient être réalisées sans consentement et information des patients. On peut se demander en effet pourquoi les règles seraient différentes dans la pratique clinique intégrant des protocoles de recherche et dans la recherche dite plus académique. Qu'est ce qui justifierait une moins bonne protection des participants à la recherche [73] ?

IV.B. Différentes options au sein d'un consentement

Différents cas de figures se présentent aux chercheurs voulant réaliser des études génétiques : chacun d'eux pose des questions différentes en terme de consentement : nature du niveau de confidentialité des échantillons (nominatifs, codés, anonymisés ou anonymes), nature du type de résultat pouvant découler des recherches et donc niveau de risque, collecte en vue d'une utilisation immédiate, différée ou réutilisation d'échantillons déjà prélevés.

Les différentes options qui devraient s'offrir alors aux participants à la recherche sont [73] :

(1) de l'ordre du niveau de l'identification des échantillons :

- les échantillons peuvent être traités de manière identifiable ou nominative (les éléments de réflexion suivants doivent être pris en compte : risques et bénéfices, les procédures de confidentialité, les conditions de reprise de contact des participants et de retour de résultats, la possibilité de s'extraire de la recherche en demandant la destruction des échantillons),
- Les échantillons peuvent être traités de manière anonyme (les éléments de réflexion doivent inclure les notions de non-retour de résultats) ;

(2) Si les participants acceptent ou non de partager leurs échantillons avec des investigateurs autres que ceux ayant procédé au prélèvement si ce sont des investigateurs privés ou publics et dans quelles conditions d'identification des échantillons ;

(3) Si les participants acceptent une utilisation de leurs échantillons pour certaines maladies seulement ou pour des catégories très larges de recherche en génétique et dans quelles conditions d'identification des échantillons.

A cette fin, le MRC anglais propose dans son rapport de 2001 un consentement à trois niveaux pour répondre au besoin des chercheurs. Premièrement, un consentement spécifique portant sur le projet de la recherche initiale ; deuxièmement, un consentement qui autorise à stocker les échantillons ; et troisièmement un consentement permettant une réutilisation ultérieure des échantillons à une fin autre que la recherche initiale [91].

On retrouve ces différents éléments dans une des recommandations du rapport du NBAC américain de 1999 [8] : la recommandation 9 stipule que pour faciliter la collecte, le stockage, et une utilisation appropriée du matériel biologique dans le futur les différentes formes d'un consentement doivent être développées pour fournir aux sujets potentiels un nombre suffisant d'options qui leur permettraient de comprendre clairement la nature de leur décision. Ces options doivent inclure par exemple :

- le refus de l'utilisation de leur matériel biologique dans la recherche,
- de permettre une utilisation anonyme de leurs échantillons,
- de permettre une utilisation du matériel biologique, accompagné de données nominatives ou codées dans des études spécifiques sans études ultérieures possibles,
- une utilisation du matériel biologique, accompagné de données nominatives ou codées dans des études spécifiques avec une possibilité d'une autre utilisation après réalisation d'un nouveau consentement ou inscription dans le consentement initial,

- de permettre l'utilisation de leur matériel biologique dans n'importe quelles études futures, sans leur demander la permission...

Ce dernier point amène à discussion : que penser de la réalisation d'un consentement en blanc ? Selon un certain nombre d'institutions et à notre avis, il est impossible de concevoir un consentement dit éclairé sur cette base. Nous allons dans le sens du MRC qui considère quant à lui qu'il est envisageable de réaliser un consentement large uniquement dans le cas où les échantillons prélevés seraient anonymisés dès le prélèvement et que le participant à la recherche ne s'y soit pas opposé. Le problème se pose en particulier pour les échantillons obtenus comme déchet opératoire [91].

Chacun des ces points de réflexion mérite d'être étudié par l'équipe de recherche, puis évalué par le comité d'éthique de la recherche à qui est soumis le projet.

IV.C. Possibilité de ne pas réaliser de consentement

Aux Etats-Unis une règle fédérale d'exception à la demande de consentement nécessite de respecter les conditions suivantes ⁵⁶ :

- les recherches n'entraînent pas plus qu'un risque minimum pour le participant,
- cette exception au consentement n'affectera pas les droits et la santé des participants,
- le protocole de recherche ne peut pas se réaliser sans cette exception au consentement,
- si les conditions appropriées sont réunies, le participant à la recherche pourrait recevoir des informations pertinentes après sa participation au protocole de recherche.

IV.D. Eléments de proposition pour une grille-type d'un consentement

IV.D.1. Description du projet.

Quel doit être le niveau de précision de la description du projet ? Que ce soit nos études auprès des professionnels, ou celles auprès des participants à ces recherches, il semble clair que le descriptif doit être compréhensible pour le participant et relativement large (travail en

⁵⁶ USA : 45 CFR §46.116 (d) (1994)

génétique autour d'une pathologie, d'un événement métabolique, d'un organe ...). Cette description relativement large doit également intégrer les questions que les chercheurs se posent de manière explicite. Le participant doit comprendre pourquoi il a été choisi. Ainsi, la description doit inclure :

- l'identité du responsable de la recherche et de la personne à contacter (description des entités publiques et privées impliquées),
- l'identification de la personne se prêtant à la recherche, et la précision du statut des mineurs,
- les coordonnées de la personne pour le retour des résultats (bien informer sur la nécessité de mettre à jour cette adresse si le contact veut être conservé).

IV.D.2. Déroulement de l'étude

Le déroulement de l'étude doit être décrit précisément, avec indication :

- de la description du geste médical, (prélèvement sanguin, biopsie ...) et de la récolte des informations (questionnaire médical au moment du prélèvement, accès au dossier médical du patient),
- des lieux de traitement, de conservation et d'utilisation (sans oublier la banque servant au stockage des doublons et de centre de référence pour la réutilisation à la fin du projet),
- de la durée de l'étude initiale,
- des modalités de retour de résultats généraux et personnels.
- Le choix de n'avoir aucune information concernant les résultats doit être possible. De plus, il semble fondamental que pour la faisabilité de ce retour les participants comprennent un de leur rôle qui consiste en la transmission de tout changement de coordonnées les concernant. Pour les retours personnels, le consentement doit préciser s'il est envisageable qu'il y en ait un et si oui les conditions de ce retour. Il est important de prendre en compte le fait que les résultats ne seront rendus que lorsque les éléments suivants seront rassemblés [8] :
- les résultats sont scientifiquement valides et confirmés (les autorisations d'utilisation cliniques ont été données),
- les résultats ont des implications significatives pour la santé du participant,
- les résultats peuvent permettre la mise en place d'actions connues pour prévenir ou traiter le patient.

Il faut préciser que toutes découvertes fortuites comme par exemple la non paternité ne seront pas transmises.

IV.D.3. Les garanties pour le participant

Elles doivent se faire :

- En termes d'évaluation éthique (nom du comité d'évaluation et date d'avis, référence aux textes réglementaires encadrant cette pratique : loi Huriet, loi de bioéthique etc. ... en fonction du projet),
- En terme de confidentialité des données (référence à la loi CNIL et moyens techniques mis en œuvre décrit brièvement).

IV.D.4. Les bénéfices et les risques pour le participant, ses collatéraux et la population en générale

Il doit être fait mention des bénéfices et risques suivants :

- Les bénéfices directs et indirects à participer à ces recherches en terme de santé ou de prise en charge,
- Les possibles retours de bénéfices en cas d'invention brevetée et commercialisée suite aux recherches sur les échantillons : expliquer qui toucherait des droits, comment s'organiserait le retour sur les populations si étude à grande échelle,
- Les risques physiques, psychologiques pour l'individu ou liés à son appartenance familiale ou ethnique, en fonction du type d'identification des échantillons et du type de résultats envisagés.

IV.D.5. Le devenir des échantillons à la fin de l'étude

Ce paragraphe doit décrire :

- Le choix entre la destruction ou le stockage (avec des précisions sur le lieu du stockage, la durée de ce stockage et les modalités de gestion des données),
- La possibilité d'une réutilisation à d'autres fins et les conditions de cette réutilisation (évaluation des projets par un CER, nouveau consentement ou autorisation dans ce consentement pour une réutilisation pour la même pathologie ou pour une autre pathologie ou un autre domaine de recherche, de manière anonyme ou codée ...c'est-à-dire que l'équipe de recherche réalise une série de choix et les soumet aux participants sous forme de questionnaire),
- La possibilité d'une commercialisation des échantillons et de leurs modalités (anonymisation des échantillons ...).

Nous avons schématisé les différentes options s'offrant aux chercheurs dans le cadre d'une réutilisation (cf. Figure 6)

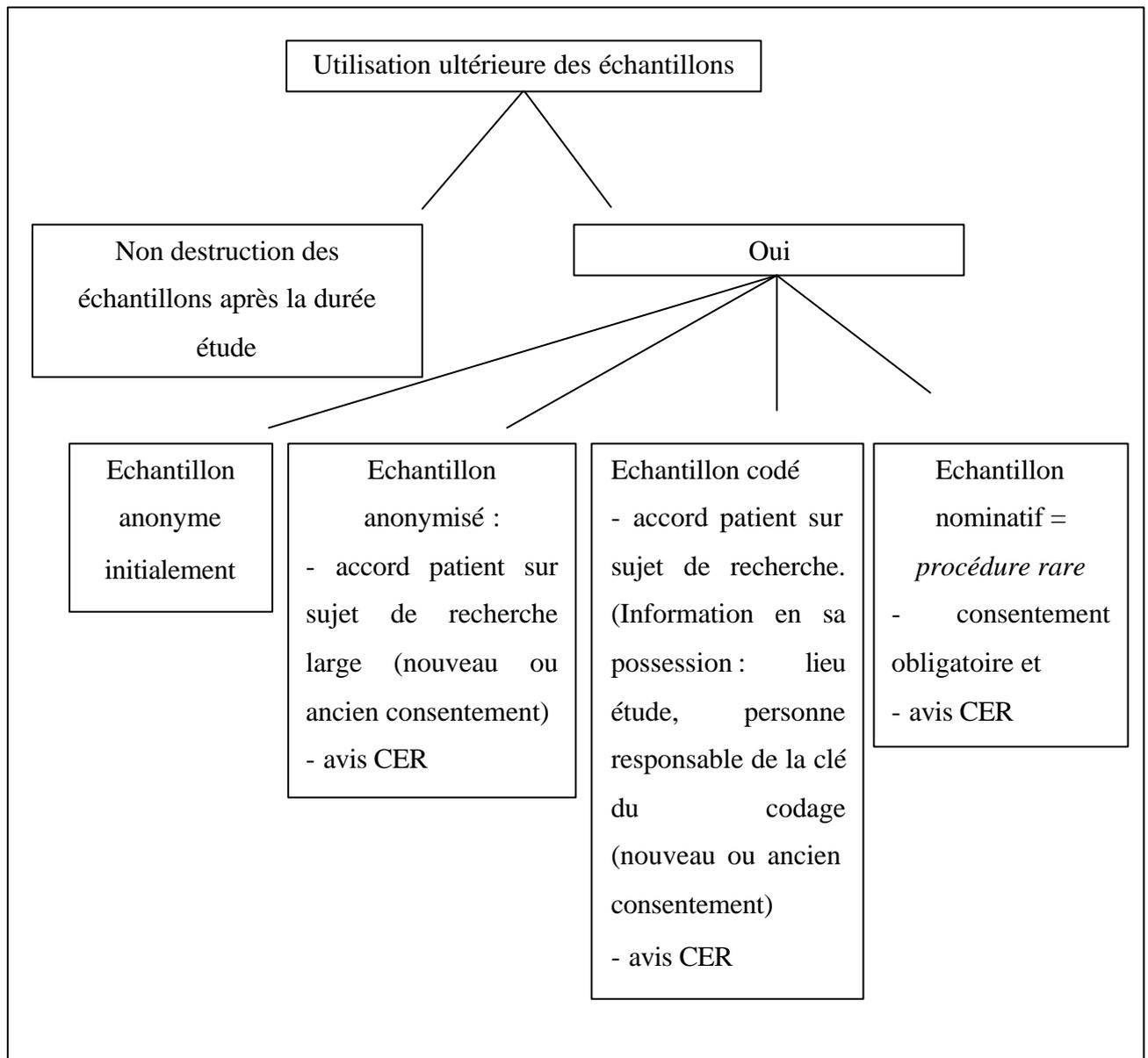
IV.D.6. Les droits pour le participant

Il doit être indiqué que :

- Le participant doit bien comprendre que sa non participation n'entraînera aucune conséquence en terme de prise en charge médicale (par exemple),
- Le participant peut choisir sans aucune conséquence négative parmi les propositions qui lui sont faites (ex : choix que les échantillons soient détruits à la fin de l'étude...),
- Le participant à le droit de se retirer de l'étude à n'importe quel moment (en contactant le lieu de stockage et d'utilisation initial des échantillons ou la banque nommée centre de référence). Ce retrait n'est possible que si l'échantillon est traité de manière non anonyme (les résultats obtenus antérieurement à cette demande resteront utilisables par les chercheurs),
- Le participant peut demander des informations auprès d'une personne dont les coordonnées lui seront délivrées.

Le consentement doit être proposé aux participants avec une information orale par le médecin chargé de la délivrer. Suite à l'information délivrée un délai de réflexion doit être mis en place, qui permette au participant potentiel de prendre du recul et de bien intégrer les différentes informations. La signature du consentement pourra alors ce réaliser en même temps que le prélèvement. Le médecin doit également signer le document et pouvoir répondre aux questions éventuelles. Un double du consentement doit être délivré au participant.

Figure 6 : Les différentes options d'utilisation ultérieure des échantillons s'offrant aux chercheurs:



V. Conclusion

V.A. Pratiques pouvant mettre en jeu l'autonomie, l'intégrité et la dignité de l'être humain.

A travers cette étude nous avons pu constater qu'un certain nombre de valeurs éthiques pouvaient être remises en cause dans la pratique quotidienne au sein des biothèques. La constitution de ces collections, de cellules ou de tissus, rend possible à court et à long terme l'étude de l'ADN de nombreux individus. Ces études permettent l'analyse de l'impact physiopathologique de la génétique et peuvent dans certains cas, établir des marqueurs permettant à la médecine de définir des mesures pour prévenir ou retarder l'apparition d'une maladie voire, à terme, d'en diminuer sa gravité ou assurer sa guérison. Néanmoins, l'utilisation des résultats génétiques pourrait exposer une population à des dérives néfastes, dès lors qu'ils seraient déviés de leur but médical et scientifique, pour des raisons sociales, professionnelles ou économiques. Nous pouvons soulever deux points en interrelation, qui nous semblent sensibles dans le cadre des pratiques en cours dans les laboratoires :

◇ La confidentialité :

A travers notre étude nous avons pu constater que la confidentialité dans le milieu de la génétique était parfois difficile à conserver. En effet beaucoup de personnes sont impliquées **dans la chaîne de responsabilité** qui relie les patients aux chercheurs et médecins qui traitent l'information génétique. Chacun de ces intermédiaires porte, de manière inconsciente parfois, une part de responsabilité face à la protection de l'intimité du patient. La diversité des lieux de stockage, la quantité d'information échangée, l'absence de procédures de confidentialité évaluées sont autant de brèches et de risques pour une intrusion de tiers dans une information médicale personnelle, dont les conséquences sur les individus sont non évaluées encore de façon précise. **Il apparaît donc clairement que la collecte d'un "simple" tube lors d'un bilan sanguin réalisé chez un patient, ne saurait être banalisée, puisque, au-delà du seul geste de ponction, c'est l'ensemble des caractéristiques d'un individu qui peuvent être appréhendées.**

Il nous semble fondamental que chaque intermédiaire de la chaîne de responsabilité soit formé afin de devenir responsable. La formation doit à la fois porter sur la valeur du contenu de l'information génétique, et sur les moyens à mettre en œuvre pour protéger le patient. Les

acteurs de la chaîne de responsabilité devraient s'approprier la réflexion éthique afin de se donner des moyens adéquats et pertinents en accord avec leur pratique et le respect des participants aux recherches.

◇ Le consentement éclairé :

Le concept de consentement éclairé fait partie des critères de validité du contrat de soins et de recherche. Ce point est rappelé par la déontologie et l'ensemble des textes de lois régulant la pratique médicale. Pourtant nos résultats illustrent ses limites particulièrement dès lors que l'information qui doit le précéder n'est pas accessible aux patients ou que son contenu est inadéquat et ne prendrait pas en compte l'ensemble des événements possibles dans la pratique.

Peut-on en effet valider le concept philosophique d'autonomie du sujet dans la prise de décision éclairée lorsque l'information donnée au patient n'a pas été bien comprise ou n'a pas été complète.

Le médecin doit donc être garant, au-delà de l'information qu'il donne et du consentement qu'il recueille sous sa responsabilité, de la protection des participants aux recherches biomédicales. Cette protection repose alors sur la notion de bienfaisance à l'égard de celui en situation de faiblesse ou d'ignorance. Ce modèle, qui peut apparaître comme paternaliste, s'éloigne de l'approche juridique purement nord-américaine qui privilégie l'autonomie du patient avant tout et repose sur le seul consentement.

Or le consentement n'affranchit pas le médecin de ses responsabilités. Il faut tenter d'échapper à la dérive d'un consentement qui ne serait que juridique et qui risquerait de déborder sur une véritable médecine de contentieux envahit par le droit. Les médecins et les scientifiques ont alors à repenser leur responsabilité au sens moral du terme, en intégrant, à la relation médecin/participant aux recherches, le principe de dignité. La dignité s'entend comme le respect absolu et premier de la personne humaine et de l'humanité fondamentale que possède tout homme intrinsèquement. L'application de ce principe de dignité permet d'ancrer dans ces pratiques, le fait que tout homme doit être protégé malgré ce qu'il pourrait consentir. Le consentement peut alors se concevoir comme un moyen de protection de l'individu, mais non l'unique, le principe de défense de la dignité lui étant supérieur.

Néanmoins, la défense de la dignité de la personne doit s'inscrire dans un travail approfondi du contenu du consentement et de l'information délivrés afin de laisser au participant la possibilité de comprendre l'implication de son geste. De plus les choix que l'on offre aux participants doivent pouvoir être respectés afin de laisser un degré de liberté et de responsabilité à ces individus dont le matériel biologique ne doit pas être considéré comme de simples outils de recherche.

V.B. Questions soulevées par cette évaluation et propositions de changement.

V.B.1. Faut-il légiférer ?

Nous avons constaté une inadéquation des textes réglementaires et de la pratique quotidienne des biothèques et en tous les cas un décalage entre l'évolution des pratiques et leur encadrement. Concernant la déclaration des banques, par exemple, le texte fait référence à la CNIL, mais est-elle l'autorité la plus à même d'assurer sur le terrain la transparence des pratiques, la sécurité de la garde, le respect du participant aux recherches vis-à-vis de l'utilisation et des utilisations ultérieures des échantillons ?

Il n'est pas remis en question l'importance de réglementation par des articles de lois. Mais il semble important de la rendre claire et pertinente, par une meilleure évaluation sur le terrain des besoins et surtout une simplification des procédures.

La législation permet de donner un cadre d'action, de contrôler les pratiques, mais elle ne pourrait réguler finement les différentes pratiques émergentes. Celles-ci trop récentes ne permettent pas d'avoir le recul nécessaire pour créer des lois appropriées et efficaces sur le terrain.

V.B.2. Besoin d'intégrer les principes éthiques aux bonnes pratiques scientifiques

La régulation de l'utilisation de l'outil génétique et de la constitution des biothèques repose, donc, sur une prise de conscience et sur la responsabilité individuelle de chaque promoteur et investigateur de projet de recherche. **La législation ne saurait réguler intimement l'information que le praticien investigateur offre au participant à la recherche, la qualité du consentement et les dimensions de la relation médecin/patient. Les chercheurs sont donc de fait, garants du respect de l'intégrité de chaque participant. Leur responsabilité**

est alors d'aménager les pratiques dans le respect de la dignité et de la volonté des patients. Ceci impose la recherche de références et d'éléments de régulations internes aux services de recherche et aux hôpitaux.

En plus des textes réglementaires et des recommandations, une évaluation permanente des procédures qui accompagnent la mise en œuvre des outils génétiques doit permettre au côté de la loi de responsabiliser chacun. Nous devons donc souligner la nécessité de lieu d'évaluation interne aux services et aux établissements de soins et de recherche, tels que peuvent l'être les comités d'éthiques ou que pourraient l'être des comités de transparence dont les missions seraient sur de telles questions plus larges et plus adaptées que celles des CCPPRB.

La connaissance génétique peut nous amener à changer nos systèmes de références, de civilisation et de pensée face aux fondements de la vie (médecine prédictive, fragilité de l'être humain, définition de la maladie, acceptation du handicap). Il faut donc, lors de la mise en œuvre de l'outil génétique, arriver à déterminer le chemin entre des dérives toujours redoutées, des peurs collectives, et la nécessité d'avancées technologiques bénéfiques à la santé de la population. L'évaluation des risques nous semble être une nécessité pour ne pas sombrer dans une peur non raisonnée de nouvelles pratiques scientifiques et entraîner un encadrement en décalage avec la réalité.

En ce sens, l'évaluation des pratiques sur le terrain et l'étude des conséquences de la mise en place plus ou moins inorganisée de l'outil génétique doivent apparaître comme une préoccupation principale des années à venir.

La multiplicité des lieux de garde rend par ailleurs difficile l'évaluation et la gestion de la garde d'ADN. Les structures de soins et de recherches sont ici interpellées dans les moyens qu'elles mettent en œuvre pour parfaire la qualité de l'information et du dialogue avec les patients face à de nombreuses carences en regard de principes éthiques pourtant souvent mis en avant.

Leur prise de responsabilité rejoint l'obligation morale proposée par Levinas de nous situer par rapport à une exigence permanente vis à vis d'autrui, exigence non pas uniquement d'un instant mais tournée vers un futur même lointain, c'est à dire qui prenne en compte les conséquences de nos actes à long terme. La société, dans son ensemble, doit donc déterminer

comment elle conçoit respecter la personne tout en favorisant l'acquisition de nouvelles connaissances.

L'évolution de la pratique doit entraîner une recherche permanente de critères d'évaluation et de nouvelles régulations. Les acteurs doivent participer activement à ce travail d'élaboration de norme et favoriser en leur sein des évaluations régulières de leur pratique. Dans cette optique, l'évaluation constructive n'est pas une entorse à la recherche, elle est une valeur de la connaissance.

V.C. Perspective

Ce travail sur le sujet de la collecte, de l'utilisation et du stockage d'échantillons biologiques humain ne se veut pas exhaustif : il faudrait pour le compléter réfléchir un peu plus aux cas limites que soulève la pratique et dont nous pouvons citer quelques exemples :

L'utilisation d'échantillons après le décès de l'individu et la gestion des résultats vis-à-vis de la famille.

Le devenir des collections anciennes présentes dans nos laboratoires et qui n'ont pas reçu de consentement pour une utilisation ultérieure.

La pratique de constitution de collection à large échelle qui nécessite une prise en compte de la population dans son ensemble et non plus seulement de l'individu.

La prise en compte des désirs et réflexions des participants aux recherches sont à compléter et mieux interpréter pour favoriser le développement d'une information pertinente et complète et assurer toujours plus l'adhésion des participants à ces recherches. Acte qu'ils considèrent pour une majorité comme un acte social fondamental : il ne faudrait pas les décevoir et perdre leur confiance.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire à destination des professionnels

Annexe 2: Préambule au questionnaire soumis aux structures du GENOPOLE d'Evry

Annexe 3 : Questionnaire à destination de personnes faisant partie de l'AFM et de CeRePP.

Annexe 4: Questionnaire à destination des CCPPRB

Annexe 1 : Questionnaire à destination des professionnels

1. Utilisez-vous dans le cadre de votre service une collection d'échantillons humains servant ou pouvant servir à des études génétiques ? OUI NON ?

Si votre réponse est NON, passez à la question 23.

2. Quelle est la nature des produits stockés (plusieurs réponses possibles :) :

- ADN extrait
- sang
- tissu
- lignées cellulaires
- autre (précisez) :

3. Combien d'échantillons sont-ils stockés dans le lieu de stockage?

4. Comptez-vous poursuivre le développement de votre collection d'échantillons ? OUI NON ?

5. Cette biothèque a-t-elle été déclarée à des instances administratives locales ou nationales ? OUI NON ?

Si oui, lesquelles ?

6. Au moment de sa création savez-vous si un avis a été demandé ? OUI NON ?

Si oui, précisez à qui :CNIL, CCPPRB, comité d'éthique local, hôpital,... (plusieurs réponses possibles) :

7. Depuis sa création avez-vous sollicité un de ces avis ? OUI NON ?

8. Sous quelle forme, gérez-vous les informations de cette collection concernant les données de chaque patient (âge, sexe, données médicales, arbre généalogique)

- papier
- informatique
- les deux
- autre...(précisez)

9. Les tubes sont-ils stockés avec un numéro de code ? Précisez OUI NON ?

10. Savez-vous si les personnes ayant fait don de ces échantillons :
- ont reçu l'information nécessaire à la compréhension de l'étude? OUI NON ?
 - ont reçu une information préalable sur l'objectif du stockage ? OUI NON ?
 - connaissent le lieu du stockage ? OUI NON ?
 - ont donné leur accord ? OUI NON ?
 - ont signé un consentement écrit ? OUI NON ?
 - Si oui, où est-il conservé ?
11. Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement pour le stockage dans une biothèque ? OUI NON ?
12. Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement à l'occasion d'une nouvelle étude sur les échantillons stockés ? OUI NON ?
13. Avez-vous déjà échangé des échantillons avec d'autres équipes dans le cadre de collaboration? OUI NON ?
- Vous semble-t-il nécessaire de faire signer un consentement au patient à l'occasion de ce transfert ? OUI NON ?
14. Si vous obtenez des résultats informatifs pour la santé du donneur ou son avenir, pensez-vous transmettre ces résultats au patient ? OUI NON ?
- Si non, pourquoi ? (précisez)
- OUI NON ?
- Si oui, êtes-vous sûr de pouvoir le recontacter
15. Possédez vous un règlement intérieur de fonctionnement de la biothèque? OUI NON ?
16. Avez-vous défini les points suivants :
- le but du stockage OUI NON ?
 - la forme de stockage OUI NON ?
 - la durée du stockage OUI NON ?
 - Si oui, combien de temps ?
 - la gestion des informations et résultats OUI NON ?
 - les conditions d'utilisation des échantillons OUI NON ?
 - le devenir de la banque en cas de restructuration de votre service OUI NON ?
 - qui est responsable de la gestion de la biothèque. Précisez ? OUI NON ?
17. Avez-vous déjà été contacté par des donneurs ? OUI NON ?
- Pour quelles raisons : demande de résultat, destruction, autres...
(plusieurs réponses possibles)

Annexe 2: Préambule au questionnaire soumis aux structures du GENOPOLE d'Evry

Paris, le 10 novembre 2000

Titulaire de l'agrégation de biochimie génie biologique (E.N.S. Cachan - 1997), j'entreprends une thèse sous la responsabilité du professeur Hervé sur l'évaluation des pratiques encadrant la constitution de biothèques. Cette thèse fait suite à un DEA d'éthique médicale et biologique du Laboratoire d'éthique médicale, de droit de la santé et de santé publique et je souhaiterais poursuivre cette évaluation des pratiques par une étude de terrain au niveau du GENOPOLE d'Evry avec l'accord et le soutien de son directeur M. Tambourin.

Sujet de l'étude :

Les recherches en génétique humaine font souvent appel à des collections d'échantillons biologiques à partir desquels pourra être extrait l'ADN. Ces échantillons peuvent être issus de tissus solides, de sang, de salive, et tout autre tissu ou fluide contenant des cellules nucléées. Ces collections d'échantillons biologiques sont associées à des fichiers (éventuellement informatisés), contenant des données dans un premier temps nominatives et pouvant par la suite être rendues anonymes. Les données sont constituées par des éléments d'information sur l'origine des donneurs, leur filiation, ainsi que des données cliniques et biologiques. Ces informations sont indispensables à l'exploitation de la collection. Pour un souci de clarté, nous considérons dans le cadre de notre étude que la biothèques correspond à la réunion de la collection d'échantillons et des fichiers associés.

Au cours des travaux précédents sur le sujet, nous avons recensé un certain nombre de **questions éthiques** qui impliquent directement les responsabilités des chercheurs, des cliniciens, des entreprises et des administrations de tutelle. Ces interrogations actuelles portent sur les implications humaines liées aux procédures réglementant la protection des patients.

Pour débiter ce travail, nous vous soumettons un questionnaire qui, traité de manière anonyme en respectant strictement la confidentialité des données, nous permettra de réaliser une première image de l'activité encadrant les biothèques sur le site du GENOPOLE et de recenser certains problèmes que vous pouvez rencontrer. Il est à renvoyer avec l'enveloppe ci-jointe au laboratoire d'éthique médicale et de santé publique, de la faculté de Necker. Pour le bon déroulement de l'étude nous attendons la réponse avant le 31 novembre 2000. Si vous avez des suggestions à apporter à la suite de ce questionnaire vous pouvez nous les faire parvenir au laboratoire ou à mon email personnel (mcdm@netcourrier.com)

Je vous remercie par avance de l'intérêt que vous porterez à cette étude et vous prie de recevoir l'expression de mes sincères salutations.

Sandrine de Montgolfier

Annexe 3 : Questionnaire à destination de personnes faisant partie de l'AFM et de CeRePP.

Introduction

Dans le cadre d'une réflexion permettant une meilleure prise en compte des désirs des patients et de leur famille face à la génétique et ses applications, nous vous proposons de répondre à cette enquête entièrement anonyme et confidentielle. Nous vous remercions par avance du temps que vous nous consacrerez.

Cette enquête est élaborée dans le cadre d'une collaboration entre le laboratoire d'éthique médicale et de santé publique de Necker à Paris, l'AFM et le CeRePP (Centre de recherche pour les pathologies prostatiques).

Nous vous remercions de votre collaboration en complétant le questionnaire suivant. Pour cela, il vous suffit de cocher une seule case par question à moins que l'on vous indique et uniquement dans ce cas, la possibilité de réponses multiples ou de classement de réponses. Si vous ne savez pas répondre ou ne voulez pas répondre à certaines questions, ne cochez pas de case.

Quelques informations préalables ...

En préalable à cette enquête nous vous apportons ci-après quelques éléments d'informations vous permettant de comprendre et de mieux appréhender les questions qui vont vous être posées.

L'ADN est une molécule comportant l'information génétique et présente dans toutes nos cellules. Il est le support des caractères héréditaires et permet le bon fonctionnement de nos cellules.

Les recherches en génétique ont tout d'abord porté sur les maladies héréditaires de l'enfant (la mucoviscidose, les myopathies...) et s'orientent actuellement vers les affections de l'adulte (maladies cardiovasculaires, le diabète, cancers...).

L'objectif des recherches en génétiques est d'identifier l'origine des pathologies. Ces recherches nécessitent donc le rassemblement d'échantillons d'ADN et des données médicales de plusieurs personnes, nommé collection d'ADN. Les échantillons d'ADN proviennent d'échantillons biologiques humains (sang, tissus, urine, salive...). Ces collections sont stockées dans des banques d'ADN.

Ces recherches sont réalisées à la fois au sein d'établissements publics mais aussi privés, avec des collaborations possibles entre les deux, afin de pouvoir réaliser des avancées dans la prise en charge des malades atteints de ces pathologies (mise au point de test de diagnostic et de nouveaux traitements).

L'activité de prélèvement d'échantillons d'ADN fait intervenir un certain nombre d'acteurs et de lieux :

- En premier lieu, l'équipe qui prélèvera l'échantillon (médecin, infirmière ...)
- Puis, l'équipe qui constitue la collection et la gère (directeur de la banque, techniciens ...)
- Et enfin l'équipe ou les équipes qui utilise(nt) dans le cadre de ces recherches les échantillons (chercheur public ou privé, techniciens de recherche ...)

A propos du prélèvement d'ADN :

1. Pensez-vous que l'ADN d'un échantillon prélevé peut être utilisé
 - une fois
 - plusieurs fois
 - indéfiniment
2. Si vous donniez votre ADN à une banque, pensez-vous :
 - qu'il vous appartient toujours.
 - qu'il appartient à votre famille.
 - qu'il appartient à toute l'humanité.
 - qu'il appartient au directeur de la banque.
 - qu'il appartient au médecin préleveur.
 - qu'il n'appartient à personne.
3. Pensez-vous qu'un prélèvement d'ADN est :
 - comparable à un don de sang
 - comparable à un don d'organe
 - comparable à un don de cheveu ou d'urine
4. Comment souhaiteriez vous que vos échantillons soient utilisés ?
 - anonymisés (plus aucun lien possible entre l'échantillon et vous)
 - codés (votre nom est remplacé par un code permettant, si nécessaire, un lien avec votre nom)
 - de manière nominative (les échantillons sont identifiés par le nom de la personne)

A propos du fonctionnement des banques d'ADN :

5. Savez vous s'il existe un encadrement juridique des banques d'ADN :
 oui non
6. Qui est **responsable** à vos yeux des banques d'ADN ?
 le médecin préleveur qui vous a délivré l'information
 le centre où vous avez été prélevé
 le directeur de la banque
 le chercheur-utilisateur
 les associations de patients
 une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament ..)
7. A qui faites-vous **confiance pour l'utilisation** d'un prélèvement dans le cadre de la recherche ? (*Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance*)
 au médecin préleveur qui vous a délivré l'information
 au centre où vous avez été prélevé
 au directeur de la banque
 au chercheur-utilisateur
 aux associations de patients,
 une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament ..)
8. Avez vous des craintes sur les utilisations possibles de l'ADN ?
 oui non
9. Si oui, lesquelles ? (*Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance*)
 Diffusion d'informations personnelles à la famille
 Diffusion d'informations personnelles à l'employeur
 Diffusion d'informations personnelles aux assureurs
 Utilisation de votre ADN à d'autres fins que la recherche
 Autre : précisez : _____
-
10. **Combien de temps à votre avis le banquier aurait le « droit » de conserver l'ADN stocké ?**
 Jusqu'à la fin de l'étude initiale
 Pendant une durée limitée après la fin de l'étude initiale
 Durant toute la vie du patient
 Sans limitation de temps (même après la disparition du patient)
11. Seriez vous d'accord pour une réutilisation scientifique et médicale autre que celle initialement prévue ?
 oui non
12. Si l'échantillon est réutilisé doit-il l'être pour :
 Des recherches concernant votre pathologie ou celle de votre famille
 Pour tout type de pathologie
 Pour tout type de recherche en génétique fondamentale
13. Si l'échantillon est réutilisé, quelles sont les conditions de réutilisation ? (**plusieurs choix possibles**)
 Doit-il l'être uniquement par l'équipe de recherche initiale (publique ou privée)
 Peut-il être transmis à d'autres équipes de recherche publique
 Peut-il être transmis à des équipes de recherche de sociétés privées
14. Qui serait **garant d'une réutilisation** des prélèvements ? (*Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance*)
 le médecin préleveur vous ayant délivré l'information
 le directeur de la banque
 le chercheur-utilisateur
 les associations de patients
 une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament ...)
 un comité d'éthique ad-hoc indépendant
15. Pensez-vous qu'un comité d'éthique aurait un rôle à jouer dans la pratique de conservation d'ADN?
 oui non

16. De votre point de vue, qu'attendriez-vous de la validation de cette pratique par un comité d'éthique ?
- Une garantie en terme de pertinence et sécurité des projets de recherche
 - Une garantie en terme d'informations des patients
 - Une garantie de suivi de la banque (sécurisation du stockage, gestion de la conservation des données)
17. Avez vous confiance dans les différents acteurs intervenant du prélèvement à l'utilisation des échantillons ?
- oui
 - non
18. Pensez-vous qu'une loi spécifique à propos des banques d'ADN soit nécessaire ?
- oui
 - non

A propos du consentement :

19. Le recueil du consentement d'un patient est souvent composé de plusieurs parties, laquelle ou lesquelles vous semblent les plus importantes : *(Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)*
- information orale du médecin**
 - complément d'information de l'infirmière**
 - feuille d'information résumant l'utilisation de votre échantillon**
 - formulaire de consentement signé par le patient**
20. Quelles informations vous semblent-ils important de vous transmettre *(Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance)*
- le lieu de stockage**
 - les modalités de gestion des fichiers liés à l'échantillon**
 - le sujet de l'étude initiale**
 - la durée de l'étude**
 - modalité de la réutilisation dans un autre cadre que l'étude initiale**
 - possibilité d'une utilisation de vos échantillons par des établissements privés des recherches effectuées sur vos échantillons**
21. En cas de participation à des recherches en génétique, quel délai de réflexion pensez-vous qu'il soit nécessaire de donner entre la remise de la note d'information et la signature du consentement ?
- Quelques minutes**
 - Quelques heures**
 - Quelques jours**
 - Quelques semaines**
22. Le consentement doit-il être :
- spécifique de l'étude (un consentement pour un seul projet)**
 - relativement large pour autoriser des études futures sur la même pathologie**
 - relativement large pour autoriser tout type de recherche avec des échantillons codés**
 - relativement large pour autoriser tout type de recherche avec des échantillons nominatifs**
 - relativement large pour autoriser tout type de recherche avec des échantillons anonymisés**
23. Si un consentement a été signé spécifiquement pour une seule étude, en cas de réutilisation de l'échantillon, pensez-vous qu'il faille :
- vous recontacter et vous redemander un consentement pour chaque nouvelle utilisation**
 - prévoir initialement un consentement large**
24. En cas de réutilisation de votre échantillon pour une ou d'autres pathologies, pensez-vous qu'il faille :
- rendre anonymes les échantillons et poursuivre les études sans pouvoir vous identifier et vous recontacter**
 - poursuivre les études avec les échantillons codés ce qui pourra donner lieu à un rendu des résultats**
25. Quelle est la signification du consentement ?
- 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 intervenants
26. Pour l'utilisation de vos prélèvements, vous semble-t-il utile de signer un consentement
- oui
 - non

Vos attentes :

27. En matière de résultats, souhaitez-vous des informations : (*Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance*)
- sur les avancées de la recherche
 - concernant votre situation familiale
 - concernant votre situation individuelle
28. Si oui, êtes vous prêt à signaler tout changement d'adresse ?
- oui non
29. Si vous êtes intéressé par le retour de résultat, comment doit se réaliser ?
- par le chercheur directement
 - par le médecin préleveur
 - par votre médecin de famille
 - par une équipe de conseil génétique
30. Quel pourrait-être le rôle des associations de patients dans les banques d'ADN ? (plusieurs choix possibles)
- Constitution de la banque d'ADN
 - Contrôle de l'utilisation des échantillons
 - Information générale sur les résultats scientifiques
 - Information sur les banques et leurs objectifs
 - Aucun rôle
31. Les travaux de recherche peuvent faire appel à des collaborations publiques-privées. Y êtes-vous opposé ?
- oui non
32. Si des découvertes scientifiques réalisées à partir des collections d'échantillons sont brevetables qui pourrait légitimement toucher des droits : (plusieurs choix possibles)
- Chercheurs - Inventeurs
 - Créateur de la banque
 - Association de patients ou groupe identifiable de personnes ayant participé à la recherche
 - Patient ou individu ayant donné l'ADN
 - Aucun droit n'est envisageable
33. Dans quelle optique donnez-vous votre ADN ? (*Si plusieurs réponses, les numérotez par ordre d'importance*)
- pour vous-même
 - pour votre famille
 - pour la recherche sur la pathologie qui vous concerne (retombés possibles sur les générations futures)
 - par solidarité collective
34. Vous intéressez-vous de manière générale au domaine de la génétique ?
- oui non
35. Si oui, de quelle manière ?
- par l'intermédiaire d'associations
 - par des lectures (journaux, livres,)
 - par des conférences ou des expositions
 - par des émissions de radio et de TV

Situation du Répondant :

- i. Avez-vous eu des prélèvements dans le cadre d'une recherche médicale :
- oui non
- ii. Pour quel type de pathologie (Facultatif) :
- iii. Est-ce que d'autres personnes de votre famille sont atteintes de la même pathologie que vous ?
- Une personne
 - Deux personnes
 - Plus de trois personnes
- iv. Si oui, êtes-vous le seul à avoir été prélevé ?
- oui non
- v. Age ?
- Moins de 25 ans
 - Entre 25 et 35 ans
 - Entre 35 et 55 ans
 - Entre 55 et 75 ans
 - Plus de 75 ans
- vi. Sexe :
- Masculin
 - Féminin
- vii. Quelle est votre situation ?
- Etudiant
 - Actif
 - En recherche d'emploi
 - Sans profession
 - Retraité
- viii. Quelle est votre profession ? (*Si vous êtes en recherche d'emploi ou retraité veuillez cocher la case de votre dernière profession*)
- Agriculteur , exploitant
 - Artisan, commerçant, patron <10 salariés
 - Cadre supérieur, Patron >10 salariés
 - Profession Libérale
 - Profession intermédiaire (cadre moyen, employé)
 - Ouvrier
 - Autre : précisez

ARTICLES PUBLIES SUR LE SUJET

- S. de Montgolfier, G. Moutel, N. Duchange, et al. Ethical Reflexions on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients. *Pharmacogenetics*. (sous-presse)
- S. de Montgolfier, G. Moutel, C. Beaumont, C.Hervé The role of ethics committees in the evaluation of the constitution and use of biobanks : analysis of 28 committees in France. *JAMA* (soumis)
- S. de Montgolfier, G. Moutel, C.Hervé. Biobanks and DNA storage : assessment of patient perception of information. *Journal of Law, Medecine & Ethics*, 2001, 20:193-204.
- S. de Montgolfier, G. Moutel, C. Hervé. Gestion des biothèques: Analyse des pratiques au sein de 20 services hospitaliers. *Presse Med*, 2000 (29) 32: 1752-8.
- G. Moutel, S. de Montgolfier, V. Durlach, M. Leutenegger, JJ. Adnet, C. Hervé. Gestion des biothèques : analyse des enjeux éthiques. *Presse Med*, 1999, 28, 3: 135-139.
- G. Moutel, S. de Montgolfier, C. Hervé. - Marqueurs génétiques et dépistage des risques vasculaires : incidence sur la vie des patients et évolution des pratiques médicales. - *Le courrier de l'Arco* (1), n°1 Mars 1999.

RESUME

Les biothèques sont définies dans l'ensemble de l'étude comme lieu de stockage de matériels biologiques humains et de fichiers. Elles sont en augmentation croissante dans le contexte des recherches en génétique, mettant en jeu un certain nombre de principes éthiques telles que la protection de la personne, la confidentialité, et la validité du consentement.

Nous avons analysé le contexte historique, juridique et éthique. Puis nous avons évalué la pratique de constitution et d'utilisation des biothèques auprès des professionnels, des participants aux recherches et des CCPPRB.

Les résultats de nos enquêtes montrent qu'il existe un décalage entre les pratiques sur le terrain et les réglementations actuelles. Ces résultats associés aux propositions que nous formulons, transmis aux professionnels de la santé, à la collectivité et aux législateurs, doivent amener à promouvoir une démarche qui ne peut reposer uniquement sur la loi, souvent en décalage ou en retard avec les pratiques.

La gestion des biothèques doit donc reposer sur une prise de responsabilité de chacun des acteurs, plaçant au centre de leur préoccupation la protection des citoyens, dans le cadre d'une démarche fondée à court et à long terme sur l'information, le consentement et la transparence issus d'évaluations permanentes.

Mots Clés :

BANQUE D'ADN ; BANQUE DE TISSUS ORGANES CELLULES ; CCPPRB, COLLECTION D'ADN ; COLLECTION DE TISSUS, ORGANES, CELLULES ; COMITE D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE ; CONFIDENTIALITE ; FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ; GENETIQUE DES POPULATIONS ; GENETIQUE MEDICALE ; TEST GENETIQUE