

Comité Consultatif de Bioéthique

***Avis n° 45 du 19 janvier 2009
relatif aux banques de matériels corporels humains
destinés à la recherche***

***Demande d'avis en date du 20 juin 2005,
D'un centre de génétique humaine,
relative à l'exploitation des banques d'ADN***

Contenu de l'avis

Saisine

I. Préambule

II. Historique des biobanques

III. Exemples de biobanques actuelles

IV. Description des biobanques

V. Dispositions légales

V.1. Sur le plan européen

V.2. Au niveau belge

V.3. Certains pays de l'Union européenne

VI. Les questions éthiques

VI.1. Le consentement éclairé

VI.1.1. Eléments prélevés spécifiquement pour la recherche

VI.1.2. Les échantillons sont des parties résiduelles d'éléments prélevés dans un but diagnostique ou thérapeutique

VI.1.3. Informations à fournir au patient

VI.1.4. Eléments prélevés au niveau d'une collectivité

VI.1.5. Eléments prélevés chez une personne incapable

VI.2. Protection de la vie privée – confidentialité

VI.3. Le droit de propriété des échantillons

VI.3.1. Question de savoir qui est le propriétaire

VI.3.2. Conservation et transmission des échantillons

VI. 3.3. Le droit de savoir ou de ne pas savoir

VI.4. Le gestionnaire-conservateur de la biobanque

VI.5. Accès aux éléments et aux données de la biobanque

VI.6. La reconnaissance des biobanques

VI.7. Le financement des biobanques

VII. Recommandations

Saisine

En date du 20 juin 2005, le Comité Consultatif a reçu une demande émanant de deux généticiens médicaux, exprimant des appréhensions concernant « des dérives commerciales quant à l'utilisation de tests de génétique en général et des tests ADN (Acide Désoxyribonucléique) en particulier ainsi qu'à propos de l'exploitation des banques d'ADN, encore appelées biobanques, qui, dans le domaine des maladies constitutionnelles ¹, sont constituées de prélèvements de patients atteints de maladies rares, voire très rares (maladies orphelines). ».

Le Comité a décidé de prendre cette demande en considération et a confié à la commission 2006/2 - Bis une réflexion plus générale sur les questions éthiques soulevées par les banques de tissus et produits dérivés prélevés et conservés à des fins de recherches communément appelées « biobanques ».

I. Préambule

Dans le présent avis, on entend par biobanque une structure qui assure le stockage et la mise à disposition de matériel corporel humain exclusivement pour la recherche scientifique fondamentale, clinique ou appliquée.

Une récente loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique² définit le matériel corporel humain comme tout matériel biologique, y compris les tissus, les cellules, les gamètes, les embryons et les fœtus ainsi que les substances qui en sont extraites - ici tout particulièrement l'ADN - et quel que soit leur degré de transformation (voir article 2,1°).

A ces échantillons de matériel humain sont le plus souvent associées des données personnelles d'identification – âge, sexe, date et lieu de prélèvement – ou des données de santé – diagnostic, traitement, évolution.

Le présent avis ne concerne que les collections de matériel corporel humain destiné à la recherche académique ou appliquée à des fins commerciales. Il ne traite pas des banques d'organes, de cellules ou de tissus constituées en vue de transplantations autologues ou hétérologues, dans le cadre d'application thérapeutique. De même, sont exclues du présent avis les collections de gamètes ou de tissus reproductifs en vue d'une procréation médicalement assistée, ou encore les banques de sang ou de ses constituants à but thérapeutique. Ces différentes collections font l'objet de textes législatifs spécifiques ainsi

¹ Entendez par maladie constitutionnelle une maladie ou une anomalie due à une mutation germinale présente dès la fécondation dans toutes les cellules par opposition à des maladies comme par exemple la plupart des cancers causés par des mutations somatiques survenant plus tard dans la vie et n'affectant pas l'ensemble des cellules. Ces mutations germinales génératrices de maladies constitutionnelles sont en général - il existe des exceptions – transmises par un ou par les deux parents et sont donc héréditaires.

² Cette loi est issue de la proposition de loi de MM. Vankrunkelsven, Mahoux et Beke, Mmes Defraigne, Delvaux et Lanjri et Brotchi, adoptée au Sénat le 18 juillet 2008 et transmise à la chambre des Représentants sous forme de projet de loi le 25 juillet 2008 (Doc. 52 1409/001). Ce projet a été adopté en commission de la santé publique le 10 novembre 2008 et en séance plénière de la chambre le 4 décembre 2008. La loi définitivement adoptée le 19 décembre 2008 (M.B. 30 décembre 2008) ne diffère que très peu et sur des détails formels de la proposition de loi initiale.

que de précédents avis du Comité consultatif ³. Sont également exclues du présent avis les questions éthiques soulevées par les banques d'ADN constituées et utilisées dans un cadre judiciaire.

II. Historique des biobanques

Les biobanques existent de longue date, en particulier dans les services d'anatomie pathologique et les services d'anatomie des centres hospitaliers, mais également dans les musées d'histoire naturelle.

Au 19^{ème} siècle et dans la première partie du 20^{ème} siècle, ces collections ont été encouragées par les autorités. On peut citer, à ce propos, l'édit des autorités autrichiennes en 1813 favorisant les collections de tissus et de pièces anatomiques.

Ces collections constituées de pièces d'autopsie et de l'excédent des biopsies reçues pour examen diagnostique, sont parfois très importantes. A titre d'exemple, citons la collection de l'École de Médecine de l'Université de Graz en Autriche qui compte plus de 3 millions d'échantillons correspondant à quelques 800.000 patients. La collection de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris contient quant à elle environ 10.000 cerveaux recueillis post mortem depuis cent cinquante ans et celle de l'Institut Bunge à Anvers (Belgique) en compte 3.000 collectés depuis 1935.

Jusqu'à ces dernières années, ces échantillons, la plupart du temps fixés et enchâssés dans la paraffine ou dans un autre support, étaient essentiellement utilisés pour l'enseignement et les contrôles de qualité, ou pour confirmer un diagnostic par application de techniques nouvelles.

Ces collections ont joué un rôle considérable dans les progrès de la science médicale. Une part importante de la classification des maladies et, tout particulièrement, l'identification et la classification des cancers, ont été réalisées grâce à l'exploitation de ces collections de tissus conservées dans les instituts d'anatomie pathologique.

Ces vingt dernières années, les progrès de la biologie moléculaire et plus spécifiquement de la génétique et de la protéomique ⁴ ont modifié le caractère de ces collections. Les techniques actuelles permettent, quoique dans certaines limites, d'étudier sur les tissus fixés : l'ADN, l'ARN et dans un moindre mesure les protéines. Les difficultés de cette approche ont cependant rapidement fait ressentir le besoin de collections de tissus frais, congelés dans des délais courts après leur prélèvement, et ce afin d'assurer une conservation aussi parfaite que possible. L'évolution de ces collections est impressionnante, mais néanmoins elles ne répondent pas complètement aux besoins actuels de la recherche et de l'industrie.

Dans les banques de tissus les plus anciennes, les échantillons anonymisés ⁵ ne sont le plus souvent associés qu'à un minimum de données cliniques - âge, sexe, date de prélèvement, diagnostic - ce qui en limite l'utilité. Il ne faut cependant pas en nier l'intérêt. Les collections de squelettes, momies et autres matériels humains conservés dans les musées de sciences naturelles ont permis de préciser les conditions de vie de populations disparues et ont fait

³ Voir notamment l'avis du Comité n° 11 du 20 décembre 1999 relatif au prélèvement d'organes et de tissus chez des sujets sains vivants en vue de transplantation et l'avis du Comité n° 42 du 16 avril 2007 relatif aux banques de sang de cordon ombilical.

⁴ protéomique : étude des protéines présentes dans une cellule ou un tissu, en vue d'identifier celles qui sont spécifiques à une pathologie.

⁵ Pour voir ce que recouvre cette notion d'échantillons anonymisés, voir infra point IV, Description des biobanques, dernier alinéa.

avancer les connaissances sur l'histoire de l'humanité. Ces collections anciennes ont également permis d'étudier les modifications dans l'incidence de certaines pathologies en fonction du temps (peste et syphilis par exemple), mais aussi de leur présentation en raison du développement de thérapeutiques efficaces. Plus récemment, l'analyse a permis de détecter la présence du virus VIH (virus de l'immunodéficience humaine) dans un échantillon collecté en 1959 à Kinshasa, soit près de 20 ans avant la description de l'affection en 1980, apportant ainsi une information précieuse sur l'origine de l'épidémie.

La plupart du temps cependant, les échantillons sont identifiés par un numéro de codification. La clef de codification permet de retourner vers le patient donneur, de manière soit à faire bénéficier celui-ci des progrès diagnostiques, soit d'enrichir la base de données d'informations nouvelles sollicitées par le chercheur.

A côté de ces banques de tissus et de cellules se sont développées des *banques d'acide désoxyribonucléique (ADN)*, constituées au départ essentiellement de prélèvements effectués chez des patients porteurs d'affections transmises par une ou un petit nombre d'anomalies génétiques (affections à transmission mendélienne), afin d'obtenir le matériel nécessaire à l'identification des anomalies responsables de l'affection, dans un objectif essentiellement diagnostique ou physiopathologique.

Ces échantillons posent des problèmes de confidentialité particuliers puisqu'ils contiennent des informations concernant entre autres l'état de santé, l'origine familiale ou ethnique du patient donneur, mais également des données concernant ses proches ou le groupe social auquel il appartient. Ils font généralement l'objet d'une procédure de codification telle que le chercheur qui dispose de l'échantillon ignore l'identité du patient.

III. Exemples de biobanques actuelles

Les progrès de la biologie moléculaire ont modifié la nature même des biobanques. Les échantillons accumulés ont acquis une valeur considérable, d'une part pour le chercheur et d'autre part pour l'industrie. Pour le chercheur, ces matériaux - tissus, cellules, ADN - doivent permettre d'identifier non seulement les anomalies à la base des maladies héréditaires mendéliennes, mais également les anomalies acquises (somatiques) qui jouent un rôle dans de nombreuses affections non héréditaires telles les cancers, les démences et d'autres affections dégénératives. Ces recherches devraient permettre de développer des outils diagnostiques plus efficaces, des tests permettant de détecter de manière précoce les sujets à risque, voire de développer des outils thérapeutiques de grande spécificité.

L'industrie du médicament et des produits de santé ne peut ignorer cette évolution. Dès à présent, des tests diagnostiques et des moyens thérapeutiques ont été développés et ont contribué à des progrès significatifs dans le traitement de certaines affections, par exemple le cancer du sein et certaines formes de leucémie.

Ces études requièrent des biobanques de grande taille. C'est pourquoi à côté des collections scientifiques centrées sur une pathologie, souvent réalisées par un seul chercheur ou par une équipe de chercheurs, se sont développées des biobanques de grande taille.

L'exemple des 3 millions d'échantillons de l'École de Médecine de Graz a déjà été cité plus haut.

En France, la biobanque du Genethon compte 46.000 échantillons, celle du Centre pour l'étude du polymorphisme humain 20.000 en 2002 et l'institut de biologie de Lille 15.000 en 2000. Ces collections n'ont depuis cessé de s'enrichir.

On ne peut ignorer les collections d'ADN constituées et gérées par les autorités judiciaires et la police. Au Royaume Uni la « Police National DNA database » compte déjà 4.000.000 d'échantillons.

D'autres collections, essentiellement d'ADN, se sont développées à partir de populations.

Le premier exemple est représenté par l'« Icelandic Health Sector Database » qui a pour projet de rassembler des échantillons de sang et les données médicales (qui sont conservées depuis 1915) de la totalité de la population de l'Islande, à savoir 270.000 personnes, pour une grande part descendant des Vikings qui se sont installés dans l'île aux IX^{ème} et X^{ème} siècles. L'isolement de cette population et son caractère fort homogène en font l'intérêt pour des études génétiques. Son objectif est d'accroître les connaissances concernant le rôle respectif de la prédisposition génétique et des facteurs de l'environnement dans la pathogénie d'affections fréquentes : cancer, maladies cardio-vasculaires, diabète, etc. « The Act of Health Sector Database » définit les conditions selon lesquelles tous les dossiers médicaux seront entrés dans la base de données, sauf si le sujet concerné a marqué son opposition (opting out). La firme « deCode Genetics » a obtenu l'utilisation exclusive de cette base de données pour une période de 12 ans. Cette firme a ensuite conclu avec la société pharmaceutique Roche une convention de recherche concernant l'étude de douze affections fréquentes. En contrepartie de ces accords, les progrès thérapeutiques ou diagnostiques qui en découleraient seront offerts gratuitement à la population islandaise. Le projet fait l'objet de critiques tant de la part de la population islandaise que de la part de la communauté scientifique concernant la protection de la vie privée et l'absence de consentement formel (opting in). Le risque de l'envahissement de la vie privée par la technologie informatique a également soulevé des craintes. Les autorités islandaises considèrent cependant qu'un consentement formel n'est pas nécessaire puisque les données collectées sont vues comme anonymes ou du moins non identifiables sans un effort important et qu'elles sont utilisées dans l'intérêt de la communauté dans son ensemble. Afin de protéger la vie privée, l'article 14 de la convention interdit de fournir des données concernant des individus. Seules des données concernant des groupes de sujets peuvent être collectées ⁶.

Une autre inquiétude formulée par la population islandaise et le monde scientifique est la liberté de l'accès aux données. L'accord entre « deCode » et Roche constitue un obstacle quant à la possibilité pour d'autres chercheurs d'accéder aux informations de la base de données. Si les autorités islandaises exercent un contrôle sur la firme deCode, elles n'en ont pas sur les utilisateurs de seconde main.

Relevant d'une stratégie analogue, à savoir l'étude d'une population isolée dont l'arbre généalogique est connu, une société scientifique australienne a initié en 2000 la collecte d'informations et d'échantillons de sang de 900 des habitants de l'île de Norfolk dans l'océan pacifique. Deux tiers des habitants de cette petite île volcanique sont des descendants de Fletcher Christian, de ses huit compagnons mutinés de la « Bounty » et de leurs épouses polynésiennes exilés en 1856 sur l'île par le gouvernement britannique. En étudiant cette population très homogène sur le plan génétique, les scientifiques espèrent identifier les gènes qui jouent un rôle dans le développement de l'hypertension artérielle. Le gouvernement de l'île avait refusé une première proposition d'étude en posant des questions liées à la propriété de l'information obtenue, son contrôle, le respect de la vie privée et la crainte que les habitants ne soient considérés comme des cobayes. Leur changement

⁶ B. Godart, J. Schmidtke, J.J. Cassiman & S. Ayme, "Data storage and DNA banking for biomedical research : informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits - A professional perspective", *European J. of human genetics* 2003, suppl 2, S88-S122.

d'attitude est justifié par l'intérêt général et tout particulièrement celui de la population étudiée en termes de santé ⁷.

D'autres études à l'échelle des populations sont également soit en cours, soit à l'état de projet⁸.

Citons à titre d'exemple, l'Estonian Genome Foundation Human Genes Research act 2000 qui a pour objectif de réglementer la création et le fonctionnement d'une biobanque regroupant les dossiers médicaux et les échantillons d'ADN d'une fraction de la population estonienne. Le don d'ADN se fait sur base volontaire et la confidentialité des données est assurée par la loi de manière à empêcher les atteintes à la vie privée. A ce jour, plus de 10.000 volontaires ont été recrutés. Les autorités estoniennes considèrent cette base de données comme une ressource à commercialiser.

La biobanque de Grande-Bretagne (*UK Biobank*) projette d'enregistrer les données et des échantillons de sang et d'urine de 500.000 sujets choisis dans une tranche d'âge de 40-69 ans et suivis pendant 30 ans, pour étudier l'influence sur la santé de facteurs de l'environnement, du mode de vie et de l'hérédité. Cette initiative publique a débuté en 2006 sous le contrôle d'un comité d'éthique indépendant et d'un conseil de gestion (Governance Council).

En Belgique, le gouvernement flamand a par ailleurs annoncé son intention d'affecter des fonds à la constitution d'une banque de données cliniques et de matériaux corporels d'origine humaine appelée « BioBank Vlaanderen ». Cette biobanque sera à la disposition de la recherche académique et industrielle (Belga – 23/09/2008).

Cette énorme masse de matériel suscite évidemment l'intérêt des chercheurs mais également de l'industrie. Cette dernière n'a de contact direct, ni avec les patients, ni avec la population, excepté peut-être à travers les volets pharmacogénétiques des essais cliniques. Elle est dès lors désireuse d'avoir accès à ces biobanques pour ses programmes de recherches. D'où, à titre d'exemple, l'intérêt pour la base « deCode Genetics » regroupant les échantillons et les données de la population islandaise.

Ces grandes collections, si l'on n'y prend garde, pourraient devenir des outils de pouvoir. Elles ont en tous cas une grande valeur intellectuelle qui peut être exploitée et qui est évidemment potentiellement à l'origine d'une valeur financière ⁹. Une collection de matériel corporel humain, même modeste, provenant de sujets atteints d'affections rares peut acquérir un intérêt commercial et le danger de transfert ou d'une vente sur les marchés nationaux et internationaux aux dépens d'une recherche scientifique désintéressée n'est pas négligeable. Au niveau idéologique, on peut envisager le risque de la constitution de biobanques à partir de prélèvements effectués chez des sujets caractérisés non par leur état de santé mais par certains comportements ou modes de vie, avec comme conséquences possibles l'utilisation de ce matériel et des données qui y sont associées à des fins abusives ou discriminatoires. Enfin, au niveau international, l'utilisation de données génétiques de la population d'un pays pourrait apparaître comme une exploitation des sujets donneurs avec un retour nul ou modeste pour le pays ou sa recherche, comme cela semble être le cas pour le protocole islandais.

En outre, il faut souligner l'intérêt que de telles données peuvent représenter pour les compagnies d'assurances et les services d'enquêtes de police.

⁷ F. Manni, « A qui appartient votre DNA ? », *Le Monde Diplomatique* juin 2008, pages 1,18-19.

⁸ Pour en avoir un aperçu : voir B. Godart et al., op cit. note de bas de page n°6.

⁹ Voir Avis n°77 du CCNE français : « Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées : « biobanques » « biothèques » », disponible sur <http://www.ccne-ethique.fr/>

IV. Description des biobanques

Les collections des biobanques diffèrent selon la *nature des éléments* du corps humain qui sont collectés et *la procédure* utilisée pour assurer la protection de la vie privée ainsi que des données personnelles associées aux échantillons.

Les échantillons, autrefois des organes, sont aujourd'hui le plus souvent des tissus enrobés ou congelés, des cellules congelées ou en culture, des échantillons de sang, d'urines ou d'autres liquides du corps humain ou encore des échantillons d'ADN extrait de ces différents éléments. Ce dernier a l'avantage de demander une procédure de conservation simple par réfrigération disponible dans tous les laboratoires. En revanche, la conservation de tissus et de cellules demande une expertise et un matériel approprié.

Dans le passé, il y a encore trente ans, les malades décédés dans les grands hôpitaux étaient autopsiés de manière presque systématique. Certains de leurs organes étaient prélevés et conservés à des fins principalement d'enseignement. L'évolution des mentalités, concrétisée par des législations concernant la protection de la vie privée et certains scandales largement répercutés par les médias, ont modifié cette situation. Rappelons parmi d'autres, la collection de fœtus de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Paris conservés dans des bocaux de formol, sans grande précaution. Plus récemment, six cents organes d'enfants, collectés en dehors de tout consentement voire à l'insu des parents, ont été découverts dans un laboratoire d'anatomie en Grande Bretagne ¹⁰.

A l'heure actuelle, les éléments collectés proviennent essentiellement de tissus adressés pour des tests diagnostiques ou de tissus réséqués à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Une partie de ces éléments est *utilisée pour les examens diagnostiques en vue desquels ils ont été prélevés*. L'excédent est conservé avec pour objectif de permettre des examens complémentaires si le diagnostic initial n'est pas assuré ou remis en question sur la base d'éléments nouveaux. Ce sont ces tissus qui constituent aujourd'hui la base des biobanques développées dans les instituts d'anatomie pathologique. *Leur utilisation secondaire* est alors de constituer une réserve d'éléments du corps humain à l'intention des chercheurs. Si un de ceux-ci souhaite disposer d'échantillons de cancer du colon, par exemple, il peut, en faisant appel à la biobanque, en obtenir dans un délai assez court. Par contre, s'il doit constituer cet échantillon *de novo*, cela peut prendre du temps et mettre en difficulté son projet de recherche.

Jusqu'à ces dernières années, ces collections se faisaient à l'insu du patient, voire même de la communauté. La protection de la vie privée était habituellement assurée. Les échantillons et les données associées étaient essentiellement identifiés par un numéro, généralement séquentiel suivant l'ordre de réception par le laboratoire. Il existait par ailleurs une liste permettant de faire la relation entre les numéros des échantillons et l'identité des patients. Cette liste de concordance n'est le plus souvent pas directement accessible au chercheur qui détient l'échantillon.

¹⁰ D. Sicard, Le Monde du 26 février 2008. Pour le rapport de la commission d'enquête mise en place suite à ce scandale : voir "Royal Liverpool Children's Inquiry Report". London: Stationery Office, 2001, disponible sur: www.rlcinquiry.org.uk/. Voir aussi J.L. Burton & M. Wells, « The Alder Hey Affair : Implications for pathology practice », *J. Clin. Pathol.* 2001, 54, pages 820-823.

Entretemps, le contexte sociologique s'est considérablement modifié. Le caractère inviolable du corps humain et de la vie privée de même que le droit à l'autonomie sont devenus des valeurs essentielles de nos sociétés. Elles se sont concrétisées dans un ensemble de lois, de déclarations et de directives internationales et nationales. Il en ressort que le patient devrait être informé du devenir des échantillons prélevés et de l'utilisation des fragments résiduels à des fins de recherche. Cette utilisation est conditionnée soit par l'absence d'opposition (opting out), soit par l'obtention d'un consentement formel (opting in) de la part du patient. Ce point est développé plus loin.

Il importe de distinguer clairement les situations suivantes.

1. Les échantillons de matériel humain ou les organes qui sont prélevés dans un but thérapeutique, tels les cellules souches du sang de cordon, la moelle hématopoïétique, certaines cellules de sang périphérique et les organes à transplanter. Cet aspect n'est pas traité dans le présent avis.
2. L'excédent de tissus ou autres éléments prélevés dans un but diagnostique. Dans cette catégorie, on distingue les échantillons conservés dans les services d'anatomie et d'anatomie pathologique dans un objectif essentiellement d'enseignement et les éléments destinés à la recherche. Rentrent aussi dans cette classe, les échantillons de sang prélevés à la naissance dans le cadre du diagnostic des affections métaboliques et conservés dans les centres de génétique (cfr Avis n° 25 du 17 novembre 2003 du Comité consultatif de Bioéthique de Belgique relatif à la durée de conservation des fiches de sang et la confidentialité des données concernant le dépistage des anomalies congénitales métaboliques).
3. Des échantillons de matériel corporel humain prélevé spécifiquement pour la recherche.
4. Des collections d'éléments du corps humain, principalement d'ADN, constituées pour les besoins de la justice. Cet aspect n'est pas traité dans le présent avis.

Les éléments du corps humain conservés se distinguent par ailleurs par la nature et la forme des données personnelles qui y sont associées. Les objectifs de la recherche impliquent en effet de disposer d'informations concernant le donneur et sa pathologie.

A cet égard, trois situations peuvent se présenter.

1. L'échantillon de tissus d'origine humaine n'est associé qu'à des données de base qui ne permettent pas d'identifier le patient et donc d'obtenir ultérieurement des informations complémentaires le concernant. Ce sera l'exemple fréquent des échantillons associés à un minimum de données telles que l'âge, le sexe et la pathologie du donneur. On peut parler dans ce cas **d'échantillons anonymes ou plus exactement anonymisés**.
2. Les échantillons sont identifiés par un code. L'identité du sujet et ses données personnelles sont accessibles à la personne qui dispose de la liste de concordance entre le code et le nom du patient. Il est question **d'échantillons codés**. C'est la modalité la plus fréquemment utilisée aujourd'hui. En effet, lors de la collecte des échantillons, il est difficile de prévoir l'usage qui en sera fait et, dès lors, des données personnelles qui seront nécessaires à la recherche entreprise. Le chercheur souhaite disposer de la possibilité de pouvoir retourner au dossier du patient pour le cas échéant compléter la base de données, en fonction des besoins. Dans certains cas, en particulier dans les études génétiques, on utilise une double codification. L'échantillon est porteur d'un code qui renvoie à un second code conservé par une

tierce partie et qui à son tour donne accès à l'identité du donneur ou à ses données personnelles.

3. On parle **d'échantillons identifiables** lorsque le chercheur qui a accès aux tissus peut identifier le sujet donneur et accéder à ses données personnelles directement.

V. Dispositions légales

Jusqu'il y a peu, il n'existait pas de législation belge ou de directive européenne traitant spécifiquement des banques de matériel corporel humain destiné à la recherche scientifique. Par contre, différentes dispositions traitent des collections de matériel corporel humain prélevées à des fins de transplantation ou de traitement chez l'homme.

V.1. Sur le plan européen, il faut citer la Directive Européenne 2004/23/CE du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution de tissus et de cellules humains. Cette directive recommande en son article 12(2) alinéa 2: « Les états membres s'efforcent de garantir que l'obtention de tissus et de cellules en tant que tels s'effectue sans but lucratif ».

La directive 2006/17/CE du 8 février 2006 porte application de la directive précitée concernant certaines exigences techniques relative au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules humains. Enfin, la directive 2006/86/CE du 24 octobre 2006 concerne les exigences de traçabilité, la notification de réactions ou d'incidents indésirables graves ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, la transformation, la conservation et le stockage des tissus et cellules d'origine humaine. Ces trois directives concernent cependant essentiellement les tissus et cellules destinés à *des usages thérapeutiques*.

V.2. Au niveau belge, outre la loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes et ses arrêtés d'application¹¹, il faut citer l'Arrêté Royal du 23 décembre 2002 relatif au prélèvement, à la conservation, à la préparation, à l'importation, au transport, à la distribution, à la délivrance de tissus d'origine humaine ainsi qu'aux banques de tissus d'origine humaine. Au contenu fort semblable à celui de la Directive 2004/23/CE susmentionnée, il déclinaient les critères de reconnaissance et les exigences de qualité des banques de tissus d'origine humaine. Cet arrêté a été annulé par l'arrêt n° 141137 du 24 février 2005 du Conseil d'État pour des raisons d'absence de fondement légal¹².

Il convient à présent d'examiner en détail la loi du 19 décembre 2008 *relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique* » puisque cette loi constituera, à dater de son entrée en vigueur, la base du nouveau corpus réglementaire en la matière¹³.

¹¹ dont l'A.R. du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus.

¹² Suite à cette annulation, l'AR antérieur du 15 avril 1988 a retrouvé à s'appliquer ; cet arrêté visant essentiellement les organes, tissus et cellules collectés à des fins thérapeutiques, le statut de ces éléments corporels stockés à des fins de recherche restait dans un flou juridique.

¹³ Pour la loi du 19 décembre 2008, voir supra, note de bas de page n°2.

Cette loi reprend pour l'essentiel les éléments de la directive 2004/23/CE. Comme la loi française à ce propos, **la loi belge s'applique** au don, au prélèvement, à l'obtention, au contrôle, au traitement, à la conservation, au stockage, à la distribution et à l'utilisation du matériel corporel humain destiné à des applications diagnostiques ou thérapeutiques chez l'homme, mais aussi à des fins de recherche scientifique, en ce compris le prélèvement de cellules souches et l'ensemble des opérations effectuées à partir de celles-ci, quelle que soit leur origine : moelle, sang périphérique, sang du cordon, cellules embryonnaires, etc. Seuls sont exclus du champ d'application de la loi, les prélèvements d'organes en vue de transplantation visés par la loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes, les opérations effectuées avec le sang et les dérivés du sang et visées par la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine, le prélèvement et les opérations effectuées avec du matériel corporel humain en vue d'un usage autologue dans le cadre d'une seule et même intervention, le don et les opérations effectuées dans un objectif exclusivement de diagnostic au bénéfice de la personne chez qui le matériel a été prélevé (voir article 3).

Le texte prévoit que **tout prélèvement de matériel corporel humain** en vue d'une application humaine ou de recherche doit être **effectué sous la responsabilité d'un médecin** dans un hôpital agréé (voir article 4). Aucun avantage matériel autre qu'une indemnité pour les frais et la perte de revenus ne peut être offert en échange du don de matériel corporel humain. Toutes les opérations s'effectuent sans but lucratif (voir article 6).

La banque de matériel humain doit être exploitée par un hôpital agréé tel que visé dans la loi sur les hôpitaux coordonnée le 7 août 1987 **ou par** un hôpital exploité par la Défense nationale **ou par** une université dotée d'une faculté de médecine de plein exercice qui exploite un hôpital universitaire (voir article 7, §1^{er}). Les banques de matériel corporel humain et les structures intermédiaires (à savoir les structures organisées qui peuvent effectuer le traitement, la conservation, le stockage et la distribution de matériel corporel humain en collaboration avec une banque de matériel corporel humain - voir article 2, 25° -) doivent faire l'objet d'un **agrément** par le Ministre de la Santé publique. Le Roi fixe les critères de reconnaissance, les normes de qualité et de sécurité ainsi que les modalités de fonctionnement auxquels doivent répondre lesdites banques (voir article 7, §§2 et 3).

L'article 8, 1^o de la loi interdit le **prélèvement** et toute opération sur du matériel corporel humain qui n'est pas effectué **dans un but** préventif, diagnostique ou thérapeutique précis et scientifiquement fondé ou dans un but de recherche scientifique précis et pertinent et dont la finalité a été précisée.

Dans ces différentes dispositions, la loi ne fait pas de distinction entre la banque à finalité thérapeutique et celle établie exclusivement à des fins de recherche.

*En revanche, en ce qui concerne le **consentement du donneur**, le législateur fixe des règles différentes. En effet, l'article 20, §1^{er} dispose que, « pour toute utilisation secondaire de matériel corporel humain, c'est-à-dire une utilisation autre que celle pour laquelle le matériel a été prélevé, un consentement explicite doit être préalablement obtenu par le gestionnaire de la banque alors que le §2 de cet article précise que « pour l'utilisation de matériel corporel humain résiduel à des fins de recherche scientifique, le consentement est réputé avoir été donné pour autant que le donneur ou une personne compétente à donner son*

consentement n'aient pas communiqué préalablement à toute opération effectuée avec ce matériel corporel humain résiduel, leur refus au médecin qui a effectué le prélèvement ou au médecin chef de l'hôpital. ».

« Toute forme d'utilisation secondaire du matériel corporel humain, ainsi que les objectifs spécifiques de celle-ci, doivent faire l'objet d'un avis préalable favorable d'un comité d'éthique qui répond aux dispositions de l'article 2,4°, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (voir article 21) ».

Le chapitre VI de la loi concerne spécifiquement les dispositions relatives aux « **biobanques** » définies comme « **les structures qui assurent le stockage et la mise à disposition de matériel corporel humain, exclusivement pour la recherche scientifique et qui n'est destiné à aucune application humaine (voir article 2,27°)** ». Les objectifs, finalités et activités de chaque biobanque doivent faire l'objet d'un avis favorable d'un comité d'éthique visé à l'article 11, §3, alinéa 2 de la loi du 7 mai 2004 c'est-à-dire en pratique, l'un des comités d'éthique habilités à rendre l'avis unique concernant un protocole de recherche sur la personne humaine. Il en est de même pour chaque mise à disposition de matériel corporel humain par une biobanque, sauf si le matériel est destiné à une recherche *in vitro* ou de recherche en modèles d'expérimentation animale (voir article 22, §1^{er}).

Le §2 de l'article 22 prévoit enfin que la biobanque doit tenir un registre au sujet de la nature du matériel corporel humain dont elle assure le stockage et la mise à disposition, ainsi que son origine et sa destination.

C'est au Roi qu'il appartient de fixer « la liste des articles de la loi qui sont applicables aux biobanques destinées à des fins de recherche scientifique et au matériel corporel humain dont elles effectuent le stockage et/ou la mise à disposition. Il pourra prévoir un régime adapté qui répond aux caractéristiques particulières des biobanques (voir article 22, §3) ».

Certains aspects liés à la **création et au fonctionnement des biobanques doivent répondre aux prescrits d'autres dispositions légales**, telles que la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel et son Arrêté Royal d'exécution du 13 février 2001, la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient en ce qu'elle concerne l'information et le consentement et enfin, la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

V.3. Certains pays de l'Union Européenne disposent de textes législatifs ou de recommandations concernant les banques de tissus à des fins de recherche. C'est le cas entre autres du Royaume-Uni et de la France.

Il y a quelques années, *le Royaume-Uni* a été confronté à la découverte dans des services d'anatomie pathologique de collections d'organes et de tissus, conservés à l'insu des parents, après des autopsies d'enfants¹⁴. Ces pratiques considérées comme acceptables par la majorité des pathologistes ont justifié l'adoption du « Human Tissue Act »¹⁵ en 2004 en Angleterre et du « Human Tissue (Scotland) Act »¹⁶ en 2006 en Ecosse ainsi que la mise en place de la « Human Tissue Authority »¹⁷. Cette institution a pour mission la reconnaissance

¹⁴ cfr supra note de bas de page n° 10.

¹⁵ Disponible sur http://www.opsi.gov.uk/ACTS/acts2004/ukpga_20040030_en_1

¹⁶ Voir http://www.opsi.gov.uk/legislation/scotland/acts2006/asp_20060004_en_1

¹⁷ Voir <http://www.hta.gov.uk>

des banques de tissus et le contrôle de leurs modalités de fonctionnement. Son activité couvre un domaine très large comprenant l'utilisation de tissus ou de cellules pour la transplantation, l'enseignement, l'audit clinique, la recherche, ainsi que la pratique de l'autopsie et les examens anatomiques.

Le « Human Tissue Act » insiste sur la nécessité d'un consentement avant l'archivage des tissus et des données personnelles les concernant, que les tissus soient prélevés chez un sujet vivant ou décédé. Il insiste également sur l'importance de la confidentialité, en particulier dans le cas d'études génétiques. Ces règles ne sont cependant pas d'application si les échantillons proviennent de sujets décédés depuis plus de 100 ans, de manière à ne pas créer de difficultés pour les collections existantes, en particulier celles des services d'anatomie.

Cette loi permet également l'utilisation des échantillons collectés avant la mise en application du « Human Tissue Act », à savoir le 1^{er} septembre 2006, s'ils sont anonymisés.

Une certaine littérature insiste cependant sur la difficulté d'application de ces recommandations et, tout particulièrement, sur la difficulté d'obtenir un consentement, et d'informer les donneurs sur les utilisations possibles des matériaux déjà collectés. Nous reviendrons sur ce point au chapitre suivant « Les questions éthiques ».

En France, de 1996 à 2004, il existait une législation sur les collections de tissus et substances dérivées, avec une définition restrictive de ces termes, à savoir un ensemble d'échantillons prélevés sur un groupe de personnes choisies en fonction de caractéristiques cliniques ou biologiques à des fins de recherches en génétique. Il existait d'autres dispositions concernant d'autres types de collections. La loi du 6 août 2004 relative à la Bioéthique¹⁸ unifie les différents régimes en parlant d'éléments du corps humain sans plus faire référence à des collections et sans réserver des règles particulières à la génétique. Elle en régit l'utilisation pour la recherche, la transplantation, la procréation médicalement assistée et la génétique.

Ces dispositions légales prévoient la déclaration pour ce qui concerne l'action de collecter, l'autorisation pour l'acte de céder les éléments du corps collectés et l'autorisation pour l'importation et l'exportation d'éléments du corps humain. La déclaration de collecter est renouvelable tous les 5 ans.

¹⁸ Depuis cette loi du 6 août 2004, les principes généraux relatifs au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain sont inscrits aux articles L.1211-1 à L.1211-9 du code de la Santé publique. Voir le site : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469&dateTexte=>

VI. Les questions éthiques

Le questionnement éthique suscité par les biobanques repose sur la nature même de ces collections qui associent, d'une part, des éléments de nature humaine dont certains permettent des études génétiques et, d'autre part, des données personnelles dont celles ayant trait à la santé, telles qu'elles sont définies dans la loi sur la protection de la vie privée. Ces aspects ont déjà été partiellement envisagés lors de la description des différentes variétés de biobanques.

VI.1. Le consentement éclairé

Il faut distinguer à ce propos les éléments collectés spécifiquement pour la recherche et les parties résiduelles des éléments prélevés dans un but diagnostique ou thérapeutique.

VI.1.1. *Éléments prélevés spécifiquement pour la recherche*

Si les éléments sont prélevés spécifiquement pour la recherche, un **consentement formel, écrit** est nécessaire pour la collecte, la conservation des substances d'origine humaine et des données personnelles qui y sont associées, et ce d'autant plus que ces éléments ne sont pas collectés dans un but thérapeutique ou diagnostique dans l'intérêt direct du patient. Cette obligation découle de principes éthiques fondamentaux concernant les droits des sujets participants à la recherche, droits résumés dans l'article 11 de la déclaration d'Helsinki :

« Il est du devoir des médecins participant à la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'autodétermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. ».

Des arguments identiques se retrouvent dans la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain et la loi belge du 7 mai 2007 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Le consentement se doit d'être éclairé. Le sujet doit être informé de façon complète des conditions dans lesquelles les échantillons et les données seront collectés. Il doit connaître la nature des données personnelles associées et la durée de conservation. Il doit être informé de l'utilisation qui sera faite de ses échantillons et de ses données.

Les recommandations britanniques, suisses et suédoises prévoient que le sujet a le droit de se prononcer sur une utilisation précise ou étendue de ses échantillons, par exemple pour la recherche concernant le cancer du sein, le cancer en général, ou la recherche médicale au sens large. Il peut marquer son opposition vis-à-vis de certains objectifs, par exemple, les études génétiques ayant trait au comportement ou au psychisme, ou encore une exploitation commerciale des échantillons.

Si le Comité insiste sur l'importance de définir ces modalités lors du consentement initial, il souligne aussi la difficulté de les fixer de manière exhaustive à ce moment. En effet, la durée de vie des échantillons, en particulier d'ADN, est longue et il est difficile de prévoir aujourd'hui les études qui demain, dans 10 ou 20 ans, pourraient tirer intérêt de leur utilisation. L'expérience apprend aussi combien il est difficile de recontacter les sujets donateurs.

Dès lors, certains membres du Comité proposent en cas de non réponse ou de décès, de postuler un consentement tacite (« consentement présumé »), par analogie avec la loi sur le don d'organes et ce, pour autant que le sujet n'ait pas manifesté antérieurement d'opposition à une utilisation plus large de ses échantillons et de ses données que celle initialement prévue ; dans ce cas, un nouvel avis d'un Comité d'éthique concernant ces recherches est cependant nécessaire.

Si cette position simplifie le travail des chercheurs, d'autres membres du Comité privilégient cependant la protection de la vie privée et l'obligation d'un consentement formel du donneur au moment du prélèvement sur les diverses destinations possibles de ses échantillons et de ses données personnelles. A défaut, un nouvel accord concernant un projet de recherche non prévu initialement leur paraît nécessaire.

D'autres enfin prônent la possibilité d'une utilisation sans consentement des échantillons très anciens, datant par exemple de plus de cent ans, comme le prévoient les dispositions britanniques.

VI.1.2. Parties résiduelles d'éléments prélevés dans un but diagnostique ou thérapeutique

Si les échantillons collectés sont les parties résiduelles d'éléments prélevés initialement dans un but diagnostique ou thérapeutique, la nécessité et la forme du consentement sont influencées par le fait que les éléments et les données associées sont identifiables ou non.

VI.1.2. A. Les données du donneur sont identifiables : consentement formel

Si les données du donneur sont identifiables, un consentement formel, dans les modalités décrites ci-dessus, paraît indiqué autant sur le plan éthique que sur le plan légal¹⁹. Cette nécessité du consentement existe, soit que l'identification soit directe ou indirecte, soit qu'elle soit limitée à un groupe aisément identifiable et de petite taille telle une minorité ethnique, certains quartiers d'une ville, etc. Cela s'indique d'autant plus que le sujet de la recherche et la nature du groupe étudié pourraient conduire à la stigmatisation de celui-ci. Pour le Comité, l'utilisation d'échantillons identifiables à des fins de recherche doit rester exceptionnelle.

VI.1.2.B. Les échantillons et les données sont anonymes ou anonymisés: utilisation potentielle sans opposition au moment du prélèvement voire sans condition

Si les échantillons et les données sont anonymes ou anonymisés dès la collecte, la littérature est partagée sur la nécessité ou non d'un consentement formel. Certains défendent l'idée qu'il s'agit ici d'éléments qui, à défaut d'être introduits dans la biobanque, seraient détruits comme déchets. Certains membres du Comité défendent dans cette situation l'idée d'une utilisation possible de ces échantillons sans condition. Cependant, le Comité consultatif insiste sur le fait qu'il existe une différence entre une éventuelle destruction d'un élément devenu inutile et son utilisation pour des raisons autres que celles pour lesquelles il a été prélevé. Dès lors, d'autres membres du Comité recommandent qu'au moment du prélèvement, le sujet soit au moins prévenu d'une autre utilisation potentielle de son échantillon à laquelle il peut renoncer²⁰.

¹⁹ vu la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel.

²⁰ Cfr L. Glantz, P. Roche and G. Annas, "Rules for the donations to tissue banks – what next?", *New Eng. J. Med.* 2008, 358, 298-303.

Une anonymisation ou une codification irréversible, si elles permettent de répondre au souci de confidentialité, privent le sujet donneur de la possibilité de retirer son consentement et de demander la destruction de ses échantillons, voire de contrôler et éventuellement de corriger les données personnelles collectées comme le prévoit la loi sur la protection de la vie privée. Il y a de ce fait une perte du droit de contrôle de l'individu sur les échantillons émanant de son corps et sur les données qui y sont associées.

Une anonymisation ne permet pas de faire le lien entre des échantillons et les données d'un même individu collectées à différents moments ou en différents endroits et peut conduire à la contamination de la biobanque par des doublons.

C'est la raison pour laquelle les éléments des biobanques sont rarement anonymes, à l'exception peut-être des collections les plus anciennes. L'anonymisation limite en effet les données associées et empêche tout suivi, restreignant considérablement les études possibles.

VI.1.2.C. Les éléments de la biobanque sont codés : consentement formel versus utilisation sans condition, consentement différé ou droit d'opposition

La plupart du temps, *les éléments de la biobanque sont codés*, selon les modalités décrites précédemment. Comme une codification, aussi rigoureuse soit-elle, comporte toujours un risque d'identification du sujet, dans le cas présent le plus souvent un patient, un **consentement écrit formel** obtenu suivant les mêmes règles que celles décrites plus haut pour les échantillons prélevés spécifiquement pour la recherche paraît justifié. Certains auteurs insistent sur le fait qu'il est plus facile d'obtenir un consentement et d'informer le patient des failles possibles de la protection des données que d'assurer une sécurité absolue, pour autant qu'elle soit possible.

Cependant, la pratique montre la difficulté d'obtenir ce consentement. L'information du patient concernant le diagnostic, les possibilités thérapeutiques et le plan de soins qui en découle est prioritaire. Le médecin se doit d'obtenir un consentement sur ces différents points, en ce compris la réalisation de la biopsie et des prélèvements. Il ne reste, dès lors, que peu de temps pour obtenir, durant la consultation, le consentement concernant la collecte des échantillons et des données pour la biobanque. Les circonstances ne sont guère favorables à un moment où le patient est préoccupé par son problème de santé. La notion de biopsie est dans l'esprit des patients fortement associée à celle de cancer.

C'est pourquoi, sur la base en particulier de l'expérience suédoise rapportée par M.G. Hansson ²¹, on peut envisager plusieurs possibilités.

Première option : le consentement différé. Les prélèvements sont effectués et le patient a deux mois pour donner son accord. Si la réponse est négative, les prélèvements sont détruits.

Seconde option : dans certaines circonstances, le comité d'éthique de l'hôpital pourrait autoriser l'utilisation des échantillons et de certaines données sans consentement. La justification selon l'auteur, serait la sécurité du patient, l'exception thérapeutique en quelque sorte, lorsque l'information du patient lui ferait courir un risque grave.

La troisième option est **le droit d'opposition**. L'information concernant la collecte d'échantillons pour la biobanque, ses objectifs et le mode de fonctionnement serait très largement diffusée. De manière analogue aux règles prévues pour le don d'organes en Belgique, le patient qui n'a pas exprimé son opposition serait considéré comme étant d'accord avec l'utilisation de ses échantillons et de ses données pour la recherche. Cette

²¹ M.G. Hansson, « For the Safety and Benefit of Current and Future Patients », *Pathobiology* 2007, 74, 198-205.

procédure repose sur l'observation répétée, tant en Suède qu'au Royaume-Uni, que la quasi totalité des patients (plus de 80 %) marque leur accord et que les réponses négatives sont exceptionnelles.

Ces procédures indirectes ont entre autres le désavantage de ne pas solliciter l'avis du patient quant à l'usage qui pourra être fait de ses échantillons. Dans une telle approche, le donneur n'est plus considéré comme un partenaire à part entière du programme de recherche.

Notons cependant que le « Human Tissue Act » britannique prévoit un consentement formel écrit dans le cas d'études génétiques qui sont susceptibles d'avoir des répercussions non seulement pour le sujet donneur, mais également son entourage familial, voire le groupe social auquel il appartient.

Certains membres du Comité recommandent dès lors la troisième option, à savoir le droit d'opposition après diffusion large des objectifs et du mode de fonctionnement de la biobanque. L'argument selon lequel il est ainsi fait don d'excédents de matériels corporels dans l'optique de contribuer aux progrès de la recherche et du bien-être de la société, sous-tend principalement cette prise de position.

C'est au demeurant la solution retenue dans *la loi belge du 19 décembre 2008* (voir note de bas de page n°2) qui prévoit le seul droit d'opposition lors de l'utilisation secondaire d'échantillons de matériel corporel humain prélevé initialement à des fins diagnostiques (voir article 20).

Par contre, d'autres membres du Comité pensent qu'un « droit d'opposition » pur ne suffit pas et qu'un consentement éclairé concernant l'utilisation de matériel biologique dans un cadre diagnostique et/ou thérapeutique *ne peut pas* être interprété comme une autorisation implicite d'utiliser le matériel à des fins de recherche. Ces membres sont d'avis que l'autorisation de l'utilisation de matériel pour la recherche ne peut pas être implicite mais, au contraire, doit *être accordée explicitement* par la personne chez qui le matériel est prélevé. La personne concernée doit par conséquent recevoir des informations claires, exhaustives et compréhensibles sur les raisons pour lesquelles il serait peut-être souhaitable que son matériel soit utilisé aux fins de recherche. Sur la base de ces informations, et après avoir eu l'occasion de poser des questions, l'intéressé doit pouvoir décider d'accepter, ou non, l'utilisation de son matériel dans un but de recherche, une distinction pouvant éventuellement être établie entre, d'une part, l'utilisation aux fins de la recherche concernant la ou les affections dont souffre le donneur (le cas échéant) et, d'autre part, l'utilisation pour la recherche scientifique en général.

Si la personne concernée est également en traitement - les soins médicaux et la recherche scientifique pouvant donc être combinés -, il convient d'expliquer clairement qu'une éventuelle opposition à l'utilisation du matériel dans un but de recherche n'aura absolument aucune influence sur le traitement administré à la personne. On évite ainsi de donner l'impression que la recherche scientifique est déguisée sous forme de soins médicaux pour obtenir l'accord de la personne concernée.

Ces membres estiment que les arguments suivant lesquels demander l'accord pour l'utilisation de matériel pour la recherche exige trop de temps, la logistique est défectueuse ou pose d'autres problèmes pratiques, ne se justifient pas étant donné que *dans tous les cas où du matériel biologique est prélevé dans le cadre de diagnostics et/ou de traitements, dès que le consentement éclairé est demandé pour le prélèvement à cette fin, l'autorisation peut également être explicitement demandée pour une utilisation à des fins de recherche* (étant entendu que l'on explique à l'intéressé que l'emploi dans le cadre de la recherche est possible ou sera envisagé, bien que cela ne soit pas certain).

De cette façon, chaque échantillon peut être doté d'un code au moment du prélèvement, qui montre clairement si l'intéressé :

- soit n'a pas donné son autorisation à l'utilisation du matériel pour la recherche scientifique (par exemple code commençant ou se terminant par A) ;
- soit a donné son consentement à l'utilisation du matériel aux fins de la recherche scientifique en général (par exemple code commençant ou se terminant par B).

Certes, on remarque dans certains pays qu'une grande majorité des personnes concernées ne s'opposent pas lorsqu'on leur demande l'autorisation d'utiliser leur matériel pour la recherche. Ce n'est pas pour autant que l'on peut partir du principe que tout le monde est d'accord.

L'argument selon lequel le refus de certains compromettra les progrès de la science n'est pas non plus convaincant, tout comme le point de vue suivant lequel toutes les réserves d'ordre moral éventuelles n'ont plus lieu d'être lorsque l'on veille à l'anonymat ou à l'encodage du matériel d'une manière offrant de solides garanties en matière de respect de la vie privée.

En effet, aucun des trois arguments susmentionnés ne tient compte du fondement éthique de l'exigence du consentement éclairé : le respect de l'autonomie. Chaque personne possède des valeurs qui se traduisent en aspirations et projets de vie. Ces valeurs peuvent se heurter à la méthode de travail et/ou aux objectifs de certains types de recherche scientifique. Lorsque les scientifiques pensent disposer de raisons valables pour utiliser du matériel biologique pour la recherche, ils sont parfaitement en droit d'expliquer à la personne concernée pourquoi cette recherche est cruciale et pourquoi sa contribution (via la mise à disposition du matériel en question) est de la plus haute importance. Toutefois, cela ne donne pas aux scientifiques le droit de prendre la décision d'utiliser le matériel à la place de l'intéressé. *La personne concernée doit avoir la possibilité de vérifier si l'utilisation proposée du matériel pour la recherche n'est pas contraire à ses valeurs morales.* Si on lui retire cette possibilité pour prendre la décision à sa place, et ce « dans l'intérêt de la science », on se sert d'elle pour atteindre un objectif qui n'est pas le sien et, par conséquent, on porte atteinte à sa dignité.

Autre argument : le non respect de l'exigence du consentement éclairé, comme décrit ci-dessus, risque d'entamer très sérieusement la confiance de la population, aussi bien dans la médecine que dans la recherche médicale.

Pour ces membres, *il est donc peut-être légitime de s'attendre à ce que les citoyens souhaitent apporter leur contribution au progrès de la recherche, mais ce n'est pas pour autant que l'on doit forcer cette contribution en supposant ce consentement, au lieu de le demander.* Il convient d'informer les citoyens de la valeur de la recherche et de les encourager à apporter leur pierre à l'édifice, ce qui n'autorise pas à utiliser, « au nom de la science », le matériel biologique pour la recherche sans avoir informé la personne concernée ni avoir obtenu son consentement explicite.

VI.1.3. Informations à fournir au patient

Enfin, en ce qui concerne l'**étendue de l'information** à dispenser au patient, le Comité partage les éléments débattus ci-après, du jugement rendu dans l'affaire « Moore v. Regents of the University of California » par la Haute Cour de Justice de l'Etat de Californie. Celle-ci a déclaré que « les médecins ont un 'fiduciary duty' (devoir de loyauté) envers les patients. Ce

devoir implique notamment qu'un médecin soit tenu de communiquer tous les éléments factuels importants pour la décision du patient (par ex., décision d'effectuer une biopsie), parce que les intérêts personnels du médecin peuvent influencer le jugement professionnel du médecin.

Par conséquent, la Cour a arrêté ce qui suit : (1) le médecin doit faire part au patient des intérêts personnels sans rapport avec la santé du patient, *tant de nature scientifique qu'économique*, qui pourraient influencer le jugement professionnel du médecin ; et (2) la non communication de ces intérêts peut donner lieu à un procès pour exécution d'actes médicaux sans *informed consent* (consentement éclairé) ou impliquant une *breach of fiduciary duty* (violation du devoir de loyauté).

Un médecin *traitant* un patient dans un domaine dans lequel il *effectue des recherches* peut être confronté à des conflits d'intérêts : selon la Cour, il doit dès lors fournir au patient des informations concernant ces recherches.»²².

VI. 1.4. Éléments prélevés au sein d'une collectivité

Lorsque la banque traite des échantillons et/ou des données collectées au sein d'une collectivité, ou encore lorsque le thème de recherche est susceptible d'avoir des répercussions pour l'ensemble de cette collectivité, le chercheur et le gestionnaire de la biobanque doivent obtenir le consentement de la collectivité, outre le consentement individuel des donneurs de matériel. Ce consentement pourrait être informel, par exemple en assurant aux projets une large publicité dans les médias, donnant ainsi à la population la possibilité d'exprimer ses réserves. Il pourrait également être sollicité auprès des autorités politiques. Dans les études entreprises en Islande, en Estonie et dans l'île de Norfolk, ce sont effectivement les autorités politiques qui ont donné leur accord mais également leur appui à la réalisation des projets, tout en assurant une large information de la population. Ces autorités ont ainsi autorisé des chercheurs, souvent privés comme dans le cas de l'Islande, à détenir des informations médicales et génétiques concernant des personnes. Ces données ont acquis le statut d'une sorte de propriété collective que les autorités se sont crues autorisées à gérer dans l'intérêt de la communauté et de la science médicale d'une manière plus générale²³. Rappelons que des précautions ont été prévues dans les contrats avec les chercheurs pour assurer la protection de la vie privée des individus.

VI. 1.5. Éléments prélevés chez une personne incapable

Si des problèmes de santé justifient des recherches en génétique ou en protéomique chez le fœtus, l'enfant ou l'incapable de fait, en particulier les déments, les membres du Comité rappellent que le consentement doit alors être obtenu auprès du mandataire tel qu'il est défini dans la loi sur les droits du patient du 22 août 2002. Vu le caractère particulièrement sensible des données collectées et des recherches effectuées, certains membres souhaitent que le consentement du mandataire soit confirmé lorsque le sujet donneur devient capable, par exemple pour l'enfant à la majorité. D'autres insistent pour que la collecte de matériel et de données chez ces patients incapables de donner un consentement éclairé soit limitée à des recherches relatives à des pathologies qui ne se rencontrent pas chez le sujet capable ou qui ne peuvent être effectuées sur du matériel fourni par celui-ci. C'est en particulier

²² Moore v Regents of University of California, 51 Cal. 3d 120, 134 (1990). Voir aussi infra point VI.3.1.

²³ F. Manni, op cit. note de bas de page n°7.

l'exemple des recherches effectuées sur des tissus fœtaux. Dans ce cas, cependant, le plus souvent le matériel et les données pourraient être anonymisés.

VI.2. Protection de la vie privée – confidentialité

La taille des biobanques, le caractère sensible des données personnelles collectées, la nature même des échantillons sont autant d'éléments qui justifient une protection aussi absolue que possible de l'accès à ces données. Les biobanques basées sur des échantillons importants de la population, comme c'est le cas en Islande et en Estonie, peuvent se révéler intéressantes pour la police, les assurances et même les grands employeurs. Elles constituent des outils pour l'étude épidémiologique de la génétique des populations. Les échantillons et les données peuvent également être utilisés à des fins défavorables aux sujets, par exemple une recherche de paternité par simple souci de savoir et sans concertation avec les différentes parties concernées et parfois contre l'intérêt de l'enfant ²⁴.

L'atteinte à la confidentialité de sa vie privée représente un risque important couru par le donneur. D'une part, les données associées à l'échantillon peuvent comporter des informations précises sur son mode de vie, sa race, sa profession, sa santé, etc. et, d'autre part, l'analyse de l'ADN peut également fournir des informations dont le patient n'a pas nécessairement conscience. Ce risque reste cependant aujourd'hui en grande partie théorique. La relation entre anomalies ou polymorphisme génétiques et risque de pathologie n'est en effet clairement établie que dans les affections héréditaires mendéliennes. Dans les autres situations telles l'athérosclérose, la sclérose en plaque et le diabète, les anomalies portent le plus souvent sur plusieurs gènes et ne sont associées qu'avec un risque statistique accru et non une relation causale.

Les progrès de l'analyse du génome humain et l'exploitation des banques de données disponibles laissent envisager dans un proche avenir une définition plus précise des sujets à risque d'affection cardio-vasculaire, de diabète ou de démence, pour ne citer que les affections les plus fréquemment rencontrées. On peut également envisager sur cette base d'identifier une susceptibilité plus ou moins grande à certains toxiques et médicaments. On pourrait ainsi détecter les sujets à risque de maladies professionnelles et sélectionner les candidats à un emploi, interférant de cette manière avec le droit au travail.

La confidentialité est un souci majeur repris dans les directives suédoises et anglaises, de même que dans l'expérience des grandes biobanques déjà fonctionnelles.

L'anonymisation des données a des implications éthiques : impossibilité de retourner au patient pour le faire bénéficier des progrès diagnostiques éventuels, pour assurer un suivi de l'évolution de l'affection et de sa réponse au traitement, pour permettre au patient d'exercer son droit de retirer son accord et de demander la destruction des échantillons et de corriger ses données personnelles.

La solution retenue de manière quasi unanime est la codification. Pour une sécurité maximale, certains proposent que la codification des échantillons et celle des données personnelles associées soient distinctes de manière à ne permettre la mise en relation des données et de l'échantillon qu'à travers une tierce personne de confiance permettant cette fois d'établir la relation entre l'identité du patient et les échantillons. Cette triple codification permet d'assurer une confidentialité presque absolue, pour autant que les clés de codification ne soient pas rassemblées chez une même et seule personne. Dans cette optique, le Comité ne considère pas comme souhaitable que cette tierce personne soit le

²⁴ Voir sur ce point l'avis du Comité n°37 du 13 novembre 2006 portant sur l'usage des tests ADN en matière de détermination de la filiation.

gestionnaire conservateur et recommande que la gestion des échantillons de matériel corporel humain et celle de l'accès aux données personnelles soient assurées par des personnes distinctes et indépendantes l'une de l'autre.

Le Comité d'éthique médicale de l'institution qui héberge la biobanque a un rôle important à jouer dans le contrôle de cette procédure de codification, et on pourrait envisager que lui seul puisse définir les circonstances, qui doivent rester l'exception, où l'identité du patient pourra être mise en relation directe ou indirecte avec les échantillons et définir clairement les limites de cette relation, comme par exemple permettre d'extraire du dossier médical telle ou telle donnée précise. Il y a lieu également de définir le chercheur qui peut bénéficier de cette dérogation, chercheur qui doit être tenu au secret professionnel. Le Conseil National de l'Ordre des Médecins commentant la loi relative aux droits du patient, est d'avis que seul un médecin peut avoir accès au dossier médical ²⁵.

Cette problématique concernant la confidentialité et la qualité de la codification prend d'autant plus d'importance que les biobanques sont de plus en plus fréquemment associées à travers un réseau électronique et regroupées dans une base de données commune. C'est le cas en Espagne et partiellement en France. Il existe des projets de mise en commun en Belgique. Cette collaboration permet aux chercheurs d'avoir accès à une plus grande quantité d'échantillons concernant un plus grand nombre de patients. Elle implique également des échanges de matériel parfois transfrontaliers. Tous les pays n'ont cependant pas les mêmes exigences en ce qui concerne la protection de la vie privée. Certains membres du Comité suggèrent que ce soient les règles du pays où l'échantillon a été prélevé qui soient appliquées par les différents partenaires des échanges. Cela éviterait de priver un chercheur d'un pays où les règles sont strictes – la Suisse ou l'Autriche par exemple - des échantillons prélevés dans des pays où les exigences sont moindres. On ne peut cependant envisager de transfert transfrontalier que si le laboratoire receveur offre des garanties de confidentialité et de qualité suffisantes. D'autres membres du Comité, faisant référence à un avis du Groupe Européen d'Ethique de l'U.E., considèrent que c'est la réglementation qui protège le mieux les droits de l'individu qui doit être appliquée ²⁶.

VI.3. Le droit de propriété des échantillons

VI.3.1.

Se pose la question de savoir *qui est le propriétaire des échantillons* conservés dans la biobanque.

Sur le plan du droit, il est utile de rappeler que la propriété d'une chose se définit comme le pouvoir ou le droit de disposer de cette chose de la manière la plus souveraine, à l'exception des usages interdits par la loi.

On ne s'étonnera dès lors pas de l'existence de vifs débats sur le point de savoir si le droit de propriété est dévolu au chercheur qui a collecté les éléments, à l'institution qui héberge la biobanque, au conservateur de celle-ci ou encore au sujet qui a cédé les échantillons.

²⁵ Conseil National de l'Ordre des Médecins, Avis concernant la loi relative aux droits du patient (26.07.2003), *Bulletin Conseil National* 2003, 101, p 6.

²⁶ GEE, avis n°17 du 4 février 2003, « Aspects éthiques de la recherche clinique dans les pays en voie de développement ».

On peut discuter de cette question à la lumière de trois exemples de jurisprudence aux Etats-Unis, la jurisprudence en la matière étant exclusivement américaine à notre connaissance ²⁷.

1. Le cas « Moore contre les membres du Conseil de l'Université de Californie »²⁸.

En 1976, atteint d'une forme particulière de leucémie, John Moore a subi une ablation de la rate. Sans que le patient en soit informé, des fragments en ont été transmis à un laboratoire de recherche, de même que des échantillons de sang prélevés à diverses reprises. A partir de ces éléments, une lignée cellulaire a été développée produisant une lymphokine le GMCSf (granulocyte macrophage colony stimulating factor). Cette molécule s'avère être des plus utiles pour traiter la diminution des leucocytes provoquée par la chimiothérapie. Un brevet est déposé par l'Université de Californie. Le produit fait l'objet d'un important développement commercial. Le patient informé tardivement demande à être intéressé aux bénéfices. Après plusieurs débats juridiques, la Cour suprême de Californie (CSC) va le débouter en invoquant l'argument selon lequel la lignée cellulaire était, en fait et en droit, différente des cellules telles que fournies par Moore et argumenta par conséquent que Moore ne pouvait prétendre à un droit de propriété. Selon la CSC, la lignée cellulaire pouvait être brevetée en vertu du fait qu'il s'agissait du produit de l'ingéniosité humaine de ses inventeurs.

La CSC reconnut que les tissus excisés pouvaient être assortis d'un droit de propriété dans certaines circonstances mais débouta Moore de sa demande selon laquelle les cellules lui appartenaient en considérant qu'il était important d'éviter la possibilité de menacer des « parties innocentes engagées dans des activités utiles pour la société, tels que les chercheurs qui n'ont aucune raison de croire que leur utilisation d'un échantillon cellulaire particulier soit ou puisse être contraire aux souhaits du donneur. ». L'un des arguments principaux de la Cour concernant l'appropriation illicite fut qu'un jugement statuant que Moore avait un droit de propriété aurait impliqué qu'il n'y aurait plus de distinction entre les détenteurs innocents et les détenteurs frauduleux des cellules de Moore et que par conséquent la recherche clinique dans ce domaine critique serait limitée. Selon la CSC, admettre que le patient avait un droit de propriété sur ses cellules après qu'elles aient été prélevées sur son corps impliquerait qu'il puisse revendiquer « un intérêt patrimonial sur chacun des produits que l'un des chercheurs aurait développés à partir de ses cellules ou de la lignée cellulaire brevetée. ». La cour estime que cela n'est pas souhaitable étant donné que cela « [...] affecterait la recherche médicale d'importance pour la société entière [...] ». ».

La position de la Cour Suprême de Californie est proche de la disposition européenne à ce propos, à savoir que les parties du corps humain en tant que telles - c'est-à-dire aussi longtemps qu'elles se trouvent dans le corps humain - ne peuvent faire l'objet d'un brevet, au contraire des parties isolées du corps humain ou celles obtenues par des moyens

²⁷ Cette jurisprudence est résumée dans un article récent « Rules for Donation to Tissue Banks – What next ? », op cit. note de bas de page n°20.

²⁸ Moore v Regents of University of California, 51 Cal. 3d 120, 134 (1990).

techniques et des procédés utilisés pour leur obtention ²⁹. Par contre, l'argumentation concernant l'intérêt de la société et que le but poursuivi justifie les moyens employés, paraît discutable.

2. La seconde histoire est analogue.

La famille d'un patient atteint d'une maladie rare, la maladie de Canavan, une affection dégénérative du système nerveux central, persuade un neurologue de collecter des échantillons de tissu cérébral afin d'identifier le ou les gènes responsables de cette affection. A partir de cette collection, le neurologue développe un test de diagnostic très sensible et le commercialise. La famille, à l'origine de l'initiative, réclame également une participation aux bénéfices retirés de la commercialisation de ce test. Elle se base en partie sur l'argument que les échantillons de tissu cérébral ont été utilisés dans un but différent de celui pour lequel ils avaient été prélevés. La cour suprême de Floride réfute l'argument, conclut que les échantillons ont été utilisés pour la recherche au sens large et conforte sa décision sur la base de la loi de l'Etat de Floride qui dit que le droit de propriété d'un échantillon de sang ou de tissus cesse une fois que l'échantillon a volontairement été cédé à une tierce partie.

"The property right in blood and tissue samples [...] evaporates once the sample is voluntarily given to a third party".

Sur la base de cette conclusion, le donneur n'a pas de droit de regard concernant l'utilisation ultérieure d'un échantillon de tissus cédé pour la recherche.

3. Un dernier exemple illustre la jurisprudence aux USA.

Un chercheur travaillant dans le domaine du cancer de la prostate décide de quitter l'université de Washington pour une autre institution. Il souhaite emporter une collection de tissus prostatiques, prélevés chez des patients qui ont signé un consentement pour le stockage et l'utilisation de ces échantillons pour la recherche. En conflit avec l'université de Washington à ce propos, le chercheur envoie 10.000 lettres à ces patients, leur demandant d'attester qu'ils lui ont personnellement confié les fragments de matériel cancéreux et qu'ils souhaitent qu'il puisse en disposer. Bien que 6.000 d'entre eux aient répondu dans ce sens, la Cour de l'Etat va conclure que les tissus ont été donnés à l'université et ce sans condition. Pour preuve, le consentement a été établi sur papier à en tête de cette institution. C'est elle qui a assuré et contrôlé les conditions de conservation ainsi que l'utilisation des échantillons. Par ce don, le patient a transféré la propriété à l'université.

Ce dernier exemple attribue un droit de propriété à l'institution qui héberge la biobanque et non au chercheur qui a assuré les prélèvements. Une fois encore, cette décision limite le droit de regard du donneur quant à l'usage qui est fait de ses échantillons.

²⁹ Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, *J.O.* L 213 du 30/07/98.

Si on accepte la définition juridique susmentionnée du droit de propriété - droit de disposer d'une chose de la manière la plus souveraine, à l'exception des usages interdits par la loi -, le patient n'est pas propriétaire des parties détachées de son corps.

Il ne peut pas en faire commerce : cette règle de non commercialisation, que l'on retrouve dans toutes les dispositions légales concernant le don d'échantillons de matériel corporel humain, que ce soit pour des applications diagnostiques ou thérapeutiques ou la recherche scientifique, ne fait cependant pas l'unanimité au sein du Comité. Ce débat est traité de manière approfondie dans l'avis n°43 du 10 décembre 2007 relatif à la problématique de la commercialisation de parties du corps humain ³⁰.

Même après avoir introduit un tissu dans la biobanque avec l'accord du donneur, ce dernier garde, de l'avis du Comité, un droit de destination sur l'usage qui en est fait et dispose du droit de demander sa destruction. Ces droits du patient impliquent que ni le gestionnaire-conservateur de la biobanque, ni l'institution qui l'héberge ne sont propriétaires des échantillons dans le plein sens du terme. Les droits du patient ne leur permettent en effet pas le libre usage des éléments conservés. Le gestionnaire-conservateur apparaît plus comme le gardien, le notaire de la biobanque : le garant que les éléments sont collectés et utilisés selon les règles établies et les vœux des patients donateurs.

Certains membres du Comité attirent l'attention sur le fait que, après anonymisation, le donneur perd son droit de destination.

Les responsabilités du chercheur qui a collecté les échantillons, celles du gestionnaire et celles de l'institution constituent également une question d'importance.

VI.3.2. Conservation et transmission des échantillons

Les échantillons de ces biobanques ont une durée de conservation qui dépasse l'espérance de vie des sujets donateurs, souvent celle du responsable de la biobanque et malheureusement celle des crédits aux chercheurs.

Se pose dès lors la question de savoir comment transmettre, dans le temps, la garde et la responsabilité de la conservation des échantillons.

La directive 2004/23/CE concernant les banques de tissus et de cellules en vue de transplantation dispose en son article 21, §5 :

« Les états membres veillent à ce que les établissements de tissus aient mis en place des accords et procédures garantissant qu'en cas de cessation d'activité pour quelque raison que ce soit, les cellules et tissus qui s'y trouvent soient transférés, conformément au consentement y afférent, vers un autre ou d'autres établissements de tissus accrédités, autorisés ou agréés [...]. ».

Il serait souhaitable que semblable précaution soit prise lors de la création d'une biobanque destinée à la recherche. Comme il a déjà été souligné plus haut, les échantillons patiemment récoltés au cours des années peuvent avoir une grande valeur pour la recherche. Leur destruction constitue, par ailleurs, un manque de respect du don effectué par le patient à l'origine de l'échantillon.

³⁰ Voir avis du Comité du Comité consultatif de Bioéthique de Belgique n°43 du 10 décembre 2007 relatif à la problématique de la commercialisation de parties du corps humains.

Dans le même ordre d'idée, l'expérience des grandes biobanques actuelles montre que le sujet donneur ou la famille du donneur décédé exprime fréquemment le souhait, sinon de connaître l'utilisation faite de ses échantillons, du moins de savoir si ceux-ci ont été utilisés. Savoir que le don a été utile peut être un motif de satisfaction personnelle. Cependant, tous les échantillons ne trouvent pas d'utilisation immédiate et cela n'enlève rien à leur intérêt et ni à leur valeur. Le patient doit être informé d'emblée de la possibilité ou de l'absence de ce droit à l'information. Dans la plupart des biobanques actuellement fonctionnelles, le patient ne jouit pas de ce droit.

VI.3.3. Le droit de savoir ou de ne pas savoir

Habituellement, les biobanques ne communiquent pas aux donneurs les données obtenues suite aux recherches effectuées sur leurs échantillons. En effet, d'une part, dans un contexte de recherche, les résultats obtenus sur un échantillon doivent le plus souvent être validés sur d'autres prélèvements. D'autre part, les analyses de recherche fondamentale sont effectuées dans des conditions qui diffèrent de celles dans lesquelles sont faits les tests standards de laboratoire. Il ne serait dès lors pas approprié que le médecin du patient donneur utilise ces résultats dans le cadre du suivi médical. En outre, l'anonymisation, voire le codage des échantillons et des données, rend difficile le retour vers le patient.

Toutefois, certains membres du Comité estiment que, si les recherches menées sur le matériel corporel humain fournissent des informations utiles au sujet donneur ou à sa famille, il doit en être informé. Il doit également, lors du consentement, pouvoir exprimer son souhait de disposer de cette éventuelle information, comme d'ailleurs de faire valoir son droit de ne pas savoir.

Si un retour d'information est envisagé, ces membres pensent qu'il nécessite une aide et un support de qualité ; ils recommandent qu'il se fasse via le médecin traitant ou le médecin préleveur, de manière à transmettre l'information en termes compréhensibles pour le patient, en traduire l'importance et assurer le support psychologique utile. Le chercheur qui dispose de l'échantillon paraît moins apte à assurer cette information. N'étant pas membre de l'équipe qui assure les soins au patient, il n'a pas de celui-ci la connaissance nécessaire pour cette mission.

VI. 4. Le gestionnaire – conservateur de la biobanque

Dans ces différentes questions, le rôle du **responsable de la biobanque** apparaît comme primordial.

C'est à lui qu'il appartient de vérifier si les conditions préalables à la collecte des échantillons sont respectées, si les données personnelles associées à l'échantillon sont limitées à ce qui est nécessaire pour la recherche et si ces données sont encodées ou anonymisées de la manière la plus efficace. C'est à lui également qu'il appartiendra de définir les règles d'accès à la biobanque, avec le support d'un Comité d'éthique indépendant qui devra se prononcer sur le bien-fondé de la recherche, sur l'information des donneurs, sur le contenu du consentement éclairé, mais aussi sur le règlement d'ordre intérieur de la biobanque. Ce règlement d'ordre intérieur doit établir clairement les responsabilités de chacun des acteurs.

La directive 2004/23/CE, ainsi que les dispositions légales belges concernant les banques de tissus et de cellules en vue de transplantation, prévoient que la direction de ces banques doit être assurée par un médecin disposant des compétences nécessaires pour assurer les critères de qualité requis. C'est le cas également pour la direction des centres de génétique en Belgique.

Vu le caractère sensible des données recueillies dans les biobanques, le caractère des recherches nécessitant l'accès aux échantillons et aux données, une exigence identique devrait être formulée pour le directeur-conservateur de la biobanque. Ce devrait être un médecin disposant des compétences nécessaires pour assurer le respect des règles éthiques requises, mais également pour garantir une conservation correcte des échantillons, développer les techniques nécessaires à une utilisation optimale de ceux-ci et évaluer les requêtes des utilisateurs.

La loi belge du 19 décembre 2008 prévoit que le prélèvement doit être fait par un médecin, mais ne définit pas les exigences concernant la responsabilité de la biobanque. De nombreux biologistes disposent également des compétences nécessaires pour assumer la majorité des responsabilités qui incombent au conservateur. La France d'ailleurs, comme beaucoup d'autres pays, n'exige pas que cette fonction soit assurée par un médecin. La biobanque doit alors s'assurer parallèlement la collaboration d'un médecin pour le contrôle de l'accès aux données personnelles cliniques des patients et en extraire les informations complémentaires requises par le chercheur.

Les besoins en tissus et cellules pour la recherche, qu'elle soit académique ou commerciale, ne sont pas entièrement couverts par les biobanques telles qu'elles existent actuellement.

C'est la raison pour laquelle des cultures de lignées cellulaires développées à partir des tissus prélevés, des techniques de microdissection et d'autres approches technologiques ont été développées pour permettre d'obtenir un maximum d'informations avec un minimum de tissus. La supervision de ces techniques de conservation et de préparation des échantillons demande des compétences spécifiques de la part du directeur-conservateur.

Pour ces mêmes raisons, il appartient aussi au directeur-conservateur de développer des collaborations avec d'autres centres dans le pays, mais également au niveau international. Certaines études demandent, en effet, le recrutement d'un grand nombre d'échantillons et pour des recherches particulières, un recrutement à partir d'une importante population peut s'avérer nécessaire. C'est l'expérience des biobanques autrichiennes et espagnoles qui ont rapidement éprouvé la nécessité d'une mise en réseau dans une banque de données communs.

Il appartient aussi au directeur-conservateur de tenir un répertoire des échantillons disponibles et un **registre** reprenant les échanges effectués, ainsi que de tracer les échantillons distribués de manière à vérifier que leur utilisation répond aux critères établis.

Enfin, c'est le directeur-conservateur qui est responsable de la gestion, de l'application des consignes de sécurité, de l'observation des directives professionnelles ou des codes et conventions internationales. C'est lui qui, en dernier ressort, doit répondre des violations de ces règles devant les autorités de contrôle et le comité de gestion de la biobanque.

Il serait dangereux que le gestionnaire-conservateur ne soit soumis à aucun contrôle. Un **comité de gestion** devrait être mis en place pour exercer la double fonction de l'assister dans ses missions et d'en assurer le contrôle. Ce comité devrait comporter des personnalités indépendantes de la biobanque et des représentants de l'institution qui l'héberge. Vu la

diversité des activités de la biobanque - collecte, préparation, conservation, distribution des échantillons et des données - et les exigences financières que cela comporte, les personnalités impliquées dans la surveillance doivent appartenir à des domaines variés d'expertise scientifique certes, mais également légale et éthique.

VI.5. Accès aux éléments et aux données de la biobanque

Le matériel archivé dans les biobanques est limité en quantité et en nombre. Son utilisation doit dès lors être optimale et prudente.

Il est dès lors nécessaire de définir des critères et des priorités quant à l'accès aux éléments. La première règle est de réserver un droit préférentiel à l'objectif pour lequel l'échantillon a été prélevé. Il serait regrettable, si un progrès diagnostique ou thérapeutique survenait, de ne plus disposer des éléments nécessaires pour en faire profiter, sinon le patient, du moins les membres de sa famille, par exemple dans certaines affections génétiques.

Le comité d'éthique médicale (CEM), tel qu'instauré par l'article 70ter de la loi sur les hôpitaux et dont le rôle a été amplifié par la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, a un rôle primordial à jouer dans la création et le fonctionnement de la biobanque. Lors de sa création, il lui appartiendra de s'assurer que le projet dispose des infrastructures et des moyens techniques pour assurer un traitement adéquat et la conservation des éléments confiés dans les meilleures conditions, de la même manière que la loi du 7 mai 2004 lui confère la mission de vérifier la compétence de l'investigateur et de ses collaborateurs et la qualité des installations impliquées dans le protocole.

C'est dans l'évaluation des demandes d'accès, de leur intérêt et de leur valeur scientifique que le rôle du comité d'éthique indépendant paraît le plus important.

Les échantillons de tissus, de cellules et d'ADN sont prélevés chez le patient ou le volontaire sain avec pour objectif de fournir le matériel nécessaire à la recherche concernant le diagnostic, la physiopathologie et le traitement des maladies. La grande majorité sinon la totalité de ces études tombe sous le coup de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée.

De l'avis du Comité consultatif, les biobanques devraient se développer de préférence au sein des institutions universitaires qui disposent des ressources financières, du personnel qualifié et d'un recrutement diversifié de patients permettant un développement efficace et un fonctionnement durable. La pérennité des collections pourrait être assurée par la voie des successions des chaires universitaires.

Dans ce cadre, c'est au comité d'éthique médicale de l'hôpital universitaire qu'il y aura lieu de se référer. C'est probablement au sein de ces comités auxquels la loi confère un rôle particulier qu'est rassemblée l'expérience voulue pour juger en toute indépendance des protocoles développés à partir de la biobanque.

La qualité du protocole ne suffit pas à justifier l'accès aux collections. Il importe également que la recherche proposée s'inscrive dans les objectifs de la biobanque. Les conditions d'accès doivent être définies dans le règlement d'ordre intérieur. Parmi les critères de reconnaissance des biobanques en France figure l'accessibilité aux collections. Celle-ci ne doit pas être illimitée, mais on ne peut admettre qu'une restriction aux accès soit utilisée pour favoriser une équipe de recherche aux dépens d'une autre.

Pour éviter tout risque de commercialisation des éléments de la collection ou une rupture de la confidentialité, les règles applicables à la biobanque doivent s'appliquer mutatis mutandis aux chercheurs qui bénéficient des éléments. Le contrat d'accès devrait comporter une interdiction de sous-traiter les éléments obtenus. Afin d'assurer le contrôle sur le devenir des échantillons, si la totalité du matériel cédé à un chercheur n'est pas utilisée, il paraît préférable que la partie résiduelle revienne à la biobanque. Le contrat de cession devrait

prévoir l'interdiction pour un bénéficiaire de sous-traiter les éléments obtenus à une tierce personne, et à plus forte raison de les commercialiser. Dans la plupart des pays, une telle disposition existe dans les règlements ou dispositions légales concernant les collections de matériel corporel humain. En ce qui concerne les fragments de biopsie collectés dans les essais cliniques, le choix est parfois laissé aux patients ou aux chercheurs d'abandonner au promoteur de l'étude la partie résiduelle qui sera anonymisée, ou au contraire de la retourner à l'institution de départ.

Le comité d'éthique médicale doit également se prononcer sur le **règlement d'ordre intérieur de la biobanque** définissant les droits, devoirs et responsabilités de chacun des acteurs impliqués dans le fonctionnement de la biobanque, et en particulier de son gestionnaire conservateur dont l'importance particulière a été soulignée.

Ce règlement d'ordre intérieur doit également définir clairement les conditions dans lesquelles les échantillons sont collectés et conservés, et comment l'accès des chercheurs est assuré.

Le CEM sera particulièrement attentif à l'information du patient ou du volontaire sur la manière dont l'échantillon sera collecté, où et pendant combien de temps il sera conservé et surtout à quels projets de recherche il est destiné.

Le donneur doit clairement pouvoir se prononcer sur les différentes éventualités :

- a) l'échantillon sera utilisé afin de permettre de faire progresser la connaissance de la maladie ou du groupe de maladies dont le patient souffre, voire d'autres affections ou la recherche médicale au sens large ;
- b) l'échantillon est associé à un certain nombre de données personnelles collectées dans le dossier médical. Ces données doivent être définies. Si elles sont codées ou anonymisées, les procédures de codification et d'anonymisation doivent être décrites. Une double codification paraît nécessaire vu le nombre de personnes qui peuvent avoir accès à ces données, en particulier pour les recherches génétiques. Le patient doit connaître l'identité ou la fonction de la personne responsable de la clef de la codification ;
- c) le patient doit se prononcer sur une éventuelle utilisation élargie. Il serait utile de l'interroger sur l'usage possible de l'échantillon s'il décédait ou si le contacter s'avérait impossible ;
- d) l'échantillon et les données qui l'accompagnent peuvent être transmis à un autre laboratoire travaillant sur le même sujet, dans le pays ou à l'étranger.

La manière dont le consentement écrit est sollicité doit également faire l'objet de l'avis du CEM.

Ultérieurement, le CEM doit se prononcer sur la valeur scientifique et les modalités de réalisation de tous les projets qui font appel à la biobanque. Il devrait s'assurer que les échantillons transmis aux chercheurs le sont dans les conditions pour lesquelles le donneur a donné son consentement. Cet avis implique les accords financiers éventuels dans le cas où les échantillons sont transmis à des organisations commerciales. Dans le fonctionnement des biobanques comme dans celui des banques de tissus et de cellules à des fins de transplantation, la loi du 19 décembre 2008 prévoit, en son article 6, §3, alinéa 2, que les opérations s'effectuent sans but lucratif.

Toutes les directives nationales consultées prévoient l'absence de rémunération des donneurs pour leur participation à la biobanque. Un défraiement raisonnable visant à

permettre leur participation est cependant généralement accepté. Son montant ne doit pas influencer le caractère libre du consentement.

VI.6. La reconnaissance des biobanques

Le « Human Tissue Act » en Grande-Bretagne prévoit une autorisation pour créer une biobanque. Cette autorisation est accordée par la « Human Tissue Authority » et peut être retirée en cas de manquements aux règles définies : consentement éclairé, qualité de la conservation, disponibilité des échantillons, absence de commercialisation. Ces dispositions sont fort semblables à celles prévues par la Directive 2004/23/CE et par la loi belge créant les banques de tissus et de cellules. Cette dernière prévoit l'agrément des banques de matériel corporel humain par le Ministre compétent pour la Santé publique.

La France prévoit une simple déclaration de l'intention de collecter, déclaration renouvelable tous les 5 ans, renouvellement qui dépend de l'activité de la biobanque en terme de matériel archivé et de projets de recherche alimentés.

Le Comité est également favorable à la reconnaissance ou au minimum à la déclaration des biobanques. Cette reconnaissance ou déclaration aurait l'avantage d'éviter la multiplication des initiatives, avec pour conséquence la dispersion des moyens en termes d'infrastructures, mais aussi et surtout de quantité de matériel conservé. Toutefois, la biobanque ayant avant tout un objectif de recherche, il faut éviter une législation trop contraignante qui ne permettrait pas à l'institution de s'adapter aux besoins de la recherche qui par définition sont évolutifs.

VI.7. Le financement des biobanques

La collecte, la préparation des échantillons, la distribution, la gestion de la base de données nécessitent un personnel et une infrastructure technique dont le coût n'est pas négligeable. Le financement de la biobanque est un des éléments importants de la conservation à long terme des échantillons confiés par les patients à l'institution.

Dans certains cas, en particulier dans les affections héréditaires rares, les échantillons sont extrêmement précieux. Leur perte ou leur destruction accidentelle constituerait un véritable dommage pour la recherche scientifique. L'UK Biobank prévoit à ce propos une fragmentation du matériel, de manière à ne pas le traiter dans son entièreté à chaque demande et à éviter ainsi sa détérioration. Ces échantillons ainsi que les données sont conservés sur deux sites géographiques distincts de manière à éviter qu'un évènement catastrophique tel une coupure prolongée d'électricité survenant sur un de ces sites, ne conduise à la perte d'une partie importante de la collection³¹.

Les éléments du corps humain sont cédés gratuitement par les patients. La banque ne transforme pas, n'invente pas, ne produit pas. Elle est un intermédiaire essentiellement passif, n'ajoutant aucune valeur commerciale aux échantillons. Il serait contradictoire et indécent qu'une banque qui reçoit des tissus à titre gratuit tire bénéfice de ces dons qu'elle a pour mission exclusive de gérer dans l'intérêt de la science, à travers la recherche et selon les volontés exprimées par les donneurs.

Cependant, à partir de ces collections, des applications commerciales ont été ou seront développées - tests diagnostiques, approches thérapeutiques, etc - dont l'industrie du médicament ou des produits de santé retirent un bénéfice. Il serait anormal qu'une fraction de ces bénéfices ne soit pas ristournée à la biobanque, qui pourrait trouver ainsi une partie de son financement et des moyens pour assurer son développement. Tout en reconnaissant

³¹ *Lab. Times* Feb 2008, n°1, p. 46-47.

le coût de fonctionnement des biobanques, les recommandations suédoises et britanniques insistent sur le fait qu'on ne peut accepter la vente des échantillons aux chercheurs, ni à l'industrie. Seul le coût lié à la conservation et à la préparation des échantillons et des données personnelles nécessaires peut faire l'objet d'une facturation. Cette façon de procéder, si elle pose le problème du financement des biobanques, a l'avantage d'éviter les dérives commerciales au détriment des intérêts de la recherche.

Par contre, il est moins clair que le patient individuel soit en droit de bénéficier des retombées financières d'un développement commercial obtenu à partir de ses échantillons. Des décisions judiciaires aux USA ont déjà tranché dans le sens de l'absence de droits du patient sur les découvertes tirées d'éléments détachés de son corps. Cette conclusion repose sur l'interdiction largement acceptée de la commercialisation du corps humain, problématique discutée en détail dans l'avis n°43 du Comité consultatif de Bioéthique mentionné plus haut³². Par ailleurs, ces développements ne se font habituellement pas à partir d'un échantillon individuel, mais d'un groupe parfois important de tissus émanant d'une population sélectionnée. La signification de certains polymorphismes demande l'étude de plusieurs milliers d'échantillons. Ceci explique l'intérêt de l'industrie du médicament pour les biobanques développées à partir de fractions importantes de la population d'un pays.

En dehors de l'apport de ces éventuelles retombées financières sur le fonctionnement des biobanques, on pourrait envisager leur utilisation pour financer des recherches à propos de l'affection concernée ou l'aide à des associations de patients. Il paraît en revanche éthiquement inacceptable que les responsables de la biobanque en retirent un bénéfice autre qu'un salaire équitable pour le travail accompli, salaire qui ne pourra être conditionné par un éventuel bénéfice financier de l'institution, ni lié à l'accroissement du nombre d'échantillons.

VII. Recommandations

Les collections de tissus et de sécrétions d'origine humaine, quoique existant de longue date, connaissent depuis quelques années un regain d'intérêt et une importance nouvelle de par le développement des recherches en génétique et plus largement en biologie moléculaire. L'association entre des échantillons de tissus et des données personnelles et de santé pose le problème de la confidentialité et de la protection de la vie privée.

Tout comme les autorités politiques belges et européennes, les membres du Comité consultatif s'accordent sur la nécessité d'une réglementation stricte.

Les biobanques doivent faire l'objet d'une reconnaissance ou du moins d'une déclaration. Leur nombre devrait être limité, de manière à obtenir des collections suffisamment importantes pour répondre aux besoins des chercheurs. La limitation de leur nombre et une taille suffisante devraient, d'une part, en réduire le coût et, d'autre part, en augmenter les conditions de sécurité. L'intérêt de ces collections n'est pas limité dans le temps, au contraire. Il est donc important d'assurer la conservation des échantillons et des données associées dans les meilleures conditions. Il serait souhaitable que les institutions responsables de biobanques soient universitaires et qu'un comité de gestion ainsi qu'un comité d'éthique encadrent les activités du directeur-gestionnaire.

³² Voir supra, n° VI.3.1.

Vu les risques concernant la vie privée des donneurs, un consentement libre et éclairé paraît primordial. Cela est particulièrement important lorsque les échantillons sont prélevés spécifiquement dans un but de recherche. Lorsque, et c'est le cas le plus fréquent, les matériaux sont des reliquats de prélèvements effectués dans un but diagnostique ou thérapeutique, certains membres du Comité considèrent que le seul fait d'informer le patient sur l'usage qui est fait de ses échantillons et sur son droit de s'y opposer, pourrait être accepté, en particulier lorsque prélèvements et données font l'objet d'une codification. D'autres membres cependant pensent qu'un consentement formel est nécessaire, en particulier en cas de recherches génétiques, permettant ainsi aux donneurs d'exercer les droits que leur confère le principe d'autonomie.

Ce consentement doit être éclairé par une information détaillée du donneur concernant :

- les objectifs de la biobanque et l'intérêt d'une participation,
- la nature des matériaux biologiques et des données collectées,
- l'utilisation prévue des échantillons et des données collectées,
- les mesures prises pour protéger la vie privée du donneur et éventuellement de ses proches et du milieu socio-culturel auquel il appartient,
- la politique suivie en matière de partage des avantages éventuels,
- la collaboration éventuelle avec des firmes commerciales et d'autres équipes de recherches,
- l'identité du gestionnaire responsable et le moyen de le contacter.

C'est au directeur gestionnaire de la biobanque, en concertation avec le comité d'éthique, qu'il appartient de vérifier que ces règles sont respectées.

L'intérêt d'une biobanque repose essentiellement sur une disponibilité optimale des échantillons pour les chercheurs et son utilisation conformément au consentement donné par le donneur.

Des conventions d'accès doivent définir :

- les objectifs primordiaux de la biobanque. Certains seront plus spécifiquement orientés vers les affections génétiques, d'autres vers les cancers, d'autres encore vers les maladies dégénératives,
- les conditions d'accès, la quantité et la nature du matériel disponible, le coût de la distribution, etc.,
- les droits de propriété intellectuelle (citation de l'origine du matériel et des données dans les publications, par exemple),
- la soumission du projet de recherche à un comité d'éthique,
- l'exigence d'assurer une protection de la confidentialité et de la vie privée au moins égale à celle exercée par la biobanque,
- les limites imposées au transfert de données et de matières vers des tierces parties, en particulier vers l'étranger,
- le retour éventuel à la biobanque des échantillons résiduels à la fin du projet,
- la procédure d'accès à des données personnelles ou cliniques complémentaires.

Enfin, si l'on peut discuter de la situation juridique de l'institution hébergeant la biobanque – propriétaire des échantillons, dépositaire, etc. -, en tout état de cause repose sur elle une responsabilité de conservation des échantillons et des données qui leur sont associées. Elle doit également en assurer l'utilisation optimale. Son fonctionnement et son financement doivent dès lors faire l'objet des mesures nécessaires pour assurer sa pérennité.

L'avis a été préparé en commission restreinte 2006/2 -Bis- composée de :

<i>Coprésidents</i>	<i>Corapporteurs</i>	<i>Membres</i>	<i>Membre du Bureau</i>
E. Heinen E. De Groot	G. Rorive P. Cras	L. Michel J.-N. Missa S. Sterckx G. Verdonk	J.-A. Stiennon

Membre du Secrétariat : M. Bosson

Experts auditionnés

- Yves Gillerot, Médecin Directeur ém. du centre de génétique de Loverval
- Lionel Van Maldergem, Médecin généticien, centre de génétique de Loverval et ensuite service de génétique humaine, CHU-Sart Tilman-Liège
- Anna Cambon Thomsen, Dr en biologie, Directeur de Recherche au CNRS, membre du GEE de l'UE
- Nicole Van Regemorter, Dr., centre de génétique Erasme-ULB
- Eric Legius, Dr., centre de génétique UZ-KULeuven

Les documents de travail de la commission restreinte 2006/2 - Bis – questions, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous forme d'Annexes 2006/2 – Bis au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.