

Avis n° 77

Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : « biobanques » « biothèques »

Membres du Groupe de Travail :

MMES : N. BAUMANN
A. CAMBON-THOMSEN
M. CANTO-SPERBER
H. GAUMONT-PRAT (responsable)
B. KRIEGEL
M. LOIZEAU
N. QUESTIAUX (responsable)
MM. : S. BELOUCIF
G. BREART
G. ORTH (responsable)

Avis

Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : « biobanques » « biothèques »

Les activités de collection et de traitement des échantillons biologiques d'origine humaine et des données d'information en résultant, plus particulièrement du fait de la recherche génétique suscitent des interrogations éthiques majeures.

Ces activités dont l'exercice est ancien connaissent une forme de révolution, à la fois en raison des possibilités techniques qui rendent intéressant le recueil d'éléments physiques et de données à très grande échelle et en raison des perspectives qu'ouvre sur toute collection la recherche génétique. Les grandes banques ou biothèques vont constituer un atout considérable pour la recherche scientifique liée aux questions de santé et de connaissance des populations, atout qui vient même susciter dans quelques pays la volonté d'un rassemblement national des collections, ce qui est en quelque sorte considéré comme une ressource à valoriser.

En même temps, dans la mesure où il n'est guère possible de fixer à l'avance les formes d'exploitation qui pourraient en être faites, ces collections ne manqueront pas de susciter des inquiétudes parmi le public. Or, même si ces investigations sont susceptibles de favoriser le progrès des connaissances utiles à l'humanité, le Comité ne saurait mettre d'emblée sur le compte de l'imaginaire et du fantasme les craintes de l'opinion publique. Lorsqu'il s'agit de porter les avancées scientifiques à la connaissance du public, un sérieux effort d'information s'impose en effet. Les chercheurs devront faire comprendre le sens et la portée de ces pratiques novatrices. Il serait regrettable que la réticence des personnes à participer aux collections le doive exclusivement à l'insuffisance de leur niveau de compréhension. Pour autant, rien ne garantit à l'avance qu'une bonne diffusion de la connaissance dans l'espace public entraînera une adhésion unanime, car nul n'ignore que la science n'est pas la seule institution sociale à s'intéresser aux pratiques du recueil de données d'information relatives aux composantes génétiques des personnes. Les sociétés d'assurance ou les services d'enquête policière, par exemple, sont particulièrement concernées par cet intérêt. Aussi, l'objectif du présent avis sera-t-il d'apporter certains éléments de réponse à une question bien précise : à quelles conditions les activités de collection et de traitement d'échantillons issus du corps humain peuvent-elles se dérouler dans un climat de confiance ?

Les grandes collections pourraient, si l'on n'y prend garde, être des outils de pouvoir. Elles ont déjà en tout cas pris une valeur, valeur intellectuelle qui peut être exploitée et qui est évidemment potentiellement à l'origine d'une valeur financière.

1) Un cadre rénové

Pour répondre à ces craintes, qui pourraient facilement gêner le développement de ces activités, il convient de leur donner un cadre rénové et cohérent.

Il ne s'agit pas pour le CCNE de nier ce qui est fait ni de soutenir qu'un statut unique s'impose pour toutes les collections scientifiques, dont la taille et la vocation sont très disparates. Ces activités évoluent actuellement dans un réseau d'obligations législatives et réglementaires ; elles ne sont pas soumises aux libres lois de l'entreprise ; les pôles d'une construction existent avec les règles d'indisponibilité et de non-commercialisation, régissant dans le code civil et le code de la santé publique, la collecte d'éléments du corps humain ; le régime de protection des fichiers informatisés placé sous le contrôle de la CNIL et le réseau des centres de ressources biologiques récemment monté par le ministère de la recherche encadrent les projets et constitutions de collections.

Mais la rénovation de ce cadre répond à trois nécessités.

Il doit englober dans un système cohérent le régime des éléments physiques collectés et les règles concernant la conservation et le traitement informatisé des données d'information, pour éviter que les nouveaux développements de ces activités ne viennent amoindrir la portée des règles d'indisponibilité et de non-commercialisation du corps humain et de ses éléments.

Il doit s'adapter au fait que ces activités n'intéressent pas seulement la personne concernée au départ et un praticien ou chercheur déterminé ; elles peuvent se prolonger dans le temps, fort longtemps, intéresser des tiers, passer sous la responsabilité de plusieurs promoteurs successifs ou demeurer en réserve d'utilisation dans des organismes spécialement chargés de cette conservation. En outre l'examen de caractéristiques génétiques peut être envisagé à tout moment et sur tout matériau collecté ; le traitement des données génétiques n'est pas une hypothèse spécifique ou exceptionnelle mais doit s'intégrer dans l'ensemble.

Enfin il doit prendre en compte le fait que toutes les utilisations ne peuvent être confondues ; quiconque aurait de bon gré consenti à coopérer par exemple à une recherche sur le cancer s'opposerait sans doute avec vigueur à ce que les éléments et données recueillis servent à la recherche et à l'identification d'un criminel. A fortiori ne peut-on lui demander de collaborer à la science sans le mettre à l'abri de discriminations prohibées ou d'une mainmise par des personnes ou un pouvoir sur l'information en cause. La science ne trouvera son compte dans le développement de cette collecte qu'en assurant la sécurité et l'exclusivité à l'égard d'autres utilisations. Il en est ainsi par exemple de l'utilisation même légitimée par la loi d'une recherche et identification d'une personne par le biais de données génétiques.

Dire qu'il convient d'unifier le statut de ces activités ne revient pas à proposer un modèle unique ou rigide d'organisation, applicable toutes les fois que sont rassemblés à n'importe quelle échelle des matériels biologiques potentiellement vecteurs d'information génétique (c'est à dire possédant des cellules ou directement du matériel génétique extrait), et qu'à ce rassemblement sont associés des fichiers éventuellement informatisés comportant les données indispensables à son exploitation (origine des donneurs, généalogie, données biologiques et cliniques). La définition qui précède est celle des bibliothèques.

Mais il s'agit de décider que la chaîne des opérations, collecte de matériel biologique, stockage, traitement des informations et données, utilisation pour un projet de recherche donné, doit être une chaîne de responsabilités ; celles-ci sont exercées en commun sans qu'il puisse y avoir d'interruption. En ce sens les failles actuelles qui concernent la situation du curateur ou conservateur, plaque tournante entre les personnes concernées et les différentes utilisations pour la recherche, doivent être comblées.

Telle est la portée des propositions qui suivent ; elles concernent la mise en place d'un régime approprié pour une utilisation pour la recherche au sens assez large du terme, recherche médicale diagnostique et thérapeutique, recherche de santé publique, génétique des populations. Elles ne traitent pas, volontairement, des problèmes que pourraient poser les autres utilisations, à des fins civiles ou pénales ou pour l'emploi et les assurances. L'urgence invite à mettre au point un régime propre à une utilisation dans le cadre des sciences de la vie et de la santé, qui soit défini de manière à être rendu définitivement inaccessible à d'autres finalités.

2) La fonction de curateur ou de conservateur

Ce régime rénové doit en premier lieu définir le contenu de la fonction de conservateur ou curateur et les obligations qui y sont attachées. Ceci vaut que l'opérateur soit public ou privé, cette activité étant dans tous les cas soumise à autorisation et à cahier des charges.

Trois séries d'obligations doivent nécessairement y figurer.

- L'activité de conservation ne s'assimile pas à une acquisition ou à une propriété des éléments collectés et des données d'information qui en résultent. Un service nouveau se met en place qui doit répondre à des exigences rigoureuse de qualité, de sécurité et de suivi. La banque doit après autorisation être supervisée dans son fonctionnement.
- Le curateur est au centre d'un réseau de droits et d'obligations qui doivent être gérés. Vers l'amont, droits des personnes et consentements, droit du chercheur déposant, archivage, devenir prévu pour les collections ; vers l'aval, conditions d'accès des utilisateurs au matériel et à l'information déposés, protection contre les tentatives

d'utilisation interdites. Ceci implique que fonctionne dans la banque ou auprès d'elle un mécanisme de médiation indépendant, présentant des garanties suffisantes pour arbitrer entre préoccupations opposées.

- Enfin le cahier des charges doit traiter du mode de rémunération pour les frais liés à l'activité de conservation, qui vient s'interposer dans une chaîne d'évènements fondée au départ sur un don non rémunéré de la personne ;

3) Les droits des personnes dont proviennent les éléments biologiques collectés

La personne qui est à l'origine du prélèvement a des droits qui ne s'assimilent pas, à une forme de propriété sur les éléments déposés ou à un droit de disposer de ces éléments, des données d'information qui en proviennent ou des retombées des recherches issues de ces éléments et données.

Elle consent à la collecte et aux opérations qui s'ensuivent ; il y a lieu d'adapter la notion de consentement, de définir les garanties qui s'attachent à la mise en banque, de s'interroger sur la protection qui doit être assurée contre un usage abusif des éléments et informations collectés et sur l'éventualité d'un retour des bienfaits de la recherche sur la personne qui l'a rendue possible par son consentement.

L'apparition des banques conduit à un renforcement des exigences liées au consentement de la personne. Le moment du dépôt en banque devient crucial, et c'est à cette occasion que doivent être proposés une information et un consentement qui permette vraiment à la personne d'assimiler la complexité de la situation. C'est à ce propos que doivent être mises en place des formules qui permettent de garantir un consentement informé pour le compte d'un enfant, d'un incapable ou de protéger les intérêts d'une personne disparue. Il y a là des impératifs dont il appartiendra à l'autorité régulatrice du système de mettre au point le contenu concret.

A partir de là, il faut gérer les difficultés tenant à la pérennité des banques et à l'usage réitéré ou renouvelé de leur contenu. Il peut sembler à première vue que le meilleur moyen de surmonter de telles difficultés serait de mettre en avant, d'une part le droit de la personne à se retirer d'une recherche, et d'autre part le droit d'accès et de retrait en matière de protection informatique. Envisagé sous cet angle, le consentement de l'intéressé devrait être renouvelé à chaque inflexion du projet initial.

Mais c'est alors que les difficultés réapparaissent. En effet, la réitération de cette procédure d'agrément suppose que les données identifiantes de la personne concernée soient préservées quelque part dans des archives. Or, l'impératif de sécurité requiert précisément la suppression des possibilités d'identifier les sujets consentants. Le même dilemme apparaît si l'on

envisage que la personne revendique un accès prioritaire ou privilégié aux bienfaits d'une recherche.

Or il est certain que le respect de garanties de sécurité et d'anonymat est la cheville ouvrière de la confiance du public et d'un bon fonctionnement des banques. Il appelle d'ailleurs des exigences particulières, sur lesquelles le CCNE insiste en matière d'investissement technique et de formation des personnes appelées à traiter des échantillons et données ; c'est sur elles que reposent la réalité des garanties légales qui interdisent par exemple que toute personne fasse l'objet de discrimination à raison de ses caractéristiques génétiques.

Par conséquent, on peut soutenir qu'une formule de substitution, confiée à l'instance de médiation dont la création a été suggérée, permettrait de ne rechercher la personne que dans les cas justifiés ; toute personne pourrait cependant s'adresser à tout moment à cette instance pour savoir ce qu'il est advenu du matériau et des échantillons la concernant. Ce recours serait indiqué dans une formule de consentement plus large, l'option étant alors donnée à l'intéressé de contribuer soit à la recherche dans un certain domaine, soit à la recherche médicale en général, soit à toute formulation qui lui permettrait d'exprimer les limites qui fondent son acceptation.

Le CCNE relève que derrière ce choix se profile une question de principe sur laquelle il invite à réfléchir. Ces aménagements à la notion de consentement individuel reposent sur l'idée que la masse des informations et les données qui en découlent n'ont en réalité pris de la valeur pour tous ceux qui participent que parce qu'elles sont rassemblées et comparées entre de nombreuses personnes. Elles constituent progressivement un bien qui se détache de la personne qui a fourni un élément de son corps et qui ne vaut que par l'usage commun que le progrès a rendu possible.

4) L'usage pour un bien commun

Il y a lieu de réfléchir sur la notion de solidarité et sur les responsabilités qui pourraient incomber à la collectivité nationale face à la constitution de grandes banques ou de réseaux qui se constitueraient à l'échelle d'une population entière.

Une évolution se dessine, à partir d'initiatives spectaculaires, pour recueillir à des fins de santé publique des éléments et données, notamment génétiques à une grande échelle dans des conditions qui permettent de les rapprocher d'informations permettant de les interpréter. Ceci peut susciter beaucoup de réticences, lorsque des données aussi précieuses par leur exhaustivité font l'objet d'un contrat d'utilisation exclusive par une société privée, qui est à même d'en tirer profit. Mais on peut aussi soutenir que cette captation au bénéfice d'intérêts privés n'est pas le corollaire nécessaire de l'opération ; une société moderne, qui aura su faire en temps utile le considérable effort d'investissement qu'implique cette collecte et qui aurait pour ce faire l'accord de sa population, aurait acquis en termes de recherche thérapeutique et de santé publique une avance. Ce n'est pas par hasard si

un projet de grande ampleur se met en route en Grande Bretagne. C'est pourquoi il paraît utile que soient étudiées sérieusement, par une instance publique qui se verrait officiellement confier cette mission, les finalités qui sous-tendent ces regroupements de données et qu'une large consultation soit engagée auprès de la population française pour connaître son sentiment. Ce serait une manière pour elle de prendre conscience que le contenu des banques est une richesse à mettre en commun si l'on entend vraiment progresser. Une meilleure compréhension de cet enjeu faciliterait la réponse à donner aux réactions et revendications éventuelles de toutes les personnes concernées.

5) La position des chercheurs

Si en effet la collecte, le traitement le stockage et l'utilisation du contenu des banques donnent des résultats intéressants, il en résulte de nouvelles relations entre les membres de la communauté scientifique, entre eux et leurs financeurs. La personne, qui a pu, à l'origine, rendre possible toute la chaîne des opérations, peut ne pas rester sans réaction face à la nouvelle donne. Le public peut être influencé par le fait qu'il n'y a pas de réponse claire aux questions qu'il est susceptible de se poser.

L'apparition de l'intermédiaire « banque » sert de révélateur à des questions qui en réalité ne sont pas neuves. Mais comme le statut juridique et le mode de financement de cette activité de curateur ne sont pas réglés et doivent l'être, certaines solutions empiriques et des compromis entre préoccupations opposées sont obsolètes.

Il en est ainsi des relations entre chercheurs et des relations financières dans lesquelles s'insère l'activité de collection.

Les relations entre chercheurs et entre eux-mêmes et les banques devront être structurées et en quelque sorte contractualisées. Il existe deux écoles de pensée pour traiter de ces problèmes, l'une privilégie l'inventeur ou l'initiateur de la collection mise en banque, qui conserve longtemps un droit de suite sur son utilisation ; l'autre met en oeuvre la notion d'un accès libre ou en tout cas largement ouvert aux banques d'ADN. Plus exactement, il s'agit d'un accès dit libre parce qu'il est non discriminatoire, mais ceci n'implique pas que le service rendu soit gratuit. Plus on évoluera vers de très grandes banques constituées en vue d'un usage commun destiné à une population, plus il deviendra nécessaire d'organiser un large accès, et moins il sera concevable que de précieuses collections d'ADN soient réservées aux projets de recherche de telle ou telle personne ou de l'entreprise qui l'aura financée. Il est donc indispensable qu'en liaison avec la communauté des chercheurs, les pouvoirs publics interviennent pour définir les modèles de collaboration et leur impact sur les droits de propriété intellectuelle.

6) Les relations financières

Cette intervention s'impose d'autant plus, qu'il y a lieu, dans un cahier des charges qui s'imposerait aussi bien aux initiatives privées qu'aux initiatives publiques, de dire ce qu'il en est du remboursement des frais engagés du fait de la mise en banque.

Au départ il est un principe sur lequel le CCNE invite à rester ferme : les échantillons collectés ainsi que les données qui en résultent y compris génétiques sont hors du champ du commerce. Il n'est pas nécessaire de revenir ici sur les raisons fondamentales protectrices de l'individu qui font de ce principe une cheville ouvrière de notre droit ; rien dans l'évolution technique née des banques ne vient justifier une atténuation. Le contenu de la banque provient donc d'un don consenti par les personnes intéressées. Il ne peut d'un moment à l'autre devenir propriété du chercheur ou du curateur. Ceux-ci l'ont en charge et ont le devoir de bien l'utiliser. Mais il arrive un moment en bout de chaîne où la création et l'inventivité peuvent en cas de succès conduire à la valorisation des résultats de la recherche par un brevet concernant par exemple un test ou une utilisation thérapeutique. Il est indispensable de traiter la situation sui generis de la rémunération du service de collecte et conservation.

Il faut sûrement pour cela faire intervenir le législateur. Nous ne sommes pas dans le champ de la libre entreprise, en raison de l'origine du matériel biologique en cause ; il convient de retenir une procédure pour évaluer le coût du service ; il est parfaitement possible d'imaginer que les compromis entre points de vue incitent à imaginer des compensations. Ainsi si une banque d'ADN est constituée par une entreprise privée pour des recherches propres, peut-elle en réserver l'accès, ou n'y a-t-il pas lieu d'instituer une forme de dépôt légal d'une partie du matériel ou des informations au profit d'une recherche ouverte ; quelle est sa place par rapport au statut des banques que le CCNE préconise par ailleurs ? La réponse est sûrement qu'elle est régie par ce statut ; les modèles d'organisation proposés doivent envisager cette situation.

La réponse à ces questions implique une réflexion sur les parts respectives du secteur privé et du secteur public dans l'évolution des collections. La comparaison avec l'étranger montre qu'il existe en fait un consensus pour encadrer ces activités, qu'elles soient publiques ou privées et l'instrument traditionnel en France d'un cahier des charges, qui les concerne toutes mais peut être rédigé en considération des divers statuts juridiques des opérateurs, est approprié.

Ce n'est qu'au vu d'une telle clarification que l'on peut aborder une discussion encore à peine ébauchée qui concerne le partage des bienfaits résultant d'une recherche avec les personnes qui y ont participé. Elle tente d'anticiper sur les réactions du public à la reconnaissance d'une valeur nouvelles aux collections.

7) Le partage des bienfaits

Trois types de manifestations pourraient se dessiner ou prendre de l'ampleur. L'une, courante dans le domaine des maladies rares ou monogéniques, voudrait qu'un résultat positif puisse en priorité être testé ou rendu disponible pour les participants. Une seconde plus radicale consisterait à revendiquer pour la personne contributrice une part des droits d'auteur ou des « royalties » du brevet. Une deuxième reviendrait à s'opposer à une collecte dont la fin suspectée serait l'enrichissement des chercheurs ou plus vraisemblablement des grandes sociétés.

Le CCNE recourt volontairement, pour couvrir cette question, au terme « partage des avantages ou des bienfaits » plutôt que « partage de bénéfices ». Ceci le conduit à admettre que la première revendication peut pour certains cas précis donner lieu à un accord entre promoteur de la recherche et certains groupes très spécialement concernés par une recherche thérapeutique particulière. Mais il s'agit d'hypothèses exceptionnelles qui ne devraient pas se généraliser. A l'inverse, il estime qu'il faut résister à toute évolution qui préconiserait un retour vers la personne de retombées financières de la propriété intellectuelle ou industrielle. Ce mouvement vers une appropriation individuelle du matériel biologique et des données, qui serait un recul sur les garanties apportées par les règles d'indisponibilité et de non commercialisation des éléments du corps humain, serait en contradiction avec l'usage commun qui donne aux collections leur véritable valeur. Le moment est bien plutôt celui d'une solidarité à construire ; s'il doit y avoir partage, des instruments existent tels que le droit d'accès, le dépôt légal ou un prélèvement financier sur les profits destinés à financer des tâches d'intérêt général. Quoi qu'il en soit, et ceci ramène à la question des grandes banques nationales, il faut évoquer ces questions en temps utile et ne pas se laisser prendre au dépourvu par des mouvements d'opinion très préjudiciables à la recherche. D'où l'intérêt de consulter ouvertement le public sur ces questions de principes, à propos notamment de l'éventualité de la constitution d'une grande banque.

8) Une responsabilité pour les pouvoirs publics

Si l'analyse du CCNE est acceptée, la situation actuelle appellerait une nouvelle étape du passage de l'éthique au droit. Elle implique une remise en ordre et une clarification du cadre juridique, dans lequel apparaîtraient clairement les obligations en chaîne liées à la collecte, au traitement au stockage et à l'utilisation du matériel biologique et des données y compris génétiques en résultant. Ceci revient à mettre en place un statut pour les bibliothèques ou biobanques qui doit être explicite, sans que cela signifie l'existence d'un modèle unique.

La supervision du système doit être sous la responsabilité d'une autorité régulatrice. Elle a la fonction assez classique de veiller au respect des obligations encadrant l'activité des banques tant publiques que privées. Mais elle aurait aussi pour rôle de travailler sur les conditions concrètes de

rédaction des consentements, de définition des techniques de sécurité et de formation et sur l'analyse des bases d'évaluation du coût du service de conservation. Il lui appartiendrait enfin de prendre en charge consultations et débat sur l'usage commun de ces nouveaux outils de connaissance et notamment sur l'utilité ou les objections qu'appellent la constitution d'une ressource nationale ou d'un réseau coordonné qui aboutit au même résultat. Ce serait une manière d'impliquer tous les corps intermédiaires qui s'intéressent au don de matériel biologique, et en particulier les associations de malades qui ont traditionnellement manifesté un intérêt soutenu pour la recherche génétique. Elle devrait enfin traduire dans un guide de bonnes pratiques les conséquences pour les chercheurs de ce système de droits et d'obligations, ce qui les aiderait dans leurs discussions avec la communauté internationale des chercheurs.

Quoi qu'il en soit le maître mot de cette réorganisation et de la politique à mener dans ce domaine est la transparence. Plus tôt le citoyen sera mis en mesure de comprendre les enjeux des développements techniques en cause, mieux il continuera de collaborer de bon gré à leur développement dans le respect des exigences éthiques.

Rapport

La société Généthon a consulté le CCNE le 8 février 2000 à propos d'un projet de mise en ligne du catalogue des prélèvements biologiques déposés à la banque du Généthon et d'un projet de charte régissant les rapports entre la banque et les personnes (contributeurs, utilisateurs) recourant à ses services. Cette saisine privée s'intègre dans un mouvement général d'interrogation sur les problèmes éthiques majeurs que posent les activités de collection et de traitement des échantillons biologiques d'origine humaine et des données d'information en résultant, plus particulièrement du fait du développement de la recherche génétique.

Le CCNE a souhaité contribuer pleinement à cette préoccupation internationale en étendant sa saisine au problème général des collections et des biobanques. Ces activités ne sont pourtant pas nouvelles ; depuis longtemps se développe à partir des prélèvements de toute nature effectués à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou à des fins de recherche un travail de conservation et de classement qui donne sa valeur à la collection. Ces activités sont fort hétérogènes, rassemblant l'ADN et la source de l'ADN, des tissus, des biopsies, des gamètes, des organes, des fluides, (sang, sang de cordon) des lignées de cellules souches, des embryons, des fœtus même ; si aujourd'hui l'accent est mis sur les collections qui ont d'emblée une visée scientifique, comme celle du Généthon, il existe aussi des collections d'organes et de tissus dans les laboratoires de pathologie, de gigantesques collections archivées de l'Etablissement français du sang dont la finalité est la traçabilité, enfin des collections de prélèvements à partir de larges populations pour une finalité épidémiologique.

Poser, au nom de l'éthique, les mêmes questions à propos d'une collection de cellules destinée à identifier un nouveau gène et à propos d'une collection d'échantillons sanguins systématiquement conservés après un don du sang sans autre préoccupation que l'archivage, peut a priori paraître simpliste. Mais en vérité le sens de ces collections, quelle que soit leur taille et leur finalité, est aujourd'hui porté par une forme de révolution.

L'activité de collection « traditionnelle »

La collection d'échantillons et de données s'est faite de tous temps, et se fait encore comme une composante normale et courante de la pratique médicale. Elle s'effectue sous la responsabilité active des praticiens et des chercheurs intéressés, le plus souvent avec l'accord exprès ou tacite des patients qui se trouvaient à l'origine de ce qui n'était qu'un acte médical banal. Le financement se trouve intégré à l'acte et pris en charge par l'assurance maladie. Les données d'information sont traitées ou communiquées à d'autres équipes dans le cadre des relations de confiance, avec l'adhésion ou l'ignorance des malades et de leur proches concernés par les progrès attendus dans telle ou telle maladie. Ces opérations peuvent aussi être menées dans le cadre d'un contrat de recherche en bonne et due forme, sans poser un problème particulier.

Les nouvelles formes de collections, dans le temps et dans l'espace

Une révolution se dessine dès lors que ce ne sont plus les mêmes maladies ni les mêmes recherches qui dominent le paysage. C'est la génétique qui joue dans cette évolution un rôle moteur, à la suite du séquençage du génome humain et des développements technologiques qu'il a induits. Toute collection d'éléments issus du corps humain, même archivée depuis longtemps, pourrait être intéressante car elle représente une source potentielle d'ADN. On passe, dans le recours aux collections, d'une médecine diagnostique symptomatique à une médecine prévisionnelle asymptomatique. L'intérêt concentré autour de quelques maladies très ciblées et de groupes de patients bien identifiés s'élargit. La collection devient un outil privilégié d'une médecine prédictive, collective dépendant toujours davantage pour ses financements de l'industrie du médicament. L'importance des collections pour la recherche est reconnue ; elles prennent de la valeur. On découvre les exigences de la maintenance ; le recours à l'informatique ouvre tout un champ technique nouveau, auquel il faut se former. Les échanges d'information comme la collaboration internationale deviennent des enjeux majeurs. Le cercle des personnes concernées s'élargit bien au-delà de celui de la maladie qui avait suscité le prélèvement, tandis que ces relations se prolongent dans le temps.

Il faut insister particulièrement sur le changement d'échelle qu'induit la révolution technologique, ouvrant la perspective d'analyser de vastes ensembles de données à l'aide de techniques de plus en plus performantes. Il est désormais devenu concevable d'entreprendre des analyses génétiques sur de vastes populations. Non seulement les conséquences scientifiques de ce changement sont considérables, mais l'irruption du secteur privé tant dans les moyens mis en oeuvre que dans la collecte, le traitement des échantillons et données est devenue un facteur très important de l'évolution. Le développement de la pharmacogénétique en particulier met en évidence l'intérêt d'analyses portant sur un très grand nombre d'échantillons ; les technologies actuelles, en plein essor, permettent d'établir des profils de réaction aux médicaments, et donc d'envisager leur adaptation aux caractéristiques génétiques des patients, dans toute leur diversité. Ici encore, la recherche sur ces caractéristiques implique l'analyse de collections très larges, beaucoup plus importantes que celles constituées jusqu'à présent, nourries d'informations sur la santé des personnes qui ont contribué à les constituer.

Une étude récente* avance quelques évaluations recueillies à l'étranger, ou en France. Elles donnent une idée de la place prise par les collections. Plus de 280 millions d'échantillons seraient ainsi stockés aux Etats-Unis, où l'on constate que des centaines de laboratoires travaillent sur l'ADN humain et plus de cent entreprises se développent autour de l'utilisation de ce matériel humain. En France, le Génomus de l'Evry avait déjà recueilli en 2001 plus de 46 000 échantillons ; des quantités supérieures sont en dépôt dans les quelques trente sites dépendant de l'INSERM et de l'Assistance Publique-

* S. de Montgolfier, thèse non encore publiée

Hôpitaux de Paris. Un travail de grande ampleur dans le cadre du projet européen EUROGENBANK devrait prochainement permettre une vue plus précise de ces développements, tels qu'ils ont pu être étudiés dans 147 structures de 6 pays. On trouvera en annexe quelques chiffres sur les initiatives les plus notables prises à l'étranger.

Le CCNE constate là une évolution irréversible, signe d'un changement de paradigme de la médecine et de la recherche médicale. Le temps est venu des grandes collections et des grands recensements de données issues des éléments du corps humain. Ces collections ont pris une valeur qui n'avait pas été envisagée à l'origine. Le secteur se trouve entraîné dans une dynamique dont les praticiens ou chercheurs n'ont pas le contrôle et où personne n'exerce clairement la responsabilité d'orienter l'évolution. Cette situation suscite inquiétudes et réticences, qui s'expriment à plusieurs niveaux :

- Au niveau individuel d'abord ; en effet, une personne acceptant avec enthousiasme d'être prélevée afin de faciliter une étude d'intérêt médical pourrait repousser avec indignation l'utilisation de cet échantillon pour toute autre étude qu'elle considérerait en contradiction avec des valeurs auxquelles elle est attachée ; par exemple des études concernant les déterminants génétiques, les comportements sexuels, les relations entre certaines données psychométriques des marqueurs génétiques dans un contexte de stratification ethnique.

- Au niveau commercial, une collection même modeste de matériel biologique rare et phénotypiquement bien identifié finit par être plus un outil de valorisation que de recherche vraie lorsque le projet initial n'est pas clairement identifié, avec le risque d'un transfert ou d'une vente sur le marché national ou international aux dépens d'une recherche authentique.

Au niveau idéologique ensuite le risque existe de constituer une banque à partir d'analyses de comportement plutôt que de données biologiques. Cette conception réductrice qui viserait à identifier ou expliquer un comportement par les gènes pose des problèmes éthiques majeurs.

- Au niveau national, dès qu'une banque arrive à une certaine puissance, le risque n'est pas nul de l'utilisation de nature répressive ou discriminatoire. La loi doit être consciente des dérives toujours possibles, même avec les meilleures intentions du monde. Non seulement l'étanchéité doit être totale, mais elle ne doit pas pouvoir être rompue à l'occasion d'un changement de régime politique par exemple.

- Sur le plan international enfin, l'utilisation de données génétiques d'un peuple, d'un pays pourrait apparaître comme un pillage avec un retour modeste ou nul pour ce pays. Ces collections peuvent, en effet, apparaître au départ comme une monnaie d'échange économique et ce qui est éthiquement difficilement acceptable au plan individuel le serait encore plus au plan collectif.

Comme toujours il appartient à la réflexion éthique de se frayer un chemin entre le nécessaire progrès technique et le respect des personnes.

Si, comme le pense le CCNE, il n'y a pas de raison de se montrer frileux face à de nouveaux développements de la connaissance de l'être humain et du progrès médical, encore convient-il donc d'identifier les tensions qu'ils suscitent.

II - Une première source de tensions est liée à l'inadaptation du cadre dans lequel ces activités sont appelées à se développer.

Même si l'analyse jointe en annexe des différents régimes juridiques qui se superposent à propos de la constitution et de la conservation des collections montre qu'elles sont déjà largement soumises à contrôle, il convient de réfléchir à un cadre entièrement rénové. (cf annexe).

La rénovation du cadre répond à trois objectifs.

1.- Unification des différents statuts concernant le matériel biologique et le traitement informatique

En premier lieu, il convient de l'unifier en une approche cohérente qui recouvre à la fois le statut des éléments physiques collectés et les règles concernant le stockage et le traitement informatisé des données. Il faut réinsérer la connaissance génétique dans cet ensemble et non pas lui faire un sort particulier ; nul ne sait par avance quand une recherche devra aborder des caractéristiques génétiques. A l'heure actuelle, les règles protectrices se fondent sur des principes différents : indisponibilité et non-commercialisation des éléments du corps humain tant qu'il est question d'éléments physiques, qui sont donc déposés dans les collections à la suite d'un don ; protection de données personnelles sensibles par le droit d'accès et de retrait quant il s'agit de fichiers d'information ; enfin régime sévère concernant l'examen de caractéristiques génétiques qui n'est possible que pour des utilisations autorisées.

2.- Définition d'un statut de curateur, de « bibliothécaire » ou conservateur

En second lieu, il est nécessaire de définir, dans la chaîne des opérations qui va du prélèvement à la découverte et à son éventuelle valorisation, le statut de celui qui assume la garde de la collection. De ce fait naît une obligation d'archivage, de fiabilité, de sécurité sanitaire, de suivi et d'utilisation rationnelle de collections qui ont pris une valeur insoupçonnée à l'origine, ainsi que se crée une fonction autonome dont il faut préciser le contenu.

Le CCNE a été conduit à évoquer à ce propos un débat sémantique très révélateur. Pour désigner ce nouvel opérateur, référence est faite couramment aux « biobanques ». L'origine du mot est innocente. Dès que l'on a collecté le sang, on a parlé de « banque du sang » pour désigner la conservation, sans que ne soient précisées les conditions économiques dans lesquels s'effectuait cette activité ; le terme était employé alors même que la collecte était fondée sur le don. Il en est de même pour les banques de gamètes.

Le terme de biobanque aujourd'hui semble évoquer le dépôt d'un bien approprié, ayant une valeur marchande. Il peut apparaître comme privilégiant à l'excès la valorisation de l'échantillon ou de la donnée d'information. Il occulte l'origine humaine des prélèvements et les problèmes éthiques qui en résultent. Il est tentant alors de préférer le terme de « biothèque » qui met en valeur la notion d'archivage. La conservation d'ouvrages et de documents est apparue d'intérêt commun et a donné lieu à la constitution de bibliothèques publiques alimentées par le dépôt des ouvrages. Mais même si le concept appliqué aux collections paraît rassurant, il ne résout pas pour autant les questions de financement et ne dispense pas de s'interroger sur la destination de la conservation.

On peut cependant s'appuyer sur une définition, qui détermine le champ que le CCNE entend donner au présent avis, définition qui sert de base à la thèse citée plus haut.

« 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 matériel biologique sont associés des fichiers, éventuellement informatisés, comportant des 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 buts cliniques, des projets de recherche ou des activités judiciaires ». Il faut désormais y ajouter les prélèvements embryonnaires destinés à créer des banques de cellules souches.

Il faut donc définir les obligations et droits de ce banquier, bibliothécaire ou curateur car le choix d'une désignation doit refléter les solutions choisies pour résoudre les difficultés juridiques ou éthiques.

Le CCNE exclut du champ de ses propositions les biothèques constituées à des fins judiciaires et se limitera dans le présent avis au domaine scientifique et médical qui lui est lié.

3.- La finalité des utilisations

La troisième raison de donner un statut nouveau aux collections est de légitimer leur utilisation à des fins médicales ou de santé publique, de recherche, d'épidémiologie et de génétique des populations, en distinguant bien cette finalité scientifique et en assurant une étanchéité satisfaisante entre ces activités et d'autres types d'utilisations, fondées notamment sur les connaissances génétiques.

Ces dernières soulèvent en effet des problèmes éthiques. Ou bien elles sont dénoncées en raison des risques de discrimination négative qu'elles entraînent, et sont de ce fait interdites par la loi ou soumises à moratoire comme il en est de la référence aux données génétiques pour l'emploi ou pour les assurances. Ou bien elles sont légitimées par la loi à des fins policières ou judiciaires, mais elles recherchent alors l'identification des personnes. L'utilisation harmonieuse des collections pour la recherche et les

progrès que l'on peut en attendre seront d'autant plus certains que sera garantie leur autonomie scientifique sans recoupement possible avec d'autres utilisations.

Ceci ne veut pas dire que même dans un tel cadre propre aux sciences de la vie et à la santé il ne subsiste pas des interrogations sur l'organisation même de cette autonomie, auxquelles il convient d'apporter une réponse.

III - Le statut de conservateur ou curateur.

Le point de départ d'une réflexion consisterait à donner un contenu légal et un statut à la fonction de conservateur ou curateur des grandes collections.

On trouve déjà une analyse de cette fonction dans les chartes et contrats élaborés par les premiers initiateurs, tels que la société Généthon elle-même, dans la description du rôle des Centres de ressources biologiques ou dans les indications figurant dans les récents programmes du 6^{ème} PCRD de l'Union européenne.

Mais en donnant consistance légale à ce statut, il devient clair pour tous qu'il ne s'agit pas d'une activité comme les autres, qu'elle n'est pas régie par la liberté d'entreprendre, mais qu'elle est, comme toute la chaîne des opérations conduisant à la collecte ou à l'utilisation d'éléments issus du corps humain, une activité réglementée. Elle ne s'assimile pas à une acquisition ou à une propriété des éléments collectés et des données d'information qui en découlent. Un service nouveau est mis en place, dont il s'agit de décrire le cadre.

Il en est ainsi à cause des exigences de qualité, de sécurité et de suivi qui doivent être respectées et qui fournissent les bases d'un système de labellisation. N'importe qui ne peut pas assumer la responsabilité de cette fiabilité. La banque doit donc être déclarée, éventuellement sujette à autorisation, en tout état de cause supervisée dans son fonctionnement.

Le curateur est au centre d'un réseau de droits et obligations qui doivent être gérés. Vers l'amont, droit des déposants, consentements, questions d'archivage, devenir des collections, afin d'éviter autant les échanges incontrôlés que les pertes patrimoniales irréversibles ; vers l'aval, conditions d'accès des chercheurs ou des utilisateurs industriels aux matériaux déposés, protection contre des tentatives d'utilisation interdites ou abusives.

Cette fonction doit faire une place à un mécanisme de médiation ou de conciliation en raison des difficultés qui peuvent apparaître, garantissant tout autant les intérêts des personnes que les intérêts des chercheurs. La fonction du curateur peut être personnalisée ou institutionnalisée. L'important est que la collecte elle-même, son traitement, son stockage

(sécurité, destruction) et son utilisation soient bien reliés par une chaîne unique.

Le mode de remboursement des frais doit être prévu, ce qui est aisé à organiser si la banque est publique. Mais, si elle est confiée à des opérateurs privés, associatifs ou autres, ou si elle se constitue comme une conséquence d'une activité de recherche industrielle, il s'agit de décider dans quel cas ce financement est nécessaire et en toute hypothèse de le soumettre à un cahier des charges.

En tant que telle, l'activité du curateur ou sa fonction s'inscrivent, au nom de la propriété intellectuelle ou industrielle, dans le débat sur la valorisation d'activités ayant pour point de départ le don conscient ou présumé à l'occasion du dépôt d'éléments du corps humain. Elle n'y apporte aucun élément fondamental nouveau, mais en s'interposant dans la succession des opérations, elle ne doit pas conduire à l'esquiver. Au contraire, la définition d'un statut pour le curateur conduit à préciser comment ce service s'inscrit dans cette chaîne et quelle est sa part dans les échanges financiers qu'implique la valorisation.

Les éléments d'un cadre nouveau doivent être définis de telle manière qu'ils soient compris et appliqués par tous les acteurs d'une démarche complexe : la personne qui est à l'origine du prélèvement, éventuellement un groupe ou une communauté concernée, les pouvoirs publics incarnant l'idée d'un patrimoine à mettre en commun, la communauté des chercheurs, les pouvoirs publics encore, mais cette fois en tant que régulateurs du système mis en place. Si la définition d'un statut pour la banque est le point de départ d'une réponse aux inquiétudes, elle n'est pas selon le CCNE le problème le plus difficile.

IV - Le consentement des personnes.

Du point de vue des personnes, l'analyse du CCNE met en effet en évidence du fait de la constitution des grandes banques plusieurs sujets de tension. Ils concernent l'évolution de la notion de consentement informé, son adaptation à la pérennité des banques et à un usage réitéré de leur contenu, sa contradiction possible entre les préoccupations de sécurité et de protection et un usage abusif des éléments collectés et, enfin, la conception que les personnes peuvent avoir de leurs droits sur ces éléments.

Pour être utilisés de façon optimale, en effet, les échantillons biologiques doivent pouvoir être associés à des données médicales et, le cas échéant, généalogiques plus ou moins complètes, concernant les donneurs et leur famille. L'intérêt scientifique et médical de telles collections associées aux données médicales ainsi qu'aux données génétiques tirées des études entreprises ne doit pas occulter l'extrême sensibilité d'un tel matériel au regard de principes éthiques importants, respect de la vie privée, autonomie et dignité des personnes. Les renseignements d'ordre médical ou génétique associés aux échantillons de matériel biologique d'un donneur, plongent

dans l'intimité organique des personnes et concernent leur lignage familial, ascendants et descendants. Parfois peut se poser ici le problème des discordances entre les liens de parenté biologique et ceux de l'état civil. C'est dire combien sont essentielles toutes les précautions prises pour respecter l'intimité et la volonté des personnes.

1. La forme traditionnelle du consentement

La question de l'information et du consentement semblerait à première vue simple ; la reconnaissance de ces droits recueille un large assentiment. Cette garantie de procédure met d'accord tant les tenants de l'indisponibilité du corps humain que ceux qui revendiqueraient pour la personne un droit de propriété sur ces éléments ; cette exigence se retrouve dans de nombreux travaux nationaux ou internationaux. Dès 1991, le CCNE avait ainsi précisé la question : les personnes chez qui sont prélevés des échantillons à des fins d'études génétiques doivent avoir manifesté leur consentement libre, exprès et éclairé. Mais donner un consentement est loin de constituer une précaution éthique absolue ; quelques études peuvent être éthiquement ambiguës (par exemple, recherche d'un gène comportemental touchant la vie sexuelle etc). L'information indispensable à un tel consentement qui sera fournie par les instigateurs de la recherche doit donc comprendre :

- la description du but de la recherche, rappelant l'état des connaissances,
- la présentation du cadre dans lequel cette recherche doit se dérouler : équipes médicales et non médicales, éventuelle intervention d'acteurs du monde industriel ;
- la description des conséquences envisageables de la recherche sur le plan du diagnostic, de la prévention, de la thérapie, en précisant ce que pourraient être les conséquences pour les personnes participant à l'étude ;
- l'utilisation des données acquises, publications, brevets, accords de recherche et développements envisagés ;
- le devenir des échantillons à la cessation de la recherche menée par les initiateurs du programme. Dans le cas où une recherche à finalité scientifique différente serait envisagée à partir des mêmes éléments, un nouveau consentement devrait être obtenu dans les mêmes conditions que précédemment.

On ne saurait être plus précis et il est intéressant que cette analyse méticuleuse des points à faire figurer dans l'information figure dans les travaux internationaux les plus récents (cf Unesco, Conseil de l'Europe, rapport établi en Israël). Une première précision s'impose à l'évidence : puisqu'il y a mise en banque, cette information doit être apportée non seulement lors du lancement du premier programme de recherche, mais lors du dépôt de la collection. Elle doit porter précisément sur le fait qu'il y aura stockage, indiquer le lieu de cette opération et la personne ou la structure qui deviennent responsables de la garde des éléments et informations ; des indications doivent également être données sur la durée de conservation envisagée.

2.- Une forme nouvelle de contradiction surgit entre anonymisation, consentement et droit de retour

Les règles régissant la réunion et l'utilisation de telles collections doivent en effet respecter deux principes, parfois contradictoires. L'un est celui de leur usage optimal pour l'intérêt collectif, notamment à des fins scientifiques, médicales et de santé publique ; l'autre est d'éviter pour autant de parvenir à une assimilation de telles collections à un bien public qui serait en quelque sorte socialisé, nationalisé, ou, à l'inverse, totalement marchandisé. En d'autres termes, les donateurs doivent être informés, pour l'essentiel, du type d'études qui sera mené grâce à leurs dons, et du cadre dans lequel ces études pourront s'effectuer.

Une réflexion éthique qui se satisferait de cette obligation formelle sans s'intéresser à sa mise en œuvre pratique serait bien fragile. En effet la personne donneuse de cellules, d'organes, d'échantillons ne peut pas être informée réellement de la totalité de l'avenir de ce prélèvement, parce que personne ne le connaît et parce que la collection n'a de sens que dans la durée. De plus, on ne sait pas par avance quand la recherche souhaitera analyser les caractéristiques génétiques. A un moment donné, inconnu, elle peut mettre en jeu les intérêts de tiers, la descendance, la fratrie ou un groupe partageant une caractéristique génétique commune.

Il est certain que la perspective de voir se prolonger dans le temps la conservation des éléments rend bien aléatoire la solution qui consiste à renouveler le consentement à chaque nouvelle utilisation. La responsabilité du promoteur initial se dilue, et même si on peut faire une distinction utile entre les recherches menées sur les maladies monogéniques et les autres, il sera parfois difficile de retrouver les personnes appelées à renouveler ou non leur accord.

Il semble donc concevable de simplifier l'exigence du consentement.

En premier lieu, il doit jouer pleinement au moment du dépôt en banque de l'échantillon et des données d'information qui y sont associées. C'est à ce moment là qu'est donnée une information très complète sur l'utilisation prévue, sa durée prévisible, ses débouchés possibles, les autres personnes en cause.

En second lieu, on peut admettre, mais avec l'accord de l'intéressé, que des données individuelles, strictement anonymisées pourront faire l'objet d'utilisations ultérieures à des fins de recherche sans qu'il soit nécessaire de recueillir de nouveaux consentements. Le principe de solidarité vient en ce sens justifier cette dérogation aux règles destinées à protéger l'individu, mais il s'agit d'une vraie solidarité qui regroupe des comportements volontaires.

En revanche pour éviter toute dérive, toute banque devrait mettre en place une instance conseil, que pourrait interroger à tout moment la personne concernée par le dépôt initial, dûment avertie de cette possibilité, qui souhaiterait connaître la destination des éléments et informations collectés. Si l'utilisation des résultats tirés d'une enquête génétique pour

mettre au point un produit ou une technique engendrant un marché ne pose pas en soi de difficulté éthique insurmontable, encore faut-il que, cette possibilité, si tel est le cas, soit spécifiée aux personnes et qu'elles y consentent.

Une autre difficulté, plus sérieuse encore tient à la contradiction qui existe entre le désir de retrouver la personne, pour accéder à des données cliniques utiles, ou pour la faire bénéficier d'un résultat de la recherche, et les nécessités de sa protection. L'évolution technique vient en effet renforcer très fortement l'exigence de confidentialité.

La difficulté ne vient pas des textes, car tout est dit ou est déduit tout naturellement du secret médical qui s'attache à l'acte de prélèvement et des règles gouvernant au regard de la loi du 6 janvier 1978 les données informatiques à caractère sensible. Le problème n'est pas de condamner juridiquement toute discrimination fondée sur les caractéristiques génétiques, car cela est fait par la loi nationale et par des actes internationaux dont le plus récent est la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne. Le problème, ici pratique, est de faire respecter ces garanties, problème qui change de dimension avec les grandes banques.

C'est d'abord une exigence de technologie, car il s'agit d'assurer effectivement l'anonymat des données, et donc de mettre en œuvre des procédés de codage qui sont maintenant bien développés, mais dont la pratique suppose des investissements et une formation. Il s'agit aussi d'un choix à faire. La solution traditionnelle de l'anonymat est en effet mise en cause de deux manières : par les chercheurs et les banquiers d'une part, qui voudraient se réserver, en cas de progrès des connaissances génétiques, la possibilité de retourner aux données cliniques recueillies initialement, ensuite par les groupes de malades ou personnes donatrices qui revendiqueraient volontiers un retour des bienfaits attendus de la recherche. Or il existe une contradiction entre l'ouverture de telles possibilités et la sécurité des données. LE CCNE estime que la satisfaction du second objectif, l'anonymat, est la condition *sine qua non* du développement des grandes collections ; ceci conduit à une certaine modestie pour les perspectives de recours aux informations individuelles identifiables.

Tous les professionnels concernés par les banques doivent être sensibilisés à l'importance de cette notion au cours de leur formation. L'origine humaine du dépôt les oblige à une responsabilité, dont les implications pratiques doivent être détaillées dans les règlements appliqués au fonctionnement quotidien des banques ; ces prescriptions doivent être dès l'origine connues de la personne qui a consenti à la recherche ou au dépôt. Des informations sur ce qui ne sera en aucun cas fait (police, clonage etc..) devront être données.

3.- Le consentement dans des situations de collections à l'échelon national

Une série de problèmes nouveaux naît du fait que la collecte ou la conservation peut intéresser un groupe ou une communauté ; les mesures

préconisées s'agissant des situations individuelles doivent être adaptées. Il émerge une approche collective des droits des personnes faisant l'objet d'une recherche, question qui est au cœur des préoccupations des chercheurs qui s'intéressent à la génétique des populations. Il n'est pas possible de totalement passer sous silence le risque théorique que de très larges collections donnant accès au matériel génétique des personnes, éventuellement à l'échelle d'un pays entier comme cela est envisagé dans un nombre croissant de cas, tombent, à l'occasion d'événements graves nationaux ou internationaux, entre des mains totalement insensibles à toute considération éthique et poursuivant même, le cas échéant, des desseins incompatibles avec le respect de la liberté, de l'autonomie et de la dignité des personnes. Pour autant, il ne serait pas non plus défendable sur le plan éthique de faire peser tant de contraintes sur les conditions dans lesquelles peuvent être menées des études génétiques qu'elles en seraient rendues difficiles, voire impossibles. Une telle attitude nuirait en effet au progrès des connaissances et aux bénéfices que l'on en attend dans le dépistage et l'amélioration du traitement de nombreuses maladies. A l'occasion d'une conférence internationale organisée à Montréal en 2002, il a été avancé et soumis à discussion sur la toile un énoncé de principes sur la conduite éthique de la recherche en génétique humaine concernant des populations : consultation préalable des populations, explications à donner, recrutement organisé de façon à répartir risques et avantages, sécurité et confidentialité des données, respect des normes légales et éthiques en vigueur, partage de l'information, transparence, contribution au bien-être de la population concernée et de l'humanité. Il se dessine ainsi dans la communauté des chercheurs concernés une prise de conscience et un début d'adaptation de leurs pratiques qu'il convient de consolider.

4.- Les situations où le consentement ne peut être obtenu directement

Un problème particulièrement difficile est évoqué dans toutes les études internationales concernant les activités de collection. Les développements actuels multiplient les situations où le consentement au don de matériel biologique ne peut être demandé directement à la personne concernée. Il s'agit par exemple de toutes les situations où la personne est mineure ou incapable de consentir. Traditionnellement, il y a lieu dans ce cas d'interroger une personne responsable ; il peut s'agir des parents ou d'une personne désignée avec toutes garanties pour protéger les intérêts de la personne, et on voit mal quelle autre solution s'appliquerait au cas des biobanques. Mais comment ignorer le fait que l'acte en cause est compliqué, car les intérêts à préserver ne sont pas, comme il en est de la simple intervention médicale, faciles à discerner et à prévoir ? Comment ignorer qu'une collection faite à partir de prélèvements obtenus chez des enfants engage nécessairement une connaissance sur toute une vie future ? La question des collections de cellules souches ouvre sur des problèmes très spécifiques qui feront l'objet d'un avis à part. Par ailleurs, les développements actuels donnent un intérêt scientifique à des collections archivées depuis longtemps et il est difficile d'admettre qu'elles puissent faire l'objet de n'importe quelle recherche sans consentement de qui que ce soit. Dans l'étude de cohortes portant sur de longues périodes ou de groupes, la

coutume est de rechercher une entente avec des personnes porte-paroles et les règles de leur désignation font l'objet de discussions intenses dans les milieux concernés. Ceci est d'autant plus difficile que ces situations particulières se rencontrent souvent dans des cas où de fait la population en cause est particulièrement vulnérable ou mal informée.

Apparaît donc la nécessité de placer les règles de consentement et le recueil des positions des intéressés sous la responsabilité d'instances de médiation, indépendantes des promoteurs des projets de recherche.

5.- Consentement, droits des personnes et usage commun

Les droits de la personne consistent donc à ne pas être obligé de participer, par la mise à disposition d'éléments de son corps ou d'informations notamment portant sur des caractéristiques génétiques, à une collecte pour la recherche ou à une conservation ; ce droit a pour corollaire le droit de retrait tant que l'information n'est pas anonymisée. Ce droit pourrait s'étendre, notamment dans le cas où des maladies monogéniques ont donné lieu à une organisation adaptée, à celui de bénéficier en priorité des retombées scientifiques bénéfiques pour son cas. Mais le CCNE ne pense pas que l'importance nouvellement reconnue à ces éléments ou données doit conduire à aller plus loin dans le sens de l'autonomie des personnes et à reconnaître à la personne une forme de propriété sur les éléments physiques prélevés sur son corps, à un droit de disposer à sa guise de ces éléments, des données qui en proviennent ou des retombées des recherches issues de ces éléments et données. Au contraire, à propos des questions évoquées dans le présent avis, il convient de rappeler qu'elles entrent bien dans le champ du principe d'indisponibilité du corps humain.

Si la question devait se poser de cette manière, il en résulterait inévitablement une pression sur les personnes pour l'acquisition de ces éléments et données, suscitant à la fois le risque de les voir entrer dans un circuit commercial et l'éventuelle revendication des personnes ou groupes à une part des profits attendus de la valorisation. Ce sont les raisons très fortes qui ont conduit notre pays à ne pas reconnaître de tels droits sur les éléments physiques du corps humain et par conséquent à exiger que ces activités fonctionnent dans un cadre éthique.

Aujourd'hui il semble que ces mêmes raisons conduisent à interpréter les règles d'indisponibilité et de non-commercialisation comme valables aussi pour l'information, indissociable de l'élément physique, stockée dans les banques ; le maintien de ce système conforme aux traditions françaises et favorable aux activités de recherche a des conséquences qui susciteront peut-être un jour des comparaisons délicates avec l'étranger. Une personne ne peut demander que les études ou la conservation soient faites pour son compte, par exemple en prévision d'intérêts civils.

Pourtant, selon le CCNE, le moment n'est pas venu de préconiser une révolution des conceptions, tant que les banques liées à la recherche n'auront pas reçu leur statut et atteint un régime de croisière.

V - Les droits dont pourrait se prévaloir la collectivité nationale sur les éléments et informations collectés.

1.- L'usage pour un bien commun

Les règles destinées à préciser les conditions dans lesquelles peuvent être menées les études génétiques à l'aide de collections d'échantillons biologiques se doivent de prendre en compte les droits et les devoirs des différentes personnes concernées. Une donnée génétique n'a en effet de sens pour la recherche que si elle est mise en commun.

Il y a là une raison de plus de ne pas définir à la hâte des droits nouveaux au nom de l'autonomie de la personne. Il y a fort à penser que nous serons vite confrontés à un mouvement d'idées qui poussera à voir dans ces éléments et données une forme d'usage pour un bien commun, de « socialisation » du génome humain. Mais il a lieu d'approfondir la réflexion sur ce thème.

Cet usage pour point de départ les initiatives spectaculaires entreprises par certains états, au premier rang l'Islande, pour entreprendre le recueil systématique, à l'échelle de leur population de données médicales, généalogiques et génétiques. Il en existe déjà plusieurs manifestations, Estonie, Tonga et, dans un système de santé plus proche du nôtre, le projet du Royaume-Uni.

Leur contenu et notamment le type d'éléments recueillis varient, mais ils ont pour caractéristique commune leur taille et le fait d'anticiper sur une utilisation future, non encore définie que l'on estime très prometteuse. C'est pourquoi il est ouvertement traité de ces banques nationales comme d'une ressource. Toute une discussion sur la nature du consentement qui sera demandé est ainsi ouverte : il est explicite pour l'Estonie, le Tonga et le Royaume-Uni, et pour l'Islande exprès s'agissant des prélèvements, mais présumé pour les données médicales, où la personne peut dans un délai très court exercer un droit de retrait. L'opération qui est lourde et coûteuse peut comporter une coopération avec négociation avec une société privée, accès exclusif pour la société Decode en Islande et pour Autogen au Tonga, accès non exclusif en Estonie. Le projet Biobank au Royaume-Uni implique la participation des chercheurs publics avec une possibilité d'accès de chercheurs privés. Il s'ensuit que ces projets se penchent plus ou moins clairement sur la question du retour d'une part des profits à la population.

Aucun de ces projets n'a encore fonctionné de manière à ce que l'on puisse juger de l'importance de ces initiatives. A leur actif, se trouve l'idée qu'un investissement s'impose à grande échelle pour tirer pleinement parti de la révolution génétique et que les pays qui s'y seraient préparés auraient une avance. Au passif, on ne peut qu'être inquiet de cette idée de tirer profit de ces ressources et de réduire les personnes au statut de donneurs de gènes alors qu'aucun projet précis ne justifie le recours au concours des personnes intéressées ; il est clair que l'accumulation de beaucoup de données sans destination précisée par des recherches menées de façon plus ou moins

responsable fait peser un risque sur la confidentialité et la bonne affectation de ces éléments très sensibles.

Le CCNE estime cependant que la connaissance génétique et les technologies à haut débit maintenant disponibles ont ouvert une voie de réflexion que les sociétés modernes doivent explorer. Elle suggère l'idée qu'à côté des droits et libertés de la personne il y a lieu de faire fructifier des possibilités nouvelles qui doivent nécessairement être mises en commun. Il existe en effet du seul fait du développement de ces connaissances une solidarité entre individus et entre générations successives qu'il faut respecter. Les progrès évoqués donnent également consistance à la notion d'un patrimoine commun, sinon de l'humanité, au moins entre des groupes de population. Les perspectives sont assez encourageantes pour justifier que ces progrès soient partagés et largement disponibles.

2.- Les garanties

Le CCNE pense qu'il faut anticiper la réflexion qui pourrait être gouvernée par plusieurs principes. Le premier serait de ne s'engager dans de telles opérations que sur justification et sur la base d'une évaluation très sérieuse de ce que l'on en attend. Le second serait de soumettre un tel projet à un débat très ouvert et bien organisé devant l'opinion ; à l'instar de ce que fait la Human Genetics Commission qui s'est livrée pour son compte à un bilan très fouillé du projet islandais. Le troisième serait de s'en tenir dans le contexte français à un promoteur public, au besoin constitué spécialement pour cette mission, de manière à ne pas compromettre l'équilibre qui tient le corps humain hors du champ commercial. Il n'est pas impossible que ces réflexions conduisent la société française à accepter l'idée que le contenu des banques est une forme de patrimoine scientifique à mettre en commun si l'on veut progresser ; cette conception, mieux qu'un retour sur les droits de l'individu, devrait permettre de trouver les bonnes solutions à certaines des interrogations soulevées dans ce rapport.

3.- Les droits de la collectivité

Il est de l'intérêt général de bénéficier aussi rapidement que possible des bienfaits escomptés d'un succès des recherches entreprises. Par conséquent, dans le respect des droits des investigateurs initiaux et des personnes prélevées, des dispositions doivent être prises afin d'optimiser cette utilisation des collections d'échantillons biologiques. L'intérêt collectif peut parfois entrer en conflit avec celui des autres partenaires, tel le droit des personnes prélevées à l'information et à la non nationalisation ou privatisation économiques de leurs échantillons biologiques, déjà abordé plus haut ; mais aussi, le droit de la collectivité d'éviter que de très larges collections d'une dimension nationale ne soient exclusivement utilisées pour répondre aux intérêts commerciaux d'un partenaire industriel auquel aurait été concédée une exclusivité d'accès.

VI - L'adaptation des chercheurs à ce nouveau contexte.

Les investigateurs des collections, praticiens ou chercheurs, dont l'inventivité est à l'origine de ces développements, ont perdu beaucoup de liberté face à des évolutions inéluctables et doivent être aidés à s'y adapter.

Ils évoluent en effet dans un domaine balisé, où il leur appartient de faire respecter des règles protectrices des personnes, organiser leurs relations avec le curateur et, à travers celui-ci, avec d'autres utilisateurs.

Les investigateurs initiaux, appartenant au monde académique consentent souvent des efforts considérables dans la réunion d'une collection de matériel biologique à des fins d'enquête génétique : préparation du projet, établissement des critères précis d'inclusion, organisation, entretien et mise à disposition des échantillons de la collection. Il apparaît dès lors qu'une revendication de ces investigateurs de disposer d'un temps raisonnable pour pouvoir, avec tous les moyens dont ils disposent, profiter des fruits scientifiques de leurs efforts, est acceptable. Cependant, ce droit légitime peut entrer en contradiction avec celui des participants à la collection d'optimiser la recherche menée grâce à leur générosité conjointe. Un compromis entre ces deux types d'intérêts légitimes passe par la précision de la durée durant laquelle les investigateurs auront un accès privilégié à la collection qu'ils ont réunie, et du délai à partir duquel il semble impératif d'ouvrir cette collection à d'autres équipes, éventuellement mieux à même de mener la recherche initialement envisagée, ou tout autre type de recherche du même type que celle à laquelle ont consenti les personnes.

Ces remarques semblent être également valables pour les collections réunies par une entreprise pharmaceutique dès lors que le don a été bénévole, ainsi que le requiert la loi nationale. Que les investigateurs appartiennent au monde académique ou à celui de l'entreprise, une valorisation économique des produits ou procédés basée sur les résultats acquis est naturellement possible, voire même recherchée. Cette éventualité doit être explicitement précisée aux personnes prélevées lors du recueil de leur consentement.

1. - Les droits du déposant

Il en résulte nécessairement pour l'initiateur d'une première recherche impliquant collecte d'éléments physiques et de données l'obligation de préciser l'utilisation qu'il entend leur donner. Tant que dure cette utilisation, le promoteur exerce une responsabilité, qu'il peut envisager d'organiser contractuellement en partageant les tâches avec la banque. Il peut souhaiter se dégager, mais il a alors le devoir de s'assurer du sort d'une collection qui a une valeur scientifique. De tels efforts ne doivent pas rester vains ou être purement et simplement abandonnés. Une obligation d'archivage doit donc être organisée pour les collections suffisamment exploitables.

Il est nécessaire pour les chercheurs que certaines incertitudes soient levées.

Comment le dépôt d'une collection et l'allongement des possibilités d'utilisation affectent-ils leur droits de propriété intellectuelle ou ceux d'inventeur ?

Comment choisir, ou trouver un équilibre entre la préservation d'une priorité pour le déposant et l'organisation d'un large accès à des ressources précieuses pour la science ?

2. - L'organisation de l'accès

La question cruciale des conditions d'accès à ces banques n'est pas réglée. Deux courants de pensées s'opposent :

- L'accès contrôlé est en fait l'usage mis en place par les chercheurs. On trouve une expression de cette thèse dans la charte du Généthon. Celui qui dépose une collection signe un contrat comme contributeur, qui vise à s'assurer du contenu exact du dépôt et du respect des règles du consentement qui ont initialement accompagné sa constitution. Il peut déposer sans intention d'utilisation immédiate ou poursuivre ses recherches. Tout un ensemble de dispositions vise à assurer les droits du déposant sous la forme d'une priorité d'utilisation qui dure un certain nombre d'années. En parallèle, sont organisées des conditions d'accès pour d'autres chercheurs ; les enjeux tiennent à la reconnaissance des droits du déposant initial ainsi qu'à la reconnaissance du service rendu par la banque et aux modalités de remboursement de frais aux organismes qui assurent son financement.
- L'idée de libre accès aux banques d'ADN est une thèse qui se développe, car l'encadrement de l'accès et sa réservation à certains utilisateurs pourrait être considéré comme une source de discrimination à l'égard de certains utilisateurs potentiels et un frein à l'échange des connaissances. Mais ce libre accès doit-il s'entendre comme un accès pour tous, c'est à dire égalitaire voire imposé, ce qui ne signifie nullement que libre accès soit synonyme de gratuité ?

Plusieurs modèles sont évoqués. Aucune discrimination ne devrait s'opérer au sein d'une même catégorie d'utilisateurs, qu'il s'agirait de définir par certains critères objectifs (qualité de chercheur, participation à certains types de programme de recherche, etc.). Une démarche plus radicale propose une ouverture plus large, par exemple à toute la communauté des chercheurs. Cette position avait déjà été évoquée par le CCNE en 1991 ; il craignait que par l'appropriation des données génétiques au profit de quelques personnes, qu'il y ait en réalité appropriation des moyens de la connaissance. Il avait affirmé que toute recherche dans le cadre du génome humain doit avoir accès aux bases de données.

Ce débat ne va pas au fond des difficultés liées au transfert de droits de propriété intellectuelle, au profit de l'initiateur des banques. L'article 1 de la directive 96/9/CE du 11 mars 1996, transposée en droit français par la loi

du 1^{er} juillet 1998, concernant la protection juridique des bases de données définit celles-ci comme un recueil d'œuvres de données. La protection par le droit d'auteur relève de l'article 3 al. 1 si la banque est rangée dans la catégorie « œuvre », sa protection peut encore être assurée par un droit « sui generis » prévu à l'article 7 de la directive. Cette protection a pour incidence un encadrement légal du contrat passé entre le responsable de la banque et l'utilisateur : les bases des solutions à appliquer doivent être clairement définies. *Les donneurs de ces échantillons biologiques* ont sans aucun doute le droit d'être informés des objectifs immédiats et différés de cette collection et des conditions dans lesquelles elle sera utilisée. Le don étant, par définition, volontaire, ces personnes ont également naturellement le droit de refuser d'être prélevés, voire, dans des conditions à préciser, de se retirer d'une étude, en tout cas dans sa phase identifiante. Le don correspond souvent à un engagement militant en faveur d'une recherche à laquelle on est particulièrement sensible, voire en faveur de la science en général. Dans le premier cas, les personnes ont hâte que soit menée une recherche destinée à parfaire les connaissances et à ouvrir des voies thérapeutiques concernant une affection qui frappe leur famille. Dans le second cas, les donneurs ont conscience de contribuer volontairement aux progrès de la science. Dans l'un et l'autre cas, les chercheurs et structures auxquels les dons ont été confiés, voire la collectivité en général, se doivent de garantir que la recherche projetée sera menée avec les moyens nécessaires afin de ne pas tromper la confiance des donneurs. Dans le cas où une première équipe scientifique prendrait l'initiative de la réunion d'une collection mais, ne serait pas en mesure d'en tirer profit, dans un délai raisonnable, il serait nécessaire de codifier les conditions de l'ouverture de la collection à d'autres équipes de chercheurs afin d'augmenter les chances d'une recherche fructueuse. Ces considérations semblent valables aussi bien lorsque les investigateurs initiaux appartiennent au monde académique que lorsqu'ils dépendent d'un laboratoire de recherche privé, dès lors que ce dernier a fondé le prélèvement sur des objectifs scientifiques ou médicaux.

VII - Les relations financières qui se nouent à propos des collections

1 - Cadre public ou privé

Ces relations ne pourront être clarifiées qu'à partir du moment où aura été clairement débattue une question de principe. L'activité des biobanques doit-elle évoluer dans un cadre public ou privé, ou doit-on l'aménager en laissant ouvertes les deux possibilités ? Pour le moment elle relève virtuellement du secteur public en France, ou du secteur non lucratif. Ceci vient du fait que la plupart des « belles collections » ont leur origine dans le secteur hospitalier public. Mais l'initiative associative a pris une place non négligeable. Or il se pose le problème d'échanges de matériel d'informations avec des opérateurs étrangers qui fonctionnent en régime commercial ; de même les institutions publiques n'hésitent pas à revendiquer des droits de propriété intellectuelle ou à déposer des brevets en liaison avec les recherches fondées sur les banques.

La question de savoir si la banque peut être une entreprise privée est résolue par l'affirmative dans des grands pays où la recherche génétique est en pointe. Sur le plan international, le mouvement va dans ce sens. Depuis cinq ou six ans, les grandes entreprises pharmaceutiques mettent en place des banques d'ADN et de données dans le cadre de leurs recherches cliniques. D'autres vont encore plus loin en constituant des banques spécifiques pour la recherche de cibles thérapeutiques ou pour constituer des lignées cellulaires de cellules souches à partir d'embryons.

2 - Recherche industrielle, recherche cognitive

Il y a deux raisons principales qui conduisent à la constitution de ces collections : l'une relève de la pharmacogénétique et concerne le médicament testé et la modulation de son action sous l'influence de certains gènes, l'autre vise à la découverte de nouvelles « cibles thérapeutiques ». Le premier aspect ne se distingue pas vraiment de l'activité industrielle. Mais le second pose de multiples questions. D'abord, le terme cible thérapeutique est flou. S'il s'agit simplement de rechercher des gènes dont la variabilité pourrait contribuer à la connaissance de la maladie étudiée, c'est une recherche cognitive générale, classiquement prise en charge par le secteur académique dans un contexte de partage des connaissances. Les moyens mis en oeuvre par les laboratoires privés en génomique incluant la création et l'exploitation des banques sont sans commune mesure avec ce qui est fait dans le public. Or les laboratoires privés ont tendance à garder leurs ressources biologiques et leurs banques de données pour leur propre usage, pour orienter l'étude génétique vers les maladies les plus rentables ; les outils bio-informatiques puissants d'analyse génomique sont principalement développés dans le privé (en grande partie d'ailleurs à partir de données et d'algorithmes développés par la recherche publique). Cette situation peut induire une forme de capture de ce domaine de recherche par le secteur privé et un risque d'appauvrissement de la qualité scientifique ou conceptuelle dans la mesure où les stratégies du privé et du public diffèrent.

3 - Quelques principes d'organisation

Si l'on estime indispensable que la ressource précieuse collectée à partir du corps humain et sur la base du consentement des personnes serve à mettre en place des stratégies cognitives larges, si l'on veut préserver les principes d'indisponibilité et de non commercialisation d'éléments issus du corps humain, il est indispensable de clarifier et d'ordonner cette situation.

On peut tirer des enseignements utiles des études faites à l'étranger. On constate malgré la divergence des systèmes économiques que personne n'estime que ces activités ne doivent pas tomber sous le coup d'une régulation dans l'intérêt général, incombant aux pouvoirs publics. L'étude menée en Israël montre que ceci conduit à bâtir une forme de cahier des charges, différent pour le secteur public ou le secteur privé. Le secteur public se voit reconnaître la vocation de mener les recherches les plus générales, et des règles sont prévues pour que soient réparties et employées dans l'intérêt général les retombées financières d'éventuels brevets. Le contrôle sur le secteur privé se fonde sur la spécificité et la déclaration des

projets menés dans ce cadre, qui comporte en réalité, des règles de bonnes pratiques, aussi rigoureuses que le secteur public. Elles visent à définir les garanties à l'égard des personnes qu'implique l'origine humaine des éléments conservés et devraient ainsi créer le cadre de solidarité que justifie la valeur de ces collections.

En résumé, le premier pas à faire serait de définir les obligations communes régissant le statut du curateur, identiques que l'opérateur soit public, privé ou agisse en partenariat.

Dans tous les cas, il détient une collection qui n'a pu légalement en France être achetée ; elle est régie au départ par les règles d'indisponibilité du corps humain et est hors commerce. Le CCNE propose de compléter ce raisonnement en affirmant clairement que la collection contribue à constituer un bien collectif, une ressource qui doit être gérée en commun dans un intérêt de solidarité. Ceci ne signifie nullement que le travail pour conserver cette ressource ne doit pas être rémunéré, et que si s'exerce une œuvre d'invention et qu'elle aboutit à la création d'un test ou d'un médicament, la mise en banque interdise les conséquences financières normales de cette activité.

Mais la nécessité d'organiser la chaîne de ces relations vient conforter l'idée que toute banque doit entrer dans un régime d'autorisation. Ce régime, qui demande une étude juridique approfondie doit traiter ouvertement de la rémunération de l'activité de conservation d'une part, et des conséquences financières des utilisations ultérieures ; celles-ci ne reposent pas sur l'idée que la collection peut être vendue, il faut donc que la loi intervienne pour fixer une solution de compromis.

Par ailleurs la nécessité de concilier ces points de vue opposés rend concevable l'idée que les collecteurs privés soient tenus à une forme de dépôt légal, et qu'une part de l'ADN recueillie à des fins privées soit mise à la disposition de la recherche cognitive et consacrée ainsi à des fins d'intérêt général.

Il ressort de ces éléments de comparaison qu'il convient, dans le cadre du statut à donner aux biobanques, régler l'aspect financier ; le recours aux formules traditionnelles de gestion du service public peut répondre aux besoins sans isoler la France dans la communauté scientifique internationale.

VIII - Une responsabilité pour les pouvoirs publics

Cette responsabilité implique sans aucun doute la nécessité de prendre en charge le problème des banques et de mettre en ordre leur régime juridique ; la formule actuelle de réglementation par plusieurs approches dispersées n'est plus viable.

Les pouvoirs publics devront y assumer une fonction de régulation, dont la nécessité et la justification ne sont guère contestées en France. Il n'est pas impensable que se dessine en la matière une fonction pour une autorité indépendante, inspirée de la CNIL permettant d'assurer simultanément la supervision des éléments physiques mis en banques et des informations sensibles fichées. Cette organisation devrait intégrer, d'une manière qui suppose l'entente entre les administrations intéressées, celle qui s'est mise en place pour coordonner les Centres de ressources biologiques.

Il serait alors possible de confier à un tel organisme, outre le pouvoir d'autoriser et de superviser les banques, la mission de mettre au point concrètement les réponses nécessaires à leurs problèmes de fonctionnement. Ceci concerne, entre autres, la description des techniques visant à assurer la sécurité et l'anonymat des collections, avec toutes les nuances dont il a été question plus haut, la mise au point à la suite d'études pratiques des modèles de consentement, l'analyse des bases de l'évaluation du service rendu pour rémunérer la fonction de banquier, etc.

L'avantage de confier ce rôle de définir des bonnes pratiques à une institution est que le guide, qui en résulterait, peut servir de base aux contrats d'échange, en attendant qu'il existe des règles juridiques applicables sur le plan international ; les opérateurs français convenant par eux-mêmes de ne s'engager que sur ces bases.

Mais ces mêmes pouvoirs publics devraient assumer une tâche jusqu'à présent inédite dans notre pays, celle d'associer suffisamment par la consultation et par l'éducation la population aux enjeux liés à ces collections. Un débat pourrait s'instaurer sur l'intérêt d'engager à une échelle importante des collections du type de celle qu'envisage le Royaume-Uni et sur les garanties, conditions de gestion et justifications de cette mise en commun de ressources biologiques humaines. A condition d'être entrepris suffisamment tôt, et sans a priori favorable ou défavorable, ce débat nous préparerait à nous situer dans un contexte international où ces données vont et doivent s'échanger.

20 Mars 2003

Annexe 1

Le foisonnement des initiatives, la cacophonie des études et commentaires pourrait faire penser qu'une nouvelle activité cherche ses repères sur un terrain vierge. Rien ne serait moins exact. En droit français, un point est clair. Nous sommes dans un domaine que le législateur a décidé de réglementer. Ni la collection d'éléments, tissus, cellules etc. en provenance du corps humain, ni l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, ni la constitution des fichiers informatisés ou le traitement des informations qui en découlent ne sont des activités libres ou soumises au régime du marché des biens et des services. Au contraire, plusieurs régimes coexistent où les problèmes sont abordés par des approches différentes, qui s'ignorent mutuellement. Par conséquent, le droit français ne part pas d'un principe d'autonomie de la personne ou de propriété individuelle de ces éléments ou données d'information. Mais dans un monde où les échanges au delà des frontières sont quotidiens, nous ne pouvons ni ignorer le fait que d'autres sociétés ne partent pas du même raisonnement ni nous cacher que dans le silence des textes les règles gouvernant les échanges commerciaux pourraient éventuellement être revendiquées.

Les différentes approches juridiques qui en France pourraient s'appliquer aux collections, forment un système disparate, comportant des références de principe différentes et laissent pourtant subsister des lacunes, dont la moindre est qu'il n'existe pas de prise en charge de la fonction de curateur.

Si l'on suit chronologiquement les étapes, une collection se constitue à partir de prélèvements qui sont des actes cliniques ou biologiques liés à un diagnostic et à un traitement ou un programme spécifique de recherche. Les règles normales du droit médical s'appliquent et impliquent évidemment la collaboration du patient destinataire de l'acte ; la rémunération du premier acte de la collection s'inscrit dans celle de l'acte médical et ouvre droit aux remboursements par la collectivité en tant que tel. Lorsque se greffe sur cet acte un projet de recherche, il trouve son financement dans un contrat de recherche, on entre dans le système de la loi Huriet et la supervision des Comités de protection des personnes, système appelé à évoluer du fait de l'application d'une nouvelle directive européenne sur les essais cliniques.

Ce premier jeu de règles implique qu'il y a un responsable du projet de recherche comportant une collection et un consentement demandé à la personne concernée par ce projet. Personne ne souhaite que l'évolution technique actuelle remette en cause ces deux étapes, clinique ou recherche, où subsistera l'intérêt de collecter éléments physiques et données. Cet intérêt englobe la connaissance génétique. Certes l'analyse des caractéristiques d'une personne n'est possible que dans des conditions prévues par la loi ; mais la loi a justement prévu que l'utilisation à des fins médicales diagnostiques et thérapeutiques et aux fins de la recherche qui en découle est l'un des domaines où cette activité est licite.

Dès ce stade, on comprend que ce régime trouve ses limites dès que les relations malade médecin prennent fin ou qu'une recherche déterminée s'achève. Il n'est pas fait pour assurer une pérennité des collections et données, ni pour conférer au promoteur initial une responsabilité qui se prolongerait dans le temps. Il n'est pas conçu pour la durée, ni en prévision de futures perspectives des progrès de la connaissance.

La conservation des échantillons et des données d'information qui en découlent va être soumise à un régime protecteur, selon deux régimes juridiques, le premier qui concerne les éléments physiques prélevés et conservés, le second la constitution du fichier de données d'information qui en découlent.

S'agissant de la première rubrique, une distinction doit être faite actuellement entre la situation générale des recherches impliquant l'utilisation d'éléments du corps humain et les prescriptions propres à la recherche génétique.

Un premier corps de dispositions protectrices du corps humain trouve à s'appliquer : elles sont contenues dans les articles 116-1 et suivants du code civil, et notamment l'article 16-10, et doivent être complétées par les dispositions du code de la santé sur les conditions à respecter en cas de prélèvement et de collecte de tissus, cellules et produits du corps humain. Il s'agit des articles L 1241-1 à L 1245-2 et 3 du code de la santé publique relatives aux utilisations scientifiques des cellules et tissus. Ils s'appuient sur les principes d'indisponibilité du corps humain, qui est placé hors du champ des échanges commerciaux. Ils renvoient aux articles 1243-1 et suivants pour prévoir un régime de déclaration, faisant intervenir l'agence responsable des produits de santé si l'établissement collecte pour ses propres programmes. Il faut même une autorisation s'il s'agit d'une véritable transformation ou d'une cession. L'exigence du consentement de la personne intéressée est prévue tant par le code civil que par le code de la santé.

Les prescriptions propres à la recherche génétique apparaissent dans un titre spécial du code de la santé publique, à l'article 1131-1 ; c'est là que l'on lit que l'examen des caractéristiques génétiques ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'elles n'est pas réalisée dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et après qu'ait été recueilli le consentement de l'intéressé. Dans les articles suivants, qui ont leur origine dans une loi du 26 mai 1996, est organisé pour ces collections un régime de déclaration. Il en résulte qu'il faut recueillir un consentement informé, qui conduit à décrire le projet de collection et à apporter des précisions sur sa destination.

Le résultat pratique de ces mesures n'est pas facile à évaluer. Les textes d'application ont beaucoup tardé ; ce n'est que depuis 2000 que fonctionne au ministère de la santé une commission pour agréer les praticiens et autoriser les laboratoires pour les examens des caractéristiques génétiques. Il existe en outre un Comité de génétique clinique destiné à piloter le

développement de la recherche. La question est reprise de manière plus ordonnée dans la révision des lois de bioéthique pendante devant le Parlement. Le fait que l'examen des caractéristiques génétiques ne peut être entrepris qu'à certaines fins, médicales ou de recherche scientifique est réaffirmé avec force, ainsi que l'exigence du consentement, et la violation de ces règles réprimée pénalement. Le régime des collections sera fort heureusement unifié, puisque l'article 1131-4 évoque la transformation et la conservation d'éléments et produits du corps humain, incluant la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons humains à des fins de recherche génétique. Un système d'autorisation devra faire respecter les obligations.

Il semble donc bien se dessiner jusqu'ici que les collections en tant qu'elles rassemblent des éléments physiques doivent fonctionner dans le respect des principes d'indisponibilité et de gratuité qui gouvernent en France le traitement du corps humain et que ce raisonnement s'étend au cas où ces collections sont destinées à la recherche génétique.

En parallèle cependant, a été mis en place par le ministère de la recherche la constitution par appel d'offres d'un réseau de centres de ressources biologiques. Il s'agit ici aussi de collections, d'éléments physiques qui sont pour certains, mais pas évidemment dans tous les cas, d'origine humaine. Ce système est placé sous la supervision d'une commission qui élabore une forme de guide, dit charte déontologique. Parce qu'il existe à la clé une reconnaissance et un avantage financier, l'administration de la recherche est à même d'inciter les banques existantes à se déclarer. Du fait de la participation des organismes qui fonctionnent déjà, s'engage une discussion concrète sur des modèles de consentement ou le régime d'accès aux données. Un début de doctrine s'y élabore, mais sans synthèse avec les textes précédents. Or l'opération est marquée par le fait qu'elle concerne les ressources biologiques dans leur ensemble, sans se limiter au cas des ressources ou données d'origine humaine. L'expérience acquise dans le domaine végétal ou animal, où la valorisation des ressources biologiques est encouragée, ne repose pas sur les mêmes présupposés d'indisponibilité ou de non commercialisation qu'il faut respecter pour les éléments issus du corps humain.

L'autre approche qui doit nécessairement être considérée concerne non plus les éléments physiques, mais les données d'information qui leur sont immédiatement associées, surtout lorsqu'il s'agit de génétique. La banque sera aussi un fichier et un traitement de données informatisées.

Elle se trouve dans le champ d'application de la loi informatique et libertés, et sous la supervision de la CNIL. Les données dont s'agit, parce qu'elles ont été obtenues dans un cadre médical, sont tenues pour sensibles et le problème s'est fortement compliqué du fait de l'apparition de la génétique. Il faut donc tenir compte du fait que des règles vont être posées par la jurisprudence de la CNIL, sous l'influence du droit communautaire. Il faut donc se référer à la loi du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement des données

nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi du 6 janvier 1978 relative à l'information, aux fichiers et aux libertés, à une délibération de la CNIL du 4 février 1997 et à une directive communautaire du 24 octobre 1995. Ce dernier texte est en cours de transposition au Parlement. Il en ressort tout un jeu de règles de confidentialité et de sécurité des traitements informatisés qui sont contrôlés, non pas par les autorités responsables de la santé ou de la recherche, mais par cette autorité indépendante qu'est la CNIL. La quasi totalité des projets de recherche sur la génétique donne lieu à cette supervision.

Dans cette construction complexe toutes les étapes sont soumises à contrôle. La personne ou le patient ne dispose pas des éléments qui seront destinés à être conservés. Le programme de recherche doit passer par des déclarations ou autorisations. Mais la portée des obligations qui incomberont à chacun durant la conservation de ces éléments et données, surtout si elle se prolonge, n'est pas évidente la nature du dialogue qui devrait s'instaurer autour d'un consentement demeure ainsi floue. Les fondements des principes sont sujets à variation et à interprétation. Au départ, nous sommes dans le classique contrat médical. Si l'on envisage la recherche du point de vue des éléments physiques, il faut respecter les principes que sont l'indisponibilité du corps humain et le caractère non commercial ; le recours au consentement traduit le fait que l'élément collecté provient d'un don. Les règles propres aux fichiers donnent l'impression que le chercheur est pratiquement maître du jeu, à condition d'assurer la confidentialité, d'admettre que la personne peut vouloir savoir quelle est l'information fichée ou désirer se retirer de la recherche. A fortiori ces différences apparaissent lorsque l'on aborde les questions de propriété intellectuelle ou industrielle ou la rémunération des diverses activités. La règle de gratuité prévaut lorsque l'on envisage le dépôt d'un élément physique ; elle n'est plus mentionnée clairement lors des traitements de données d'information ou s'il est question de cession des collections.

Mais au delà de ces ambiguïtés, il est clair que le cadre offert au développement des nouvelles techniques laisse ouvertes un certain nombre de questions qui n'ont pas reçu de réponse.

Annexe 2

Prélèvements biologiques et données médicales personnels comme une ressource nationale : quelques exemples*

Gwen Terrenoire, CNRS
Assistante de recherche auprès du CCNE

Les collections de prélèvements biologiques d'origine humaine et de données médicales existent depuis longtemps dans les hôpitaux et les centres de recherche. Mais récemment quelques Etats, s'appuyant sur un système de santé centralisé, ont décidé d'organiser l'exploitation de ces matériaux à l'échelle de toute leur population ; les dimensions mêmes de leurs projets ne peuvent manquer de frapper les observateurs. Les premiers cas connus concernent l'Islande, l'Estonie, et le royaume du Tonga, dont les populations génétiquement homogènes constituent un terrain privilégié pour la recherche sur certaines maladies. L'exploitation de ces ressources a été confiée par les autorités publiques de ces pays à des sociétés commerciales de biotechnologie en échange de divers bénéfices financiers. D'autres types de projets sont en cours d'élaboration, notamment au Royaume-Uni où le secteur public de la recherche propose deux projets. L'un (BioBank UK) concerne environ 500 000 personnes et l'autre (NHS LifeHouse) l'ensemble de la population ayant recours au National Health Service, soit environ 60 millions d'individus. Dans ces projets c'est la diversité génétique qui est recherchée.

Dans la foulée de ces grands projets, de nombreux autres projets plus modestes sont en train de voir le jour, avec la même approche populationnelle et une collaboration entre la recherche publique et les entreprises privées de biotechnologie : par exemple, UmanGenomics en Suède, CARTaGENE au Québec, Newfound Genomics à Terre Neuve (Canada).

Dans ce texte on tentera de reconstituer l'histoire de la mise en place des grands projets nationaux et de faire quelques comparaisons/observations concernant la manière dont ils devront se réaliser le moment venu. En effet, mis à part le projet islandais, aucun des autres n'est en état de fonctionner aujourd'hui.

I. Les projets

Islande

L'Islande est le premier pays au monde dont le Parlement a décidé d'accorder à une société privée de biotechnologie, deCODE Genetics, l'accès aux données médicales de la population et un droit exclusif de les exploiter pour en tirer des bénéfices financiers.

La société deCODE Genetics fut créée en 1996 par un médecin-chercheur islandais parti travailler aux Etats-Unis. Sa première stratégie a été de collaborer avec des médecins traitants islandais pour réaliser une collection d'échantillons d'ADN d'individus souffrant de certaines maladies.

* Rapport rédigé début 2003

Les malades, environ 20 000, ont donné un consentement explicite. Ces échantillons ont été associés à une base de données généalogiques contenant les dossiers de 600 000 Islandais morts ou vivants et leur liens familiaux pour regrouper les malades dans des familles étendues. Après codage des données, des analyses de liaison génétique ont été réalisées.

La deuxième stratégie, nécessitant l'autorisation du Parlement, a été le projet de création d'une banque centralisée de données de santé issues des dossiers médicaux de la population et remises sous une forme codée par les médecins traitants qui acceptent de participer. Ce projet doit être financé entièrement par deCODE Genetics. Le projet de loi initial fut introduit au Parlement en mars 1998 sans aucune information publique préalable ; il fut modifié pour un deuxième projet en juin 1998, puis la troisième version fut votée en décembre 1998 sous le nom de Act on a Health Sector Database Act no. 139/1998. Il avait été prévu au départ que la population consente de manière « présumée » à l'exploitation des données personnelles et qu'elle ne puisse pas refuser de participer. Ce dernier point a été changé après la vive contestation des professions médicales et d'autres groupes, mais le principe reste que les données personnelles seront rentrées dans la banque selon le principe du consentement présumé, sauf si l'individu refuse expressément (opt-out en anglais). Ce droit n'est pas limité dans le temps. Mais les données des personnes décédées sans avoir refusé ne pourront pas être retirées. En décembre 2000, environ 20 000 Islandais avaient décidé d'exercer ce droit. La loi stipule qu'une licence exclusive d'exploitation pour une période de douze ans sera accordée à une seule société privée et que l'accès aux données de chercheurs qui n'y travaillent pas sera décidé par négociation entre les deux parties. En janvier 2000 le Ministère de la Santé a annoncé que la licence était accordée à la société deCODE qui aura ainsi la possibilité de relier les données de cette banque aux données généalogiques et génétiques déjà recueillies. deCODE annonce plusieurs objectifs : études de liaison génétique, développement de diagnostics et médicaments, amélioration de la gestion de la santé des Islandais.

En 1998 deCODE avait signé un contrat avec la compagnie pharmaceutique Hoffmann LaRoche pour mettre au point des médicaments pour une douzaine de maladies communes, à partir des données islandaises.

La prochaine étape a consisté à recueillir des échantillons de tissus, de cellules et de sang de la population. L'Act on Biobanks n° 110/2000 qui a pris effet le 1^{er} janvier 2001 traite du recueil, de l'utilisation et de la conservation de ces échantillons dans une biobanque. Le principe du consentement présumé est à nouveau établi si l'échantillon a été prélevé dans le cadre d'un test clinique ou d'un traitement. En revanche si l'échantillon est prélevé dans un but de recherche le consentement devra être libre et éclairé.

En 2002 deCode a signé un autre contrat, cette fois avec Merck pour travailler sur l'obésité, également à partir des données islandaises.

Estonie

D'après les chercheurs estoniens promoteurs du Estonian Genome Projet, le but est de rassembler dans des banques des données phénotypiques et génotypiques de la population estonienne pour conduire

des recherches sur des maladies communes et contribuer à l'amélioration de la prise en charge des malades. L'Etat espère augmenter la compétitivité économique du pays en développant les secteurs de la recherche génomique et de la haute technologie et en créant de nouveaux emplois spécialisés ainsi que de nouveaux produits et services.

La loi, Human Gene Research Act, 2000, traite de la collecte de données, leur traitement et la protection des participants ; elle ne réglemente pas les activités de recherche qui sont soumises à d'autres lois nationales et/ou internationales.

La banque centralisée de données génétiques sera créée à partir d'échantillons de sang provenant des trois quarts de la population. Toute l'opération doit être suivie par un comité d'éthique. Si les données de la banque sont confidentielles, les promoteurs considèrent qu'il est essentiel que le public ait le maximum d'information concernant la création et le fonctionnement de la banque et un important effort de communication en direction du public est prévu. Plusieurs sondages montrent que le public est favorable au projet. Les dossiers cliniques et les renseignements généalogiques seront rassemblés. Les données et les échantillons, après anonymisation, seront la propriété d'une fondation appelée le Chief Processor, établie par le Ministère de la Santé et le consortium de chercheurs estoniens promoteurs du projet. Cette entité est chargée d'organiser les prélèvements, coder, stocker, détruire et distribuer les données génétiques, promouvoir la recherche génétique, recueillir les données sur la santé de la population et utiliser les résultats de la recherche génétique pour améliorer la santé publique. Elle peut accorder des licences non-exclusives à des sociétés ou des chercheurs souhaitant accéder aux données codées pour faire de la recherche. Les chercheurs estoniens bénéficieront d'un accès quasiment gratuit. Les droits des donneurs sont clairement exprimés: confidentialité de leur identité ; don volontaire ; droit de demander la destruction des données ; droit d'accès à leurs données conservées dans la banque ; consentement spécifique, éclairé et volontaire. Tous les échantillons doivent être conservés en Estonie.

Le projet sera financé par de multiples sources, publiques et privées, la part publique devant diminuer progressivement.

La loi inclut un article qui interdit toute discrimination dans les domaines de l'emploi et des assurances.

Tonga

En novembre 2000 une société australienne de biotechnologie, Autogen, a annoncé à la Bourse australienne qu'elle avait signé un accord avec le Ministère de la santé du Tonga en vue de créer une banque de données génétiques à partir d'échantillons recueillis auprès de la population pour identifier les gènes impliqués dans des maladies communes. D'après cet accord, les échantillons d'ADN restent la propriété de Tonga mais la société Autogen aura un accès exclusif pour les exploiter commercialement. Un an plus tôt Autogen avait signé un accord de collaboration avec la compagnie pharmaceutique Merck Lipha qui fabrique des médicaments pour le diabète.

Pour montrer le caractère éthique de son projet, Autogen a publié sur son site Internet une déclaration d'intention intitulée *Ethics Policy for Genetic Research involving the use of biological materials collected from the people of Tonga*. Ce document comprend plusieurs articles relatifs au respect des sujets (information préalable, participation volontaire, consentement éclairé, respect des coutumes locales, sécurité des échantillons, confidentialité des informations, anonymat de l'information), au principe de bienfaisance et à la justice (partage des bénéfices). Mais aucune sanction n'est prévue en cas de violation des principes et certains observateurs pensent que la Déclaration est sans valeur. Autogen promet de financer la mise en place du laboratoire de recherche et de contribuer au budget du ministère de la santé.

Le projet a suscité des réactions hostiles en 2001, notamment de la part du mouvement pour les droits de l'homme et la démocratie et le Conseil des églises du Pacifique. Ce dernier a publié une déclaration diffusée largement¹ dans laquelle le droit des peuples du Pacifique à la propriété morale de leur patrimoine est affirmé de même que la nécessité de demander le consentement du groupe familial en plus de celui des sujets à titre individuel. Il demande que le gouvernement consulte la population avant de prendre des décisions pouvant avoir un impact sur ses droits et que la législation interdise entre autres l'exploitation et le « piratage » biologique au seul profit de sociétés commerciales.

Au moment où ce rapport est rédigé, la réalité de cet accord n'est pas sûre, le ministère ayant nié l'avoir signé. En outre, il semblerait qu'Autogen ait renoncé à son projet au Tonga. Sa déclaration éthique, présente sur le site Autogen en novembre 2001, a disparu depuis. Mais les groupes opposés au projet ne réussissent pas à obtenir des renseignements clairs d'Autogen.

Royaume-Uni

BioBank UK (initialement appelée UK Biomedical Population Collection of 500 000)

Il s'agit d'un projet de recherche proposé en 1999 par le Medical Research Council (MRC) et la fondation Wellcome Trust (WT). Il est envisagé de créer une collection d'échantillons biologiques de 500 000 sujets volontaires âgés entre 45 et 69 ans qui seront recrutés par leur médecin traitant si ce dernier participe au projet et d'y associer les données personnelles de santé contenues dans les dossiers médicaux (qui existent depuis la création du Service National de Santé), en vue d'étudier les effets séparés et combinés de facteurs génétiques et environnementaux de risque (comprenant le mode de vie, les expositions physiologiques et environnementales) de maladies multifactorielles communes de l'âge adulte. A la différence des projets islandais, estonien et tongais, la diversité génétique de la population est un requis. Il est prévu de continuer à recueillir des données sur le mode de vie des sujets pendant plusieurs années. Il est question aussi d'exploiter la collection pour une étude épidémiologique de la réponse immunologique aux maladies infectieuses. Plusieurs centres recueilleront les échantillons, les chercheurs ayant accès

¹ *Bulletin of Medical Ethics*, March 2001.

seulement aux données et non aux échantillons. L'accès de sociétés privées sera possible mais sur une base non-exclusive.

Le document *Draft Protocol for BioBank UK, a Study of Genes, Environment and Health* (février 2002) décrit le projet en détail. Par son envergure et sa durée il devrait contribuer des ressources pour de futures recherches internationales. Le protocole accompagne une demande de financement pour les cinq premières années, mais le suivi initial est déjà programmé pour dix ans. La collaboration avec l'industrie est évoquée pour traduire les résultats scientifiques en produits et innovations pouvant bénéficier à la population. Une section traite les aspects éthiques qui comprennent une information préalable sur la nature du projet, et les contraintes à attendre, le consentement éclairé, la confidentialité, l'évaluation des risques/bénéfices.

Avant de lancer ce projet ses promoteurs ont commandité deux études, la première concernant le projet islandais², l'autre consistant en une série de consultations auprès d'un groupe de médecins et de plusieurs groupes du public pour les interroger sur les conditions devant être satisfaites pour qu'un tel projet soit acceptable pour le public³. Les conclusions de l'étude du projet islandais ont été négatives, l'accent étant mis sur l'exclusion du public de toute information avant le vote du Parlement.

La Human Genetic Commission a contribué à la sensibilisation du public en sollicitant son opinion concernant l'utilisation de données génétiques personnelles. Les résultats de cette enquête ont été publiés dans un rapport, *Ins de Information, Balancing Interests in the Use of Personal Genetic Data* (mai 2002).

NHS LifeHouse Project

Cette initiative fait partie d'un plus grand projet visant à moderniser le système de conservation des dossiers médicaux au sein du service de santé. Elle a été proposée par le House of Lords Select Committee on Science and Technology dans son *Report on Human Genetic Databases* (mars 2001). Ce rapport recommande une approche populationnelle pour le recueil de données de santé. Le projet en question consisterait à créer une base de données informatisées contenant les données de santé de l'ensemble de la population (60 millions) détenues par le National Health Service depuis sa création. Plusieurs objectifs sont annoncés : améliorer les soins, fournir une ressource pour des recherches, améliorer la gestion du système de santé. Ce texte n'évoque pas la question du consentement explicite de la population et ne semble pas avoir bénéficié d'un débat public avant l'annonce des Lords. Il recommande un consentement présumé des individus, l'approbation pour des recherches secondaires étant confiée à un Data Panel. La recherche génétique n'est pas une composante importante du projet.

Des discussions publiques sont actuellement en cours : un rapport sur la protection de données personnelles des malades a été rendu public en janvier 2002⁴. Ce dernier document résume les questions éthiques et juridiques devant être résolues. Il opte pour une consultation publique

² H. Rose, *The Commodification of Bioinformation : The Icelandic Health Sector Database*, 2001.

³ People Science & Policy Ltd., *BioBank UK : A Question of Trust*, 2002.

⁴ NHS LifeHouse, *Protecting named and anonymised patient data - consultation on an approach*, 2002.

préalable, conformément à la Data Protection Act (1998) qui annonce l'obligation de renforcer les exigences en matière de consentement éclairé.

Québec

Le projet CARTaGENE a été initié à la fin des années 1990 par un groupe de chercheurs membres du Réseau de médecine génétique appliquée (www.rmga.qc.ca) en collaboration avec les universités de la province. Ces chercheurs veulent mettre à profit le contexte génétique particulier au Québec où se trouve à la fois une homogénéité (en région) et une hétérogénéité (à Montréal), pour explorer les liens entre le patrimoine génétique, l'environnement et la santé, notamment concernant les maladies cardiovasculaires, la santé mentale et le cancer. Ils comptent sur la participation d'un échantillon représentatif de 50 000 adultes âgés de 25 à 75 ans. Les participants seront recrutés d'après une liste fournie par la Régie de l'assurance-maladie du Québec sous réserve de l'autorisation de la Commission provinciale d'accès à l'information. Chaque participant donnera son consentement libre et par écrit avant de fournir à un professionnel de la santé des informations relatives à son histoire médicale, ses conditions et habitudes de vie – Une prise de sang sera effectuée pour permettre la préparation d'ADN et de sérum. Toutes les données seront anonymisées.

En juin 2001 les responsables du projet ont organisé un atelier de discussion semi-public pour en examiner les aspects scientifiques, juridiques, éthiques et sociaux. Ils prévoient une série d'initiatives pour garantir au public, aux médias et à tous les groupes intéressés une information préalable transparente et accessible une fois le financement assuré (consultations publiques, jury permanent de citoyens).

En avril 2002, malgré l'appui de Génome Québec, CARTaGENE n'a pas été retenu par Génome Canada, organisme fédéral chargé de financer la recherche en génomique dans les provinces. Il semblerait que cette décision ait interrompu (sinon arrêté définitivement) la réalisation du projet.

Mais, même si ce projet ne va pas plus loin, la communauté internationale aura bénéficié du lancement, à l'occasion d'un congrès consacré à la génétique des populations (Montréal, septembre 2002), de la présentation par la RMGA d'un *Enoncé de principes sur la conduite éthique de la recherche en génétique humaine concernant des populations* (cf. site www.rmga.qc.ca).

II. Quelques commentaires

1. L'examen de ces projets montre qu'il n'y a pas un seul modèle. Chacun a sa propre configuration (promoteur, objectifs, importance des intérêts privés, financement, population concernée, règlement de l'accès, nature du consentement, propriété des données, rôle du parlement, possibilité d'un partage des bénéfices .). Le seul élément commun semble être l'existence d'un système national de santé concernant l'ensemble de la population.

2. Tous les projets ont rencontré des difficultés pour commencer à fonctionner. Les difficultés sont de plusieurs sortes : en Islande, malgré le vote de la loi en 1998, c'est seulement fin 2001 que les médecins, le

gouvernement et la société DeCODE se sont mis d'accord pour collaborer pendant douze ans. Au Tonga il semblerait que la société Autogen se soit retirée après les contestations de groupes populaires influents. En Estonie et au Royaume-Uni la difficulté de trouver des financeurs ralentit la mise en œuvre des projets. La viabilité financière reste encore plus problématique pour les « petits » projets, comme en témoigne l'interruption du projet québécois.

3. Acceptabilité sociale

Le projet islandais a suscité le plus de débats à ce propos parce que le public n'a pas été associé à la réflexion initiale sur les intentions du Parlement. Il a pu néanmoins retarder le vote de la loi et faire modifier la version définitive. Malgré les garanties prévues dans les lois, de nombreux observateurs pensent qu'il sera impossible de protéger la vie privée des citoyens d'un si petit pays où tous sont parents les uns des autres. Des groupes opposés au projet tongais semblent avoir réussi à décourager la société Augogen, mais ils sont persuadés que d'autres sociétés tenteront d'exploiter leurs ressources biologiques à l'avenir.

Le projet BioBank UK a mis à profit le débat sur l'Islande pour lancer plusieurs consultations publiques sur l'acceptabilité sociale de son propre projet et a financé une analyse critique de l'expérience islandaise qui devrait lui indiquer les écueils à éviter. De toute manière les Britanniques disposent de plusieurs instances consultatives, notamment la Human Genetics Commission, qui comportent des représentants de la société civile. Ce ne semble pas être le cas dans les autres pays.

Les responsables de CARTaGENE prévoient des mesures destinées à informer préalablement la population et les médias du projet et à assurer une surveillance par le public de son déroulement.

4. Ressource, exploitation, bénéfice

Les promoteurs et observateurs des projets nationaux en parlent comme d'une « ressource pour la recherche ». Qui dit ressource dit exploitation, ce qui soulève la question de « par qui » ? dans l'intérêt de qui ? La ressource islandaise sera construite et exploitée exclusivement par une société privée, les bénéfices pour la population étant exprimés en termes très généraux. La ressource tongaise, si elle est réalisée par Autogen, sera aussi exploitée exclusivement par la société privée, mais sa charte d'éthique l'engage à reverser de 1 à 3% des profits issus de la recherche à la population tongaise. Les ressources britanniques (Biobank UK) et estonienne sont des projets publics qui seront exploitées par les chercheurs académiques et par des sociétés commerciales sans qu'on connaisse encore les termes des contrats de collaboration entre le public et le privé.

5. L'idée d'un patrimoine génétique, en tant qu'une propriété appartenant à la population a été avancée par le Conseil des Eglises du Pacifique qui a contesté le projet tongais. Dans le cas de l'Islande les données ont été vendues à une société privée. En Estonie ces données, une fois anonymisées sont la propriété d'une entité sous contrôle public. Cette entité est

responsable de la collecte et du traitement des données, même si elle peut déléguer certaines opérations à d'autres processors d'un niveau inférieur.

6. La ressource est souvent présentée comme un enjeu de pouvoir pour le pays concerné dans ses rapports avec d'autres pays : cette idée est exprimée très clairement dans la présentation du projet estonien : « l'Estonie veut entrer dans le marché concurrentiel de la chasse aux gènes d'une manière originale ». Le projet doit améliorer la compétitivité de l'économie estonienne (par le développement de technologies et d'infrastructures de recherche, l'investissement dans la haute technologie, la création d'emplois et de produits et services à haute valeur intellectuel ; le développement de la biologie, la bioinformatique et la biomédecine reliée aux sciences sociales). Il doit aussi améliorer la gestion du système de santé ; augmenter la connaissance des Estoniens concernant leur santé_ ». On retrouve la même rationalisation dans le protocole de BioBank UK.

7. La question du consentement

Islande : présumé pour les données médicales, avec la possibilité de se retirer (sauf personnes décédées avant d'avoir exprimé leur refus).

Estonie et Québec : consentement éclairé volontaire après information préalable.

Tonga : information préalable au recueil du consentement. Respect de spécificités culturelles. Les participants peuvent décider des usages qu'ils acceptent pour leurs données.

BioBank UK : consentement explicite pour participer au projet et autoriser l'utilisation des données déjà constituées dans les dossiers médicaux. La demande de participation sera faite par le médecin traitant participant au projet. Une information complète sera donnée quelques semaines avant que le consentement soit demandé.

NHS LifeHouse (R-U) : consentement présumé.

8. Limites posées à l'exploitation des données :

Estonie : l'information ne doit pas servir à des fins de discrimination.

Tonga : une priorité est la protection de toute forme de dommage (psychologique, émotionnelle, anxiété, inquiétude, et discrimination économique ou sociale) mais la déclaration éthique ne dit pas comment les chercheurs comptent réaliser cet objectif.

9. Surveillance de la banque

Islande : Data Protection Commission, National Bioethics Committee. La controverse sur le manque de consentement a conduit à la mise en place d'un système compliqué de surveillance impliquant cinq instances distinctes qui garantit que les gestionnaires des données brutes, les codeurs des données, les instances de régulation et le détenteur de la licence sont séparés. Ce travail a contribué à améliorer la confiance du public.

Estonie : par un comité d'éthique ad hoc.

Tonga : un comité d'éthique est prévu. Le projet devrait aussi être approuvé par l'International Diabetes Institute Human Ethics Committee.

BioBank UK : le projet sera évalué par l'UK Multi-Centre Research Ethics Committee. L'exploitation par des sociétés privées sera évaluée par le comité scientifique de gestion du projet.

NHS LifeHouse : Multi-Centre Research Ethics Committee ; Medical Data Panel.

Québec : les directives élaborées par le RMGA fournissent le cadre général. Comme toute recherche avec des sujets humains, ce projet devra être approuvé par un comité d'éthique de la recherche.

Annexe 3

Collections d'échantillons biologiques humains : quelques chiffres

Gwen Terrenoire, CNRS
Assistante de recherche auprès du CCNE

Les échantillons biologiques humains intéressant la recherche biomédicale sont de plusieurs sortes : ADN, sang, tissus, cellules, lignées cellulaires ou sérum/plasma. Sont présentés ici quelques éléments d'information pour montrer l'importance numérique des collections établies ou en projet.

Collections existantes

Etats-Unis d'Amérique : on estime le nombre total d'échantillons biologiques conservés fin 1998 à 282 000 000, avec l'ajout de vingt millions de nouveaux échantillons chaque année.

► 96 000 000 d'échantillons sont conservés dans deux grandes collections : le *National Pathology Repository* et le *DNA Specimen Repository for Remains Identification*.

(Source : National Bioethics Advisory Commission, 1999)

France*

► Généthon : 46 000 ;

► Centre d'étude du polymorphisme humain : 15 000 en 2002 ;

► Institut biologique de Lille : 15 000 en 2000 ;

Islande : 20 000 échantillons détenus par la société *DeCODE Genetics* en 2002.

Royaume-Uni : 350 000 échantillons dans la *Police National DNA Database* fin 1998.

Suède : 3 000 000 d'échantillons chez *EuroGenome* ; 100 000 dans la biobanque *Umeå Medical Biobank/UMAN Genome*.

Collections en projet en 2002

Le chiffre annoncé concerne le nombre souhaité de personnes participantes.

Estonie : les $\frac{3}{4}$ de la population, soit 1 000 000 de personnes pour l'*Estonian Genome Project* ;

Islande : toute la population, soit environ 280 000 personnes pour le projet de la société *DeCODE Genetics* ;

Lettonie : 60 000 personnes pour la *Latvian Genome Database* ;

Norvège : 200 000 personnes pour le projet *Conor* et 270 000 pour le projet *Moba*, qui sont les éléments centraux du projet *BoHealth-Norway* ;

Québec : 50 000 personnes pour le projet *CartàGène* ;

* Source : Thèse Montgolfier, 2002.

Royaume-Uni : 500 000 personnes pour le projet *BoBank UK* ;
Tonga : toute la population, soit environ 108 000 personnes pour le
projet de la société *Autogen*.
Europe : 400 000 personnes pour la *European Prospective
Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*

Comité Consultatif National d'Ethique
pour les Sciences de la Vie et de la
Santé

Nationaler Ethikrat

Problèmes éthiques posés par les collections de matériel
biologique et les données d'information associées :
« biobanques » « biothèques »

Document commun

1 - Introduction

Le présent document rend compte d'une série de discussions communes, menées en 2002 et 2003, entre le Conseil National d'éthique allemand (Nationaler Ethikrat ou NER) et le Comité Consultatif National d'Éthique Français (CCNE) sur le thème des biobanques. Les deux échanges et débats qui ont porté sur cette thématique importante ont montré que les deux comités d'éthique se posaient des questions similaires à propos de la collecte, du traitement, du stockage et de l'utilisation d'échantillons en provenance du corps humain et des données d'information en résultant ; tous deux considèrent qu'une clarification de la part du législateur est nécessaire. Malgré l'existence dans les deux pays de conditions juridiques, en partie divergentes, la recherche de réponses satisfaisantes et de propositions de solutions peut s'appuyer sur des valeurs que les deux pays reconnaissent comme fondamentales.

En conséquence, il a paru possible d'accompagner les avis élaborés respectivement par les deux comités par un texte rédigé en commun.

L'objectif de ce document d'accompagnement est d'esquisser une conception commune des problèmes liés aux biobanques. Les différences ou nuances qui apparaîtraient dans les recommandations formulées à l'adresse du législateur dans chacun des avis, ou l'appréciation éventuellement variable de l'importance attribuée à tel ou tel aspect des questions traitées, s'expliquent par le contexte national de chaque pays.

Les biobanques ou biothèques sont des institutions privées ou publiques qui servent au stockage à long terme d'échantillons en provenance du corps humain et de données d'informations personnelles liées à ces échantillons. Par échantillons humains, on entend les cellules, les tissus, le sang et l'ADN en tant que support de l'information génétique. Les données et informations recouvrent aussi bien les caractéristiques génétiques des personnes que des informations sur leur santé ou mode de vie. La particularité des biobanques, objet de ces avis, réside justement dans ce double caractère : doivent être traitées comme un ensemble les collections, qu'elles concernent le matériel biologique ou les données de l'information en résultant ; et dans la mesure où toute collection peut à un moment donné faire l'objet de recherches génétiques, le régime des biobanques inclut des prescriptions portant sur les recherches génétiques. Un autre aspect fondamental est le traitement informatisé de ces données et informations. Cette méthode de stockage et de traitement des données et des informations ainsi que leur communication électronique permet de les relier et de les transmettre de manière bien plus rapide et efficace que ce n'était autrefois le cas, et a radicalement transformé l'échelle des capacités d'utilisation.

Les avis élaborés par des deux comités ont donc bien un même objet, les biobanques qui sont créés pour la recherche médicale et exclusivement pour cette fin. Le terme de biobanques au sens utilisé ici désigne des organismes

gérés par le secteur public ou privé, destinés à la conservation de longue durée d'échantillons issus de corps humain et au stockage de données relatives aux personnes concernées, autrement dit d'informations concernant les donneurs des échantillons regroupés.

2 - La nécessité d'un avis

Le prélèvement, la conservation, le traitement et l'utilisation du matériel biologique collecté dans les biobanques, ainsi que des informations relatives aux personnes, recueillies par la même occasion sont des pratiques qui existent depuis longtemps. Mais elles connaissent aujourd'hui une forme de révolution technique. Le recueil et la comparaison à très grande échelle de ces éléments et données d'information permettent des rapprochements qui rendent possible l'acquisition à long terme de précieuses connaissances diagnostiques et thérapeutiques et donnent à ces éléments et données d'information une valeur insoupçonnée jusqu'à présent. La constitution de grandes biobanques va représenter un atout considérable pour le développement des sciences de la vie, de la médecine, de la recherche médicale, de la santé publique et des connaissances démographiques ou de la génétique des populations.

Ces progrès porteurs de grandes promesses suscitent cependant des craintes et une certaine méfiance dans la population. Ces réactions tiennent à la crainte que données et matériel biologiques pourraient être utilisés à d'autres fins que celles qu'avait pu entrevoir le donneur. On comprend en effet que le donneur des éléments biologiques et des informations recueillies dans le cadre d'un projet de recherche médicale ne puisse envisager qu'ils soient ultérieurement mis à la disposition de la police ou de la justice, d'un employeur ou d'une société d'assurance. Les projets de recherche eux-mêmes ne doivent pas utiliser des éléments et données à des fins que les personnes n'auraient pu prévoir lorsqu'elles ont donné leur accord et qu'elles pourraient légitimement contester.

Or la création de biobanques entraîne tout naturellement la transmission des éléments ou informations à des tiers. En outre, le plus souvent les informations venant des donneurs ne concernent pas uniquement leurs propres échantillons corporels mais aussi ceux de leurs parents, voire des groupes de population élargis ou l'ensemble de la population d'un pays.

Les comités nationaux d'éthique français et allemand s'accordent sur le fait que les défis éthiques et juridiques liés aux biobanques sont multiples et imposent la création d'un cadre, permettant la mise en œuvre de réglementations nouvelles et cohérentes, de portée nationale et internationale. Les personnes qui contribuent à ces progrès par le don d'éléments en provenance de leur corps doivent être protégés, par des réglementations claires, d'une utilisation abusive de données qui les concernent personnellement. Mais il faut également éviter que la poursuite du développement technique ne soit entravée par un excès de réglementation. Le cadre à définir doit concilier ces deux préoccupations.

3 - Prise en compte d'une chaîne de responsabilités

Sous le terme de biobanques, il est question de complexes d'activités, intégrant quatre domaines déjà mentionnés qui sont la collecte, la conservation, le traitement et l'utilisation de matériel biologique et de données ; l'ensemble doit être régulé dans un cadre global de ce que l'on désigne comme biobanque. Ceci n'interdit pas de constater que ces différentes activités soulèvent des questions spécifiques et requièrent une solution appropriée. A chaque stade, les acteurs peuvent être différents : ceux qui collectent les tissus, les données et les informations, ne sont pas les mêmes que ceux qui manipulent les substances corporelles recueillies, les munissent d'étiquettes et les codent, les rendent anonymes ou les identifient à nouveau. L'ensemble des domaines d'activité doit cependant être régulé, de façon cohérente, en tenant compte du progrès technique. C'est pourquoi il importe de définir la « chaîne des responsabilités », sans lacunes et de créer une instance chargée de la régulation de l'ensemble. Le modèle convenant à ce rôle est celui d'un administrateur (ou curateur) dont la nature, la fonction et les obligations sont à définir.

4 - Le consentement libre et éclairé

La question du consentement est au cœur du débat sur la régulation éthique et juridique des biobanques. Le principe est à ce point fondamental, qu'il doit structurer l'ensemble des activités, dans les quatre domaines mentionnés des biobanques (collecte, conservation, traitement, utilisation). Les deux comités ont constaté, au cours de leurs discussions communes, que les efforts pour préciser la portée d'un consentement libre et éclairé soulèvent de nombreuses questions.

La question se pose ici de savoir quels objectifs de recherche sont concernés par le consentement du donneur de substances corporelles. S'agit-il exclusivement des objectifs de diagnostic ou de thérapeutique, autrement dit des objectifs primaires qui ont entraîné la collecte, ou également de tous les autres buts scientifiques possibles, qui n'étaient pas prévisibles auparavant, parce qu'ils naissent de la dynamique cognitive du processus de recherche ? Les donneurs doivent-ils faire confiance à l'intégrité de la recherche et consentir d'emblée à l'utilisation d'éléments de leur corps et des informations en résultant pour tous les objectifs de recherche qu'une question scientifique peut générer et qui ne sont pas prévisibles d'avance, doivent-ils donner en quelque sorte un « consentement en blanc » ? Et pour quel degré d'identification des données cela vaut-il ? Les donneurs doivent-ils avoir la possibilité de choisir entre différentes formes de consentement ? Quelle est la limite de l'information qui peut leur être donnée, peuvent-ils consentir à une information naturellement imprécise ?

Les deux comités d'éthique sont en tout cas conscients de la difficulté que posent, en ce qui concerne le consentement libre et éclairé, des préoccupations obligatoirement antagonistes : il y a d'un côté l'intérêt du

patient et la protection de ses données personnelles, au nom duquel on pourrait avoir tendance à effacer le plus rapidement possible le lien entre le matériel biologique, les informations correspondantes et une personne identifiée ; d'un autre côté il y a l'intérêt scientifique qui justifie la possibilité de retrouver la personne en cause, afin de faire la relation entre son cas particulier et les nouveaux résultats. La personne concernée peut aussi elle-même demander à accéder aux nouveaux résultats. Face à cette complexité, les comités d'éthique ressentent la nécessité dans le cas des biobanques d'affiner les conditions d'un consentement libre et éclairé.

Il est clair que l'information à donner, lors du dépôt en banque, et avant toute utilisation pour un projet de recherche, doit être particulièrement précise et étudiée, et doit tenir compte du fait qu'il y aura sans doute toute une suite d'opérations possibles. Il s'ensuit qu'il est impossible de prévoir un modèle unique et abstrait de formule de consentement, mais qu'il y a lieu d'envisager et d'harmoniser toute une série de manières de procéder, et de les faire établir et évaluer par une instance spécifiquement chargée de cette question.

Le CCNE et le NER insistent sur la nécessité de mener sur cette question un débat documenté dans leurs pays respectifs.

5 - La fonction de l'administrateur

En raison de la complexité de l'organisation des biobanques, il est important de prévoir la fonction d'un administrateur (ou « curateur »), qui coordonne les différents stades d'activité et soit responsable du respect de certaines prescriptions.

Le CCNE et le NER s'accordent sur le fait que la tâche de cet administrateur ne se limite pas à la simple gestion des éléments physiques et données d'informations accumulés par les biobanques. Il doit jouer le rôle d'une plaque tournante au sein du système.

D'une part sa tâche consiste non seulement à veiller à ce que, dans chacun des quatre domaines, les principes éthiques et les règles juridiques qui les mettent en œuvre soient respectés mais encore à contrôler si le prélèvement et l'utilisation ultérieure des éléments corporels et des données relatives aux personnes s'effectuent en accord avec la forme de consentement, pour laquelle le donneur a opté. L'administrateur doit en outre contrôler l'accès aux biobanques et s'assurer que les éléments et données ne soient rendus disponibles qu'à des fins de recherche scientifique et dans les conditions qui correspondent au consentement du donneur.

D'autre part, il a le devoir de surveiller si les mesures d'hygiène, de sécurité, et de façon générale la fiabilité de la collection, sont assurées. Enfin, il doit veiller à prévenir tout usage abusif, notamment en cas de dissolution de la biobanque. Pour la réalisation de certaines de ces tâches, il peut être opportun de prévoir l'existence d'une instance d'éthique indépendante.

6 - Nouveaux aspects des questions de solidarité

Le matériel biologique et les informations en résultant peuvent être particulièrement précieuses pour la recherche biomédicale, lorsqu'elles sont collectées et conservées en grande quantité. Les moyens modernes de traitement des données à grande échelle ont ouvert de nouvelles perspectives. Jusqu'ici, la France et l'Allemagne n'ont pas manifesté l'intention de créer des biobanques nationales, comme cela s'est fait en Islande et a déjà commencé, avec de gros moyens en Estonie ou en Grande Bretagne. Néanmoins, ces perspectives méritent d'être discutées en toute transparence. Avec l'accumulation de grandes quantités de données à des fins de recherche biomédicale, s'ouvre un nouveau champ de problèmes touchant aux questions de solidarité, d'altruisme et de justice.

Le principe de la non-commercialisation du corps humain, en vigueur dans de nombreux pays et que reconnaissent la France et l'Allemagne interdit pour des raisons qui dépassent largement le problème des biobanques, de mettre des éléments de son corps à la disposition d'autrui contre rémunération. Mais les deux comités ont évoqué une question parfois posée sur le plan international qui est celle du partage des bienfaits - certains diraient même des bénéfices - résultant de l'activité de collecte et de conservation. Pour les deux comités, s'il s'agissait de reconnaître, à la personne qui a contribué, un droit personnel et un retour financier sur les résultats, ceci risquerait d'affaiblir le principe selon lequel le corps humain, étant hors commerce, conduit à considérer qu'éléments et données ne sont rassemblées dans la banque qu'à la suite d'un don à la recherche. Cependant l'idée peut être débattue que des catégories très particulières de patients puissent demander une forme de priorité dans l'accès à telle ou telle thérapeutique découverte grâce à la biobanque, ou encore qu'une part des résultats de ces activités contribue aux actions collectives de santé ou de bien être. Ces thèmes demandent à être davantage discutés et mûris, mais l'effort de constituer avec le consentement des intéressés de grandes collections à partir d'éléments du corps humain devrait aboutir à une mise en commun des moyens pour un progrès collectif.

7 - Conclusions

Il ressort de cette analyse que malgré quelques différences, en France comme en Allemagne, l'élaboration d'un nouveau cadre de réglementation conciliant la collecte, la conservation, le traitement et l'utilisation des éléments et données rassemblés dans les biobanques, le développement de la recherche avec la protection de l'individu, est nécessaire. Les activités en cause dépassant largement le cadre des frontières nationales, ces efforts doivent donc trouver également une solution sur le plan international.