

RECHERCHES DANS LE DOMAINE DE LA SANTE PORTANT SUR DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES EN FRANCE

Marie-Amélie EUDELIN (pilote, CPP Sud-Est 4, CNRIPH), Patrick BLIN (CESREES), Bettina COUDERC (CPP SO2), Vlad TITERLEA (CPP E4), Lucie DAVESNE (ANSM), Kelly MONTHE-SAGAN (CNRIPH), Laura CHEVREAU (cellule de coordination des CPP).

Le présent guide vient apporter un éclairage pratique et réglementaire à destination des Comités de Protection des Personnes (CPP) et des promoteurs sur les obligations à respecter par un organisme souhaitant réaliser des activités sur des échantillons biologiques pour les besoins de recherches dans le domaine de la santé.

La première partie est dédiée aux dispositions générales ayant trait aux échantillons biologiques.

La seconde partie porte sur les recherches / activités impliquant des échantillons biologiques relevant des compétences des CPP.

Ce guide ne traite pas des recherches / activités impliquant des échantillons biologiques qui relèvent des compétences du Ministère de la Recherche (MESRI).

En outre, veuillez noter que la lecture de ce guide, spécifique aux activités impliquant des échantillons biologiques, pourra être complétée par celle d'autres supports dédiés à des thématiques transversales, telles que, la protection des données à caractère personnel, ou encore, l'information et le recueil du consentement des participants incluant les populations vulnérables.

Table des matières

Partie I - DISPOSITIONS GENERALES	4
1. Champ d'application du guide	4
1.1. Finalité de recherche	4
1.2. Activités portant sur des échantillons biologiques	4
2. Réglementations applicables aux recherches impliquant des activités relatives aux échantillons biologiques	6
3. Qualification réglementaire : l'activité relative aux échantillons biologiques dans une recherche a-t-elle une conséquence sur la qualification de la recherche ?	7
3.1. Pour les recherches qui relèvent d'un règlement européen (CTR, MDR, IDVR) :	7
3.2. Pour les recherches qui ne relèvent pas d'un règlement européen et qui sont qualifiées de « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH) :	7
3.3. Pour les recherches dans le domaine de la santé qui ne relèvent pas d'un règlement européen et qui ne sont pas qualifiées de RIPH :	8
4. Circuit réglementaire pour l'évaluation de ces recherches	8
4.1. Quelles sont les formalités à respecter pour les recherches qui relèvent des règlements CTR, MDR, IDVR et les RIPH ?	8
4.2. Quelles sont les formalités à respecter pour les RNIPH ?	8
5. Répartition des compétences entre les autorités selon l'acte réalisé	10
Partie II. ACTIONS RELEVANT DE LA COMPETENCE DES CPP	12
6. Recherches cliniques qui impliquent des prélèvements d'échantillons biologiques	12
6.1. Quel point de vigilance au regard de la qualification de la recherche ?	12
6.2. Quelles sont les conditions pour prélever des échantillons biologiques pour les besoins d'une recherche ?	12
6.3. Comment rédiger l'information ?	12
6.4. Comment recueillir le consentement ?	14
7. Etudes qui impliquent la réutilisation d'échantillons biologiques à des fins de recherche scientifique	15
7.1. Quelles sont les conditions pour réutiliser, pour les besoins d'une recherche, des échantillons biologiques prélevés antérieurement à d'autres fins ?	15
7.2. Comment rédiger l'information ?	15
➤ Quelles mentions obligatoires spécifiques dans le cas où les échantillons sont réutilisés à des fins d'examen de caractéristiques génétiques d'une personne ?	16
7.3. Comment s'assurer de la non-opposition du donneur ?	16
7.4. Dans quels cas peut-on déroger à l'obligation d'information/ « recueil de la non-opposition » ?	17
8. Etudes qui impliquent l'examen des caractéristiques génétiques des personnes	19
8.1. Qu'est-ce qu'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne ?	19
8.2. Prélèvement et utilisation des échantillons biologiques à des fins d'examens des caractéristiques génétiques (hors réutilisation)	20
8.3. Réutilisation d'échantillons biologiques à des fins d'examens des caractéristiques génétiques	22
8.4. Hypothèse d'une découverte d'anomalie des caractéristiques génétiques	23
8.5. Comment déterminer si la recherche rentre dans le champ d'une méthodologie homologuée de Référence (MR) de la CNIL ou est soumise à l'autorisation préalable de la CNIL ?	24

9. Etudes qui impliquent la « collection d'échantillons biologiques »	25
9.1. Qu'est-ce qu'une collection d'échantillons biologiques ?	25
9.2. Quelles sont les exigences requises pour procéder à la collection d'échantillons biologiques dans le cadre d'une recherche ?	25
9.3. Quelles sont les autorités compétentes pour évaluer la collection d'échantillons biologiques ?	25
10. Application des méthodologies homologuées de Référence (MR) CNIL aux recherches qui impliquent l'examen des caractéristiques génétiques des personnes	26
10.1. Champ d'application de la MR001 et examens des caractéristiques génétiques de la personne	26
10.2. Champ d'application de la MR003 et examens des caractéristiques génétiques de la personne	26
10.3. Qu'est-ce qu'une recherche « nécessitant un traitement de données génétiques dont l'objet, principal ou secondaire, est l'identification ou la réidentification des personnes par leurs caractéristiques génétiques » ?	26
11. Mission des CPP dans l'évaluation des recherches impliquant des activités relatives aux échantillons biologiques	28
11.1. Prérogatives générales des CPP pour les recherches relevant de la loi dite « Jardé »	28
11.2. Prérogatives générales des CPP pour les recherches relevant des règlements européens	28
11.3. Prérogatives spécifiques des CPP en cas de dérogation à l'obligation d'information	29
ANNEXE 1 – Résumé des bases légales et des références réglementaires	30
ANNEXE 2 – Exemples rédactionnels de formulaires de consentement spécifiques aux activités de recherche portant sur des échantillons biologiques	31

Partie I - DISPOSITIONS GENERALES

1. Champ d'application du guide

1.1. Finalité de recherche

Le guide couvre les recherches impliquant des échantillons biologiques (recherches cliniques ou études scientifiques).

Les recherches concernées peuvent être :

- Des recherches impliquant la personne humaine (RIPH), visées aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la santé publique ainsi que les essais cliniques, les investigations cliniques et les études de performance relevant de règlements européens. Ces recherches relèvent du champ de compétences des CPP et, le cas échéant, de l'ANSM.
- Des programmes de recherches scientifiques, qui ne relèvent pas de la définition de RIPH, en ce qu'ils n'impliquent pas la personne humaine. Les activités portant sur des échantillons biologiques à des fins de ces programmes de recherches internes peuvent relever de la compétence du MESR.

1.2. Activités portant sur des échantillons biologiques

Les activités portant sur des échantillons biologiques visées dans le guide sont désignées selon les terminologies utilisées dans le Code de la santé publique.

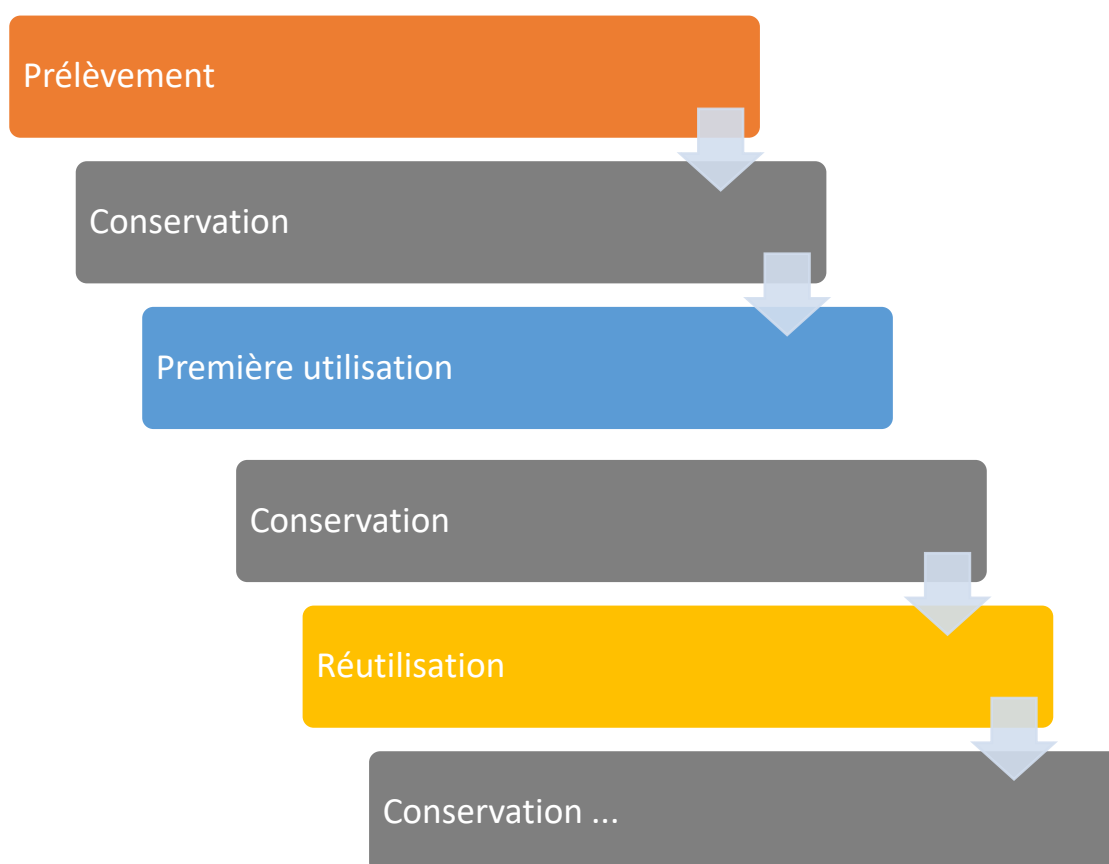
Il est important de les différencier puisque les exigences réglementaires qui s'y rattachent ne sont pas les mêmes.

Sont ainsi distinguées les activités suivantes :

Activités à des fins de recherche portant sur des échantillons biologiques	
Terminologie	Signification
Collecte/prélèvement à des fins de recherche	Acte visant à prélever un échantillon biologique (exemple : prise de sang, biopsie, collecte de salive ...)
Utilisation à des fins de recherche	Prélèvement et utilisation des échantillons biologiques pour les besoins de la recherche concernée
Réutilisation à des fins de recherche	Utilisation d'échantillons biologiques ayant déjà été prélevés à d'autres fins (soins courants ou recherche antérieure)
Collection d'échantillons biologiques à des fins de recherche	Ce terme est défini légalement comme « <i>la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués</i> »

	<i>sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements » (article L. 1243-3 du CSP)</i>
Conservation d'échantillons biologiques à des fins de recherche	Conservation des échantillons biologiques dans l'attente de leur première utilisation ou réutilisation
Cession d'échantillons biologiques à des fins scientifiques	Cession d'échantillons biologiques à un tiers pour un usage scientifique
Importation / exportation d'échantillons biologiques	Importation en France d'échantillons biologiques provenant d'un pays tiers Exportation en dehors de la France d'échantillons biologiques
Examen des caractéristiques génétiques d'une personne	Cf. définitions et illustrations au paragraphe 8.1 du guide
Donneur	La personne sur laquelle l'échantillon est prélevé

Un même échantillon biologique peut faire l'objet de plusieurs activités successives, à des fins de recherche. Par exemple :



2. Réglementations applicables aux recherches impliquant des activités relatives aux échantillons biologiques

Les principaux textes applicables aux recherches impliquant des activités relatives aux échantillons biologiques sont :

- Les dispositions du **Code de la santé publique** suivantes :
 - Le titre relatif aux recherches impliquant la personne humaine, incluant des dispositions relatives aux recherches relevant de la loi dite « Jardé » ainsi que :
 - Le chapitre relatif aux dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments
 - Le chapitre relatif aux dispositions particulières applicables aux investigations cliniques de dispositifs médicaux
 - Le chapitre relatif aux dispositions particulières applicables aux études des performances de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
 - Le chapitre relatif à l'utilisation des éléments et produits du corps humain
 - Le cas échéant, le chapitre relatif aux examens des caractéristiques génétiques des personnes
- Le cas échéant, les **articles 16-10 et suivants du Code civil**, en cas d'examens des caractéristiques génétiques des personnes
- Les **règlements européens** suivants :
 - Le règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament (CTR)
 - Le règlement européen n°2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (MDR)
 - Le règlement européen n°2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostics in vitro (IVDR)

Il est à noter que les règlements européens renvoient au droit national pour les spécificités liées aux échantillons biologiques.

- Les **textes encadrant la protection des données personnelles** ¹:
 - Le RGPD – Règlement n°2016/679 du 27 avril 2016
 - La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 dans version modifiée (dite « loi Informatique et libertés ») ;
 - Le décret n° 2019-536 du 29 mai 2019 pris pour l'application de la loi Informatique et libertés ;
 - Les référentiels de la CNIL, et notamment ceux relatifs aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre à des fins de recherches, d'études ou d'évaluations dans le domaine de la santé (appelés « méthodologies de référence ») ainsi que le référentiel relatif aux entrepôts de données de santé.

¹ Les échantillons biologiques, qui sont, en règle générale, toujours associés à des données cliniques, permettent de générer des données à caractère personnel après analyse. Ils constituent donc la source et le support de données à caractère personnel.

NB : Un récapitulatif des références légales sur la base desquelles le présent guide est rédigé se trouve en Annexe 1.

3. Qualification réglementaire : l'activité relative aux échantillons biologiques dans une recherche a-t-elle une conséquence sur la qualification de la recherche ?

3.1. Pour les recherches qui relèvent d'un règlement européen (CTR, MDR, IDVR) :

Une recherche entre dans le champ d'application d'un règlement européen si (i) elle implique l'utilisation/administration d'un produit de santé (médicament, dispositif médical, dispositif médical de diagnostic in vitro) et si (ii) la recherche revêt un caractère interventionnel au sens des règlements.

L'implication d'activités relatives aux échantillons biologiques dans la recherche n'a aucun impact sur la qualification de la recherche et donc sur le règlement européen applicable.

Ainsi, la recherche est qualifiée en :

- « **Essai clinique** » relevant du CTR, si la recherche est interventionnelle ou à faible niveau d'intervention et porte sur un médicament
- « **Investigation clinique** » relevant du MDR, si la recherche porte sur un dispositif médical
- « **Etude de performance** » relevant du IDVR, si la recherche porte sur un dispositif médical de diagnostic in vitro

3.2. Pour les recherches qui ne relèvent pas d'un règlement européen et qui sont qualifiées de « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH)² :

Les RIPH sont réparties en 3 catégories selon leur niveau de contraintes et de risques pour le participant. Ces contraintes et risques sont listés dans deux arrêtés qui posent des présomptions de qualification.

Lorsque la recherche implique le prélèvement d'échantillons biologiques, la nature, la quantité et/ou les modalités de prélèvement de l'échantillon biologique peuvent avoir un impact sur la qualification des contraintes et risques et donc, sur la qualification de la recherche.

Ainsi, la recherche est qualifiée en :

- Recherche non interventionnelle (RIPH de catégorie 3) si les actes pratiqués relèvent de l'arrêté RIPH 3 (Cf. annexe 1 de l'arrêté du 12 avril 2018 modifié fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique)
- Recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique (RIPH de catégorie 2) si les actes pratiqués sont des interventions relevant de l'arrêté RIPH2 (Cf. annexe 1 de l'arrêté du 12 avril 2018 modifié fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique)

² Ex : Etude prospective hors produits de santé / Etude non interventionnelle portant sur un produit de santé autre qu'un dispositif médical.

- Recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique (RIPH de catégorie 1) si les actes pratiqués sont des interventions qui ne relèvent pas des deux arrêtés précités.

3.3. Pour les recherches dans le domaine de la santé qui ne relèvent pas d'un règlement européen et qui ne sont pas qualifiées de RIPH³:

Lorsqu'une étude suppose uniquement la réutilisation de données et d'échantillons biologiques (déjà collectés ou collectés au fil de l'eau dans le cadre de la prise en charge habituelle du patient), elle n'est pas qualifiée de recherche impliquant la personne humaine (RNIPH).

4. Circuit réglementaire pour l'évaluation de ces recherches

4.1. Quelles sont les formalités à respecter pour les recherches qui relèvent des règlements CTR, MDR, IVDR et les RIPH ?

Le promoteur devra obtenir, avant de commencer sa recherche :

- (i) Le cas échéant, l'autorisation de l'ANSM (si recherche CTR, MDR, IVDR, RIPH 1)
- (ii) Dans tous les cas, l'avis favorable du CPP
- (iii) Le cas échéant, l'autorisation de la CNIL si le traitement n'est pas conforme à une méthodologie de référence de la Commission.

4.2. Quelles sont les formalités à respecter pour les RNIPH ?

En matière de recherches n'impliquant pas la personne humaine :

- Le principe est la conformité à une méthodologie de référence (MR-004) ;
- L'exception est le dépôt d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL qui se prononce après avis du Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES).

Le responsable de la recherche devra obtenir, avant de commencer sa recherche :

- (i) Le cas échant, si le traitement n'est pas conforme à une méthodologie de référence de la CNIL, l'autorisation de la Commission après avis du CESREES.
- (ii) Selon les pratiques / règles internes appliquées, l'avis favorable d'un comité local d'éthique de la recherche (CLER)

NB : Pour les constitutions de collections d'échantillons biologiques⁴ et la conservation et cession à usage scientifique d'échantillons biologiques, en dehors des recherches susvisées, l'organisme devra procéder :

- (i) *Au dépôt de dossier de déclaration et/ou d'autorisation auprès du Ministère de la Recherche*
- (ii) *Lorsque ces échantillons sont associés à des données cliniques, à la réalisation d'une formalité préalable auprès de la CNIL (déclaration de conformité au référentiel « entrepôt*

³ Exemple : recherche entièrement rétrospective.

⁴ Regroupement d'échantillons biologiques déjà existants.

de données de santé » ou dépôt d'une demande d'autorisation) sauf en cas de recueil du consentement exprès des personnes conformément au RGPD.

5. Répartition des compétences entre les autorités selon l'acte réalisé

La répartition des compétences entre les différentes autorités dépend :

- De l'action qui est réalisée sur les échantillons biologiques
- Si l'action est ou non réalisée dans le cadre d'une recherche clinique (RIPH, essai clinique, investigation clinique et étude de performance)

Prélèvement – conservation – préparation - collection EB Pour les besoins de propres programmes de recherches	Avis favorable CPP L1243-3 al 6 L.1123-7	Déclaration MESRI L1243-3 al 1
Collection EB existants / préparation / conservation d'EB <u>pour les besoins de programmes de recherche qui ne répondent pas à la définition d'une RIPH</u> au sens de l'art R.1121-1 CSP *		✓
Collection EB existants/ préparation / conservation / prélèvement d'EB <u>au cours et pour les besoins d'une RIPH</u> dont le dossier est soumis au CPP	✓	
Prélèvement <u>pour les besoins d'une étude à venir</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prélèvements d'EB à l'occasion d'une RIPH dont le dossier est soumis au CPP (phase pilote / étude principale / étude ancillaire) en vue de leur utilisation dans une étude à venir ou parallèle ▪ Prélèvements d'EB en dehors d'une RIPH, en vue de leur utilisation pour les besoins d'une future recherche (que ce soit une RNIPH ou une RIPH) * 	<div>Zone grise pas encadrée</div>	
<u>A l'issue d'une RIPH</u> , déclaration de la collection/conservation des EB prélevés au cours de la RIPH en vue de leur réutilisation pour les besoins d'une future étude		✓

*En application de l'article L.1123-7 du CSP, le CPP doit se prononcer sur la pertinence scientifique et éthique sur les projets de constitutions de collections d'EB au cours d'une RIPH ainsi que sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. Le CPP ne peut être en mesure de réaliser une telle évaluation si le promoteur le saisit d'une demande d'avis favorable pour le prélèvement d'EB en amont d'une recherche scientifique à venir dont les objectifs, la méthodologie et la finalité ne sont pas finalisés à ce stade. En effet, dans ce cas, le prélèvement ne serait pas effectué au cours d'une RIPH. En tout état de cause, le CPP ne disposerait pas de l'ensemble des éléments relatifs à la RIPH lui permettant d'apprécier la pertinence des prélèvements au regard des objectifs, de la méthodologie et de la finalité de l'étude.

Préparation – conservation d' EB en vue de leur cession pour un usage scientifique	Avis favorable CPP L1243-4 al 2	Autorisation MESRI L1243-4 al 1
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Préparation - conservation d'EB <u>à l'occasion d'une RIPH</u> soumise au CPP en vue de leur « cession pour un usage scientifique » ▪ Préparation - conservation d'EB <u>en dehors d'une RIPH</u> en vue de leur « cession pour un usage scientifique » 	<div>✓</div>	<div>✓</div>

Importation / exportation d'EB Pour un usage scientifique	CPP	Autorisation MESRI R1235-7 + s.
<ul style="list-style-type: none"> Hors RIPH pour un usage scientifique 		✓
<ul style="list-style-type: none"> Au cours d'une RIPH pour un usage scientifique <u>autre que</u> portant sur les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 et sur les tissus et leurs dérivés 		✓
<ul style="list-style-type: none"> Au cours d'une RIPH <u>portant</u> sur les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 et sur les tissus et leurs dérivés (article L1245-4 du CSP) 	✓	

Concernant les demandes d'import/export d'EB pour un usage scientifique dans le cadre d'une RIPH autre que les RIPH visées à l'article L.1245-4 du CSP : en complément de l'avis du CPP, le promoteur doit veiller à respecter les formalités de demande d'autorisation d'activités d'importation et d'exportation des produits du corps humain à des fins scientifiques auprès du MESRI sur la plateforme Codecoh, en application de l'article R. 1235-7 du CSP :

https://appliweb.dgri.education.fr/appli_web/codecoh/IdentCodec.jsp).

Activités relatives aux EB, au cours d'une RIPH, pour un usage thérapeutique	Avis favorable CPP + autorisation ANSM L1245-4 al 2*	MESRI
<ul style="list-style-type: none"> Collecte – préparation – conservation 	✓	
<ul style="list-style-type: none"> Lieu de prélèvement + de conservation + préparation + administration 	✓	
<ul style="list-style-type: none"> Importation / exportation 	✓	

Réutilisation des EB : dérogations à l'obligation d'information / non-opposition	Avis favorable CPP	MESRI
<ul style="list-style-type: none"> Information de la personne concernée qui n'est pas nécessaire, par dérogation, pour la réutilisation des EB à des fins de recherche - L1211-2 al. 2 	✓	
<ul style="list-style-type: none"> Dérogation à l'obligation d'information et de recueil de la non-opposition de la personne concernée, en vue de la réutilisation des EB pour l'examen des caractéristiques génétiques à des fins de recherche (en cas d'impossibilité de remettre information et recueillir la non-opposition) – art. L1130-5 III CSP 	✓	

Partie II. ACTIONS RELEVANT DE LA COMPETENCE DES CPP

6. Recherches cliniques qui impliquent des prélèvements d'échantillons biologiques

Les exigences visées dans la présente partie s'appliquent aux recherches impliquant le prélèvement d'échantillons biologiques.

6.1. Quel point de vigilance au regard de la qualification de la recherche ?

La nature, la quantité et le mode des prélèvements peuvent avoir un impact sur la qualification réglementaire de la recherche qui s'y rattachent, si cette recherche relève de la loi dite « Jardé » (RIPH) (*Cf. §3.2 du guide*).

6.2. Quelles sont les conditions pour prélever des échantillons biologiques pour les besoins d'une recherche ?

- Information préalable du donneur spécifique au prélèvement
- Consentement préalable du donneur spécifique au prélèvement
- Pertinence des échantillons biologiques prélevés au regard de la finalité de la recherche

Il est nécessaire d'obtenir, préalablement à tout prélèvement d'échantillon biologique, le consentement du donneur après qu'il ait été dûment informé (article L. 1211-2 du Code de la santé publique). Le fondement juridique de cette obligation d'information et de recueil de consentement est différent lorsque le prélèvement est réalisé à des fins d'examen des caractéristiques génétiques des personnes (article 16-10 du Code civil) (*Cf. chapitre 8 du guide*).

Les autorités vérifient également la pertinence des échantillons biologiques prélevés au regard de la finalité de la recherche ainsi que le caractère éthique qui s'y rattache au vu des contraintes supportées par le donneur.

6.3. Comment rédiger l'information ?

Le prélèvement d'échantillons biologiques requiert une information préalable du donneur qui doit répondre aux exigences suivantes :

- **Quel support ?** : l'information peut être explicitée dans le document d'information globale de la recherche (ce qui est recommandé lorsque le prélèvement de ces échantillons revêt un caractère obligatoire pour les besoins de la recherche), ou dans un document d'information séparé, remis en même temps que le document d'information de participation à la recherche.

➤ **Quelles mentions obligatoires ? : En l'absence de texte spécifique, l'information devrait comporter *a minima* les éléments suivants pour permettre au donneur d'être « dûment informé » :**

- Information sur le déroulement des prélèvements (nature de l'acte, lieu, calendrier, quantité, finalités), les modalités de conservation (durée, lieu), les risques et contraintes associés aux actes de prélèvement, le sort des échantillons biologiques à l'issue de la période de conservation ou en cas d'opposition du donneur à leur conservation, les coordonnées du responsable de la conservation des échantillons biologiques afin que le patient puisse demander la destruction de ses échantillons à l'issue de la période de conservation ou en cas d'opposition du donneur à leur conservation (si cette conservation est facultative) ;
- Le cas échéant, l'information veillera à distinguer les prélèvements réalisés pour les besoins de la recherche des prélèvements habituellement réalisés dans le cadre des soins courants du patient ;
- Information sur le caractère obligatoire ou non des prélèvements pour les besoins de la recherche.

➤ **Quelles mentions obligatoires complémentaires dans le cas où les prélèvements sont réalisés à des fins d'examen de caractéristiques génétiques d'une personne ? (Article 16-10 du Code civil) :**

- La nature de l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles envisagé
- L'indication de l'objectif de la recherche scientifique ;
- Le cas échéant, la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins ;
- La possibilité de refuser la révélation des résultats de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins serait diagnostiquée.

L'article R. 1131-4 du Code de la santé publique précise en outre que la personne doit être informée :

- Des caractéristiques de la maladie ou du caractère physiologique (ex. sensibilité ou résistance à un traitement) recherchés
- Des moyens de la détecter ;
- Du degré de fiabilité des examens ainsi que des possibilités de prévention et de traitement ;
- Des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, les informations mentionnées au précédent alinéa sont portées à la connaissance de la personne de confiance, de la famille ou d'un proche lorsque ces personnes sont consultées en application de l'article L. 1130-3 du Code de la santé publique.

6.4. Comment recueillir le consentement ?

➤ Nécessité d'obtenir l'ensemble des consentements requis par la loi

▪ Un consentement écrit spécifique au prélèvement

Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable écrit et spécifique du donneur. Ce consentement doit être recueilli, dès lors que la recherche implique un prélèvement, même dans le cadre d'une RIPH 3. Il est révocable à tout moment (article L. 1211-2 du Code de la santé publique).

▪ Un consentement écrit spécifique au prélèvement effectué à des fins d'examen de caractéristiques génétiques de la personne

En complément, un consentement spécifique et écrit doit être recueilli auprès du donneur lorsque le prélèvement est effectué à des fins d'examens des caractéristiques génétiques de la personne (article 16.10 du Code civil). Ce consentement doit être recueilli, dès lors que la recherche implique un prélèvement effectué à des fins d'examen des caractéristiques génétiques, même dans le cadre d'une RIPH 3.

▪ Un consentement/non-opposition au titre de la participation à la recherche

Enfin, on rappellera que la participation à une recherche doit faire l'objet d'un consentement ou d'une non-opposition préalable du participant.

Un consentement libre et éclairé est requis pour participer aux recherches relevant des règlements européens (CTR, MDR, IVDR) et des catégories de RIPH 1 et 2 (article L. 1122-1-1 du CSP).

Pour ces études ce consentement doit être écrit, sauf dans le cas des RIPH 2 où il est « exprès », c'est-à-dire écrit ou oral.

La non-opposition du participant est requise pour sa participation à une RIPH 3 (article L. 1122-1-1 du CSP).

➤ Nécessité de distinguer les consentements au sein du formulaire de consentement

Le consentement ou la non-opposition à participer à une recherche ne couvrent pas le consentement relatif au prélèvement ou à la réutilisation d'échantillons biologiques, ni le consentement relatif à l'examen de caractéristiques génétiques.

Le promoteur devra ainsi distinguer 3 consentements dans son formulaire de consentement :

- Le consentement lié à la participation de la personne à la recherche
- Le consentement lié au prélèvement d'un élément ou produit du corps humain
- Le consentement lié à l'examen des caractéristiques génétiques de la personne

- ✓ **Si le prélèvement est obligatoire pour les besoins de la recherche** : il est pertinent de regrouper les consentements pour la participation à la recherche et le

prélèvement des échantillons (*vous pouvez vous référer à l'illustration n°1 de l'Annexe 2 qui illustre ce cas*).

- ✓ **Si le prélèvement est optionnel, c'est-à-dire qu'il n'est pas impératif pour la conduite de la recherche** : les consentements de participation à la recherche et de prélèvement des échantillons doivent être distincts pour permettre au participant de s'opposer au prélèvement d'échantillons sans que cela ne l'empêche de participer à la recherche (*vous pouvez vous référer à l'illustration n°2 de l'Annexe 2 qui illustre ce cas*).
- ✓ **Si le promoteur souhaite que les échantillons biologiques fassent l'objet d'un examen des caractéristiques génétiques de la personne** : un consentement distinct devra être prévu pour cet examen si cet examen est optionnel (*vous pouvez vous référer à l'illustration n°3 de l'Annexe 2 qui illustre ce cas*). Sinon, il sera pertinent de regrouper les consentements (*vous pouvez vous référer à l'illustration n°4 de l'Annexe 2 qui illustre ce cas*).

7. Etudes qui impliquent la réutilisation d'échantillons biologiques à des fins de recherche scientifique

Il s'agit du cas dans lequel les échantillons biologiques ont été prélevés antérieurement, en dehors de la recherche (ex : dans le cadre des soins courants ou dans le cadre d'une recherche antérieure), et sont réutilisés pour les besoins de la recherche.

7.1. Quelles sont les conditions pour réutiliser, pour les besoins d'une recherche, des échantillons biologiques prélevés antérieurement à d'autres fins ?

- Information préalable spécifique à la réutilisation des échantillons biologiques
- Non-opposition préalable spécifique à la réutilisation des échantillons biologiques
- Pertinence de la réutilisation des échantillons biologiques au regard de la finalité de la recherche

Préalablement à toute réutilisation d'échantillons biologiques prélevés à d'autres fins, la personne dûment informée l'est aussi de sa possibilité de s'opposer. Le fondement juridique de ces obligations est différent lorsque la réutilisation des échantillons biologiques est envisagée à des fins d'examen des caractéristiques génétiques des personnes (article L. 1130-5 du Code de la santé publique) (*Cf. chapitre 8 du guide*).

Les autorités vérifient également la pertinence de la réutilisation des échantillons biologiques au regard de la finalité de la recherche.

7.2. Comment rédiger l'information ?

➤ Quand informer ? Par quel support ?

Informé le participant que ses données feront l'objet d'une réutilisation à des fins de recherches n'est pas suffisant. Le participant doit être également dûment informé du programme de recherche concerné par la réutilisation des données. Or, le promoteur

connaît rarement l'objet de la future étude pour laquelle les données seront réutilisées. Pour cette raison, il faut différencier les cas suivants selon lesquels l'information sera délivrée :

- **Soit par anticipation au stade du prélèvement des échantillons biologiques**, en indiquant que ces échantillons pourront être réutilisés à des fins de recherche ultérieure. L'information sera alors précisée dans le document d'information remis au donneur préalablement à ces prélèvements.

Si à ce stade, le promoteur connaît la finalité précise de la recherche ultérieure, il en informe le participant, ce qui lui évitera de procéder à une nouvelle information individuelle du participant⁵. Il est rappelé que le simple renvoi, dans le document d'information, à la finalité de « recherche scientifique ultérieure », n'est pas suffisante.

- Si à ce stade, la finalité précise de la recherche ultérieure n'est pas connue, elle devra **être précisée ultérieurement auprès du donneur** :
 - **Soit dès que le promoteur en aura connaissance**, en procédant à une nouvelle information individuelle du participant ou en renvoyant le participant dans le document d'information, vers un dispositif spécifique d'information auquel le participant pourra se reporter préalablement à la mise en œuvre de la réutilisation de ses données⁶.
 - **Soit au stade de la recherche aux fins de laquelle les échantillons seraient réutilisés**. L'information relative à la réutilisation des échantillons biologiques pour les besoins de la recherche sera alors précisée dans un document d'information remis au donneur préalablement à cette recherche, conformément aux dispositions de la MR004 visées en base de page.

➤ **Quelles mentions obligatoires ? : L'information doit comporter *a minima* les éléments suivants pour permettre au donneur d'être « dûment informé » au sens de l'article L. 1211-2 du Code de la santé publique :**

- La nature des échantillons biologiques réutilisés ;
- La finalité de la recherche pour les besoins de laquelle la réutilisation des échantillons biologiques est envisagée. La finalité de « recherche scientifique » ou « recherche scientifique ultérieure » n'est pas considérée comme suffisamment précise. Le promoteur devra donc informer le donneur de la finalité précise de la recherche dès qu'il en aura connaissance.

➤ **Quelles mentions obligatoires spécifiques dans le cas où les échantillons sont réutilisés à des fins d'examen de caractéristiques génétiques d'une personne ?**

Pour cette question, veuillez-vous référer au chapitre 8 du guide.

7.3. Comment s'assurer de la non-opposition du donneur ?

⁵ Cf. l'article 2.5.1. « Information des personnes » de la MR 004 de la CNIL : « *Des données et/ou des échantillons biologiques recueillis non spécifiquement pour la recherche peuvent faire l'objet d'une réutilisation sans qu'il soit procédé à une nouvelle information individuelle des personnes concernées :*

- *lorsque la personne concernée dispose déjà des informations prévues aux articles 13 ou 14 du RGPD ;*
 - *ou lorsque l'information délivrée lors de la collecte des données et / ou des échantillons biologiques prévoit la possibilité de réutiliser les données et/ou les échantillons, et renvoie à un dispositif spécifique d'information auquel les personnes concernées pourront se reporter préalablement à la mise en œuvre de chaque nouveau traitement de données ».*

⁶ Idem

La non-opposition du donneur signifie qu'après avoir été informé y compris de son droit de s'opposer, le donneur accepte d'être prélevé. Juridiquement, aucun écrit n'est nécessaire même si un écrit est recommandé à des fins de preuve et de traçabilité. Dans la pratique, bien que cela ne soit pas obligatoire, il est remis un formulaire de non-opposition joint au document d'information remis au donneur.

- **Si le promoteur s'assure de la non-opposition par anticipation, au stade des prélèvements des échantillons biologiques, elle pourra être matérialisée ainsi :**

Exemple n°1

☐ *Je ne m'oppose pas à ce que mes échantillons biologiques soient réutilisés à des fins de recherches scientifiques ultérieures*

Exemple n°2

☐ *Je ne m'oppose pas à ce que mes échantillons biologiques soient réutilisés à des fins de recherches scientifiques ultérieures impliquant l'examen de mes caractéristiques génétiques*

- **Si le promoteur s'assure de la non-opposition, au stade de la recherche aux fins de laquelle des échantillons biologiques seront réutilisés, elle pourra être matérialisée ainsi⁷ :**

Exemple n°1

☐ *Je ne m'oppose pas à ce que mes échantillons biologiques soient réutilisés pour les besoins de la recherche dont les modalités et les objectifs m'ont été clairement décrits*

Exemple n°2

☐ *Je ne m'oppose pas à ce que mes échantillons biologiques soient réutilisés pour les besoins de la recherche impliquant l'examen de mes caractéristiques génétiques et dont les modalités et les objectifs m'ont été clairement décrits*

7.4. Dans quels cas peut-on déroger à l'obligation d'information/ « recueil de la non-opposition » ?

- **Pour l'utilisation d'échantillons collectés à d'autres fins, sans examen des caractéristiques génétiques de la personne**

L'article L. 1211-2 du Code de la santé publique précise qu'il peut être dérogé à l'obligation d'information :

- Lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée,
- Ou lorsqu'un des CPP, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire.

⁷ Ce type de recherche relève de la compétence du CPP si la recherche implique, en plus de la réutilisation de données, des éléments caractéristiques d'une RIPH (collecte prospective de données et/ou intervention). Exemple : étude qui comporte un bras sur des échantillons déjà collectés et qui font l'objet d'une réutilisation pour les besoins de cette recherche et un bras sur des données collectées de manière prospective. Si la recherche est purement rétrospective, il s'agit d'une RNIPH qui ne relève pas de la compétence du CPP.

Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé.

➤ **Pour l'utilisation d'échantillons collectés à d'autres fins, avec examen des caractéristiques génétiques de la personne**

L'article L. 1130-5 du Code de la santé publique⁸ précise que dans le cas où l'information ne peut être délivrée (impossibilité de retrouver la personne, décès de la personne, personne hors d'état d'exprimer sa volonté), la recherche est soumise à l'avis d'un CPP, qui évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche.

L'article L. 1130-5 du CSP clarifie le rôle du CPP, en disposant que : « *Ce comité évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche* ».

⁸ Art. L. 1130-5 CSP : « *Lorsque la personne ne peut être retrouvée ou qu'elle est décédée ou qu'elle est hors d'état d'exprimer sa volonté et qu'il est, par voie de conséquence, impossible de procéder à l'information prévue au premier alinéa du I, la recherche est soumise à l'avis d'un comité de protection des personnes saisi par le responsable du programme de recherche dans les conditions fixées au chapitre III du titre II du présent livre. Ce comité évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche.* »

8. Etudes qui impliquent l'examen des caractéristiques génétiques des personnes

8.1. Qu'est-ce qu'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne ?

➤ Définition juridique

L'article L. 1130-1 du Code de la santé publique définit l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne comme le fait d'« *analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal* ».

L'article R. 1131-1 du Code de la santé publique précise que « *cet examen a pour objet* :

- 1° Soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;*
- 2° Soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés (gènes de prédisposition ou de susceptibilité) ;*
- 3° Soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques » (gènes impliqués dans la résistance ou la sensibilité à un traitement).*

➤ Illustrations pratiques

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne a pour finalité de rechercher si cette personne présente une anomalie génétique dans toutes ses cellules et donc transmissible.

Ces examens peuvent différer dans leur finalité, qui peut être soit :

- (i) Un diagnostic d'une maladie génétique
- (ii) Une identification d'une prédisposition ou une susceptibilité à développer une pathologie
- (iii) Une identification d'une sensibilité (ou résistance) à un traitement

A titre d'illustration, on peut citer les exemples suivants :

- Diagnostic d'une maladie génétique en présence de symptômes
Exemples : diagnostic de confirmation de la mucoviscidose chez un enfant porteur de symptômes ou diagnostic d'une pathologie génétique héritée (parents porteurs de l'anomalie génétique)
- Diagnostic d'une maladie génétique en l'absence de symptômes (pré-symptomatique)
Exemple : maladie se déclarant à l'âge adulte (Huntington ou forme juvénile d'Alzheimer)

- Mise en évidence d'un gène montrant une prédisposition à une pathologie
Exemple : BRCA1 (cancer du sein et des ovaires)

- Mise en évidence de susceptibilité à une pathologie

Exemples :

APOE4 (dans le cadre des formes classiques de l'Alzheimer)

Mise en évidence de la toxicité prévisible d'un traitement

*Allèle HLA-B*5701 lié à une réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle à l'antirétroviral Abacavir, utilisé dans le traitement du VIH/SIDA. Cas ne relevant pas de l'examen des caractéristiques génétiques des personnes*

Certains cas sont proches de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et pourtant ne doivent pas être considérés comme tel.

C'est le cas d'examens de l'ADN qui se font sur une population cellulaire particulière (ex. cancer et analyse génétique tumorale), où l'anomalie recherchée n'est pas forcément présente dans toutes les cellules (il s'agit d'une analyse somatique et non constitutionnelle). Ces examens sont limités à l'analyse de certaines cellules (tumeur) et ne sont pas élargis à l'ensemble des cellules du patient.

Exemples :

- *Détection de mutations sur BRCA1 pour la mise en place d'un traitement avec des inhibiteurs de PARP.*
- *Certains protocoles font état de l'analyse du transcriptome (ARN exprimé). Les résultats de cette analyse peuvent conditionner l'inclusion d'un patient à un essai. Ils peuvent également être considérés comme des biomarqueurs de réponse au traitement.*

Souvent ces examens sont réalisés pour vérifier l'éligibilité du patient au traitement expérimental. Ils peuvent également être réalisés pour identifier d'autres cibles thérapeutiques ou des sensibilités à certains traitements.

Pour ces cas de figure, le régime juridique spécifique aux examens des caractéristiques génétiques des personnes visées dans la présente partie 8 du guide n'est pas applicable. Ces examens ne sont donc notamment pas soumis au consentement spécifique du participant pour analyse des caractéristiques génétiques. Toutefois le médecin doit s'engager à informer le patient que de telles analyses peuvent conduire à mettre en évidence une mutation constitutionnelle.

8.2. Prélèvement et utilisation des échantillons biologiques à des fins d'examens des caractéristiques génétiques (hors réutilisation)

➤ Conditions préalables

- Information préalable du donneur spécifique au prélèvement
- Consentement préalable du donneur spécifique au prélèvement
- Pertinence des échantillons biologique prélevés au regard de la finalité de la recherche

Il est nécessaire d'obtenir, préalablement à tout prélèvement d'échantillon biologique, le consentement du donneur après qu'il ait été dûment informé (article 16-10 du Code civil).

Les autorités vérifient également la pertinence des échantillons biologiques prélevés au regard de la finalité de la recherche ainsi que le caractère éthique qui s'y rattache au vu des contraintes supportées par le donneur.

➤ **Mentions spécifiques dans le document d'information**

En cas de prélèvement d'échantillons biologiques à des fins d'examens des caractéristiques génétiques de la personne, des mentions obligatoires spécifiques doivent être mentionnées dans le document d'information.

L'article 16-10 du Code civil requiert que la personne soit informée de :

- La nature de l'examen des caractéristiques génétiques envisagé ;
- L'indication de l'objectif de la recherche scientifique ;
- Le cas échéant, la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins ;
- La possibilité de refuser la révélation des résultats de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins serait diagnostiquée.

En complément, l'article R. 1131-4 du Code de la santé publique précise que la personne doit être informée :

- Des caractéristiques de la maladie recherchée,
- Des moyens de la détecter,
- Du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement,
- Des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, les informations mentionnées au précédent alinéa sont portées à la connaissance de la personne de confiance, de la famille ou d'un proche lorsque ces personnes sont consultées en application de l'article L. 1130-3 du Code de la santé publique.

➤ **Consentement**

Un consentement spécifique doit être recueilli auprès du donneur lorsque le prélèvement est effectué à des fins d'examens des caractéristiques génétiques de la personne (article 16.10 du Code civil).

Un consentement distinct devra être prévu pour cet examen si cet examen est optionnel (*vous pouvez vous référer à l'illustration n°3 de l'annexe qui illustre ce cas*). Sinon, il sera pertinent de regrouper les consentements (*vous pouvez vous référer à l'illustration n°4 de l'annexe qui illustre ce cas*).

8.3. Réutilisation d'échantillons biologiques à des fins d'examens des caractéristiques génétiques

➤ Conditions préalables

- Information préalable du donneur spécifique à la réutilisation des échantillons biologiques à des fins d'examen des caractéristiques génétiques
- Non-opposition préalable du donneur spécifique à la réutilisation des échantillons biologiques à des fins d'examen des caractéristiques génétiques
- Pertinence des échantillons biologiques réutilisés et de l'examen des caractéristiques génétique de la personne au regard de la recherche

Il est nécessaire d'obtenir, préalablement à toute réutilisation d'échantillons biologiques à des fins d'examen des caractéristiques génétiques, la non-opposition du donneur après qu'il ait été dûment informé (article L. 1130-5 du Code de la santé publique).

Les autorités vérifient également la pertinence des échantillons biologiques réutilisés et de l'examen des caractéristiques génétiques de la personne au regard de la finalité de la recherche ainsi que le caractère éthique qui s'y rattache.

➤ Mentions spécifiques dans le document d'information

Lorsque la réutilisation d'échantillons biologiques est envisagée à des fins d'examens des caractéristiques génétiques, le donneur devra être informé (article L. 1130-5 du Code de la santé publique et article D. 1131-22-2 du Code de la santé publique) :

- Du « programme de la recherche », et spécifiquement :
 - D'un descriptif du « programme de la recherche » nécessitant l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles permettant la bonne compréhension de la nécessité de recourir à ce type d'examen dans le cadre du programme de recherche. A cet égard, il est notamment précisé la thématique, le contexte et les objectifs du programme de recherche, en quoi consiste un tel examen et le type d'information génétique susceptible d'en résulter. Le cas échéant, si l'organisme au sein duquel la recherche est envisagée n'a pas défini de programme de recherche, le descriptif porte sur le projet de recherche concerné.
 - Du fait que les éléments du corps de la personne soient utilisés dans le cadre du programme de recherche décrit sauf opposition de sa part. A cette fin, la procédure permettant à la personne de manifester son opposition doit être décrite.
- De la procédure applicable en cas de découverte fortuite d'anomalies génétiques ([Cf. §8.4 du guide](#)).

➤ Non-opposition

L'absence d'opposition du donneur n'a pas à être matérialisée dans un formulaire spécifique mais il est recommandé de remplir un « formulaire de non-opposition » joint au document d'information remis au donneur à des fins de preuve et de traçabilité.

- Si la non-opposition est « recueillie » par anticipation, au stade des prélèvements des échantillons biologiques, elle pourra être matérialisée ainsi :

Exemple

☐ *Je ne m'oppose pas à ce que mes échantillons biologiques soient réutilisés à des fins de recherches scientifiques ultérieures impliquant l'examen de mes caractéristiques génétiques*

- Si la non-opposition est « recueillie », au stade de la recherche aux fins de laquelle des échantillons biologiques sont réutilisés, elle pourra être matérialisée ainsi :

Exemple

☐ *Je ne m'oppose pas à ce que mes échantillons biologiques soient réutilisés pour les besoins de la recherche impliquant l'examen de mes caractéristiques génétiques et dont les modalités et les objectifs m'ont été clairement décrits*

➤ **Dérogation d'information et de non-opposition**

L'article L. 1130-5 du Code de la santé publique précise que **dans le cas où l'information ne peut être délivrée** (impossibilité de retrouver la personne, décès de la personne, personne hors d'état d'exprimer sa volonté), la recherche est soumise à l'avis d'un CPP, qui évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche.

L'article L. 1130-5 du CSP clarifie le rôle du CPP, en disposant que : « *Ce comité évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche* ».

8.4. Hypothèse d'une découverte d'anomalie des caractéristiques génétiques

L'hypothèse d'une découverte d'anomalie des caractéristiques génétiques en cours de la recherche est encadrée à l'article L. 1130-5 du Code de la santé publique⁹.

Cet article dispose que le participant doit être informé :

- (i) Que des anomalies de ses caractéristiques génétiques pourraient être découvertes en cours d'étude,
- (ii) Qu'en cas de découverte de telles anomalies, elles seront portées à sa connaissance, à condition (i) que ces anomalies soient confirmées par un laboratoire de biologie médicale et (ii) qu'il ne se soit pas opposé à en être informé. Le participant sera alors invité à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique.

⁹ L.1130-5 CSP : « *En cas de découverte de caractéristiques génétiques pouvant être responsables d'une affection justifiant des mesures de prévention ou de soins au bénéfice de la personne ou de membres de sa famille potentiellement concernés, la personne en est informée, sauf si elle s'y est préalablement opposée.*

Si, en cours de recherche, de telles caractéristiques génétiques sont découvertes et, le cas échéant, confirmées par un laboratoire de biologie médicale autorisé en application de l'article L. 1131-2-1, le médecin détenteur de l'identité de la personne, contacté par le responsable du programme de recherche, porte alors à la connaissance de la personne, si elle ne s'y est pas opposée, l'existence d'une information médicale la concernant et l'invite à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique pour une prise en charge réalisée dans les conditions fixées au chapitre Ier du présent titre, sans lui faire part ni des caractéristiques génétiques en cause ni des risques qui lui sont associés. La personne peut sans forme et à tout moment s'opposer à être informée de telles découvertes.

Le médecin consulté par la personne est informé par le responsable du programme de recherche des caractéristiques génétiques en cause. »

8.5. Comment déterminer si la recherche rentre dans le champ d'une méthodologie homologuée de Référence (MR) de la CNIL ou est soumise à l'autorisation préalable de la CNIL ?

Pour cette question, veuillez-vous référer au paragraphe 10 du guide.

9. Etudes qui impliquent la « collection d'échantillons biologiques »

9.1. Qu'est-ce qu'une collection d'échantillons biologiques ?

L'article L. 1243-3 du Code de la santé publique définit la « collection d'échantillons biologiques humains » comme :

« la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements ».

Il s'agit donc du regroupement de plusieurs échantillons biologiques déjà existants.

La collection d'échantillons biologiques n'implique donc pas nécessairement que l'acte de prélèvement de ces échantillons ait lieu dans le même temps.

9.2. Quelles sont les exigences requises pour procéder à la collection d'échantillons biologiques dans le cadre d'une recherche ?

Si, pour les besoins d'une même recherche, des échantillons sont prélevés et regroupés en collection, l'information et le consentement du donneur doivent être recueillis au titre du prélèvement (*pour plus d'informations sur ce cas de figure, veuillez-vous référer au chapitre 6 du guide*).

Si, pour les besoins d'une recherche, des échantillons prélevés dans le cadre du soin ou d'une recherche antérieure, sont regroupés dans une collection, l'information et la non-opposition du donneur doivent être recueillis au titre de la réutilisation (*pour plus d'informations sur ce cas de figure, veuillez-vous référer au chapitre 7 du guide*).

Dans les deux cas de figure, la pertinence de la collection d'échantillons biologiques devra être étudiée par le CPP (article L. 1123-7 du Code de la santé publique).

9.3. Quelles sont les autorités compétentes pour évaluer la collection d'échantillons biologiques ?

Il convient de distinguer selon que la collection d'échantillons biologiques est ou non constituée dans le cadre d'une recherche clinique.

- Soit la collection d'échantillons biologiques est constituée en dehors d'une recherche clinique (ex : dans le cadre des soins courants en parallèle d'un entrepôt de données) :

Dans ce cas, la collection d'échantillons biologiques doit être déclarée et soumise auprès du MESR (article L. 1243-3 alinéa 1 du Code de la santé publique).

- Soit la collection d'échantillons biologiques est constituée dans le cadre d'une recherche clinique, pour les besoins de cette recherche, d'une étude ancillaire ou d'une recherche ultérieure :

Dans ce cas, la pertinence de la collection d'échantillons biologiques doit être évaluée par le CPP en charge de l'évaluation du dossier de recherche dans le cadre de laquelle cette collection est envisagée (article L. 1243-3 alinéa 6 du Code de la santé publique).

10. Application des méthodologies homologuées de Référence (MR) CNIL aux recherches qui impliquent l'examen des caractéristiques génétiques des personnes

Un point de vigilance doit être apporté quant aux recherches qui impliquent l'examen des caractéristiques génétiques des personnes, au regard du champ d'application des MR001 et MR003 de la CNIL.

En effet, ces méthodologies ne sont pas applicables à certaines recherches cliniques qui impliquent l'examen des caractéristiques génétiques des personnes.

10.1. Champ d'application de la MR001 et examens des caractéristiques génétiques de la personne

La MR001¹⁰ concerne les recherches cliniques interventionnelles.

Son champ d'application :

- Inclut les « *recherches nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques héréditaires ou acquises* ».
- Exclut « *les recherches nécessitant un traitement de données génétiques dont l'objet, principal ou secondaire, est l'identification ou la réidentification des personnes par leurs caractéristiques génétiques* ».

Le promoteur est tenu de déposer une demande d'autorisation à la CNIL pour ces recherches qui ne relèvent pas du champ d'application des MR.

10.2. Champ d'application de la MR003 et examens des caractéristiques génétiques de la personne

La MR003¹¹ concerne les recherches non-interventionnelles (RIPH 3).

Son champ d'application :

- Exclut « *les recherches nécessitant un traitement de données génétiques dont l'objet, principal ou secondaire, est l'identification ou la réidentification des personnes par leurs caractéristiques génétiques* ».

Le promoteur est tenu de déposer une demande d'autorisation à la CNIL pour ces recherches qui ne relèvent pas du champ d'application des MR.

10.3. Qu'est-ce qu'une recherche « nécessitant un traitement de données génétiques dont l'objet, principal ou secondaire, est l'identification ou la réidentification des personnes par leurs caractéristiques génétiques » ?

¹⁰ Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016

¹¹ Délibération n° 2018-154 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative au traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée (MR-003) et abrogeant la délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016

D'après la CNIL, sont visées par cette exclusion les analyses visant à réidentifier les personnes concernées, directement ou indirectement : par exemple des analyses permettant de retrouver noms et prénoms grâce à des résultats contenus dans un dossier patient, un lien de parenté avec d'autres personnes, etc.

NB : Il s'agirait d'un cas de figure qui ne répondrait pas a priori aux finalités d'une RIPH qui sont le développement des connaissances biologiques et médicales. Ainsi, en pratique, les méthodologies de référence de la CNIL s'appliqueraient à toutes les études nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques.

11. Mission des CPP dans l'évaluation des recherches impliquant des activités relatives aux échantillons biologiques

11.1. Prérogatives générales des CPP pour les recherches relevant de la loi dite « Jardé »

L'article L. 1123-7 du Code de la santé publique prévoit que le CPP rend son avis au regard de :

- la **protection des personnes**, notamment la protection des participants ;
- **l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé**, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la **pertinence de la recherche**, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 et ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 et pour les recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1 ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants ;
- la **pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine** ;
- la **méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique**, aux fichiers et aux libertés, la nécessité du recours à la collecte et au traitement de données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. La Commission nationale de l'informatique et des libertés peut, pour l'exercice de ses missions définies à l'article 66 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, saisir pour avis le comité d'expertise pour les recherches, les études et l'évaluation dans le domaine de la santé.

11.2. Prérogatives générales des CPP pour les recherches relevant des règlements européens

Les règlements européens CTR, MDR et IDVR indiquent que les comités d'éthique doivent évaluer la conformité des projets de recherche « *avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant* ».

Ainsi, les prérogatives des CPP dans l'évaluation des activités portant sur des échantillons biologiques sont identiques, que les projets de recherches évalués relèvent de la loi dite « Jardé » ou d'un règlement européen.

11.3. Prérogatives spécifiques des CPP en cas de dérogation à l'obligation d'information

- **Pour l'utilisation d'échantillons collectés à d'autres fins, sans examen des caractéristiques génétiques de la personne**

L'article L. 1211-2 du Code de la santé publique précise qu'il peut être dérogé à l'obligation d'information :

- Lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée,
- **Ou lorsqu'un des CPP, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire.**

Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé.

- **Pour l'utilisation d'échantillons collectés à d'autres fins, avec examen des caractéristiques génétiques de la personne**

L'article L. 1130-5 du Code de la santé publique¹² précise que dans le cas où l'information ne peut être délivrée (impossibilité de retrouver la personne, décès de la personne, personne hors d'état d'exprimer sa volonté), **la recherche est soumise à l'avis d'un CPP, qui évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche.**

L'article L. 1130-5 du Code de la santé publique clarifie le rôle du CPP, en disposant que :
« Ce comité évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche ».

¹² Art. L. 1130-5 CSP : *« Lorsque la personne ne peut être retrouvée ou qu'elle est décédée ou qu'elle est hors d'état d'exprimer sa volonté et qu'il est, par voie de conséquence, impossible de procéder à l'information prévue au premier alinéa du I, la recherche est soumise à l'avis d'un comité de protection des personnes saisi par le responsable du programme de recherche dans les conditions fixées au chapitre III du titre II du présent livre. Ce comité évalue les éléments justifiant de l'impossibilité de procéder à l'information de la personne et se prononce sur l'opportunité de l'examen de ses caractéristiques génétiques au regard de cette situation ainsi que de la pertinence éthique et scientifique de la recherche. »*

ANNEXE 1 – Résumé des bases légales et des références réglementaires

Dispositions relatives aux Recherches Impliquant la Personne Humaine :

- Articles L. 1121-1 et suivants du CSP (comprenant les dispositions de la loi dite « Jardé » et les renvois aux règlements européens CTR, MDR, IVDR)
- Arrêté du 12 avril 2018 modifié fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique
- Arrêté du 12 avril 2018 modifié fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique

Dispositions relatives aux tissus, cellules, produits du corps humain et leurs dérivés, et notamment les dispositions relatives au prélèvement et à la collecte :

Articles L. 1241-1 et suivants du CSP

Dispositions relatives à l'examen des caractéristiques génétiques, identification par empreintes génétiques et profession de conseiller en génétique :

Articles L. 1130-1 et suivants du CSP

Article R. 1131-1 du CSP

Articles D. 1131-22-1 et suivants du CSP

Article 16-10 du Code civil

Dispositions relatives à la protection des données personnelles :

Loi Informatique et Libertés, du 6 janvier 1978, dans sa version modifiée

Le décret n° 2019-536 du 29 mai 2019 pris pour l'application de la loi Informatique et libertés

Règlement « RGPD » n°2016/679 du 27 avril 2016

MR001

MR003

ANNEXE 2 – Exemples rédactionnels de formulaires de consentement spécifiques aux activités de recherche portant sur des échantillons biologiques

Sont présentés ici, à titre d'exemples, des modèles de formulaire de consentement. Ces documents ont uniquement vocation à illustrer la manière dont les éléments relatifs aux échantillons biologiques doivent figurer dans le formulaire de consentement à l'étude (ceux-ci apparaissent **en bleu** dans le document). Ces documents n'ont pas vocation à mentionner l'intégralité des éléments devant être contenus dans un formulaire de consentement pour tout type d'étude, ils sont volontairement tronqués pour ne pas alourdir le document.

Illustration 1 :

La recherche implique des prélèvements d'échantillons biologiques et ces prélèvements sont obligatoires pour les besoins de la recherche.

La réutilisation des données et des échantillons biologiques est envisagée à des fins de recherches ultérieures

Je soussigné(e) **[Nom, Prénom]** consens librement à participer à cette recherche telle que décrite dans la lettre d'information et je confirme les points suivants :

- J'ai eu le temps de lire ces informations, de réfléchir à l'étude et j'ai obtenu des réponses appropriées à mes questions.
- J'ai bien été informé(e) de la nature des objectifs de la recherche, des risques potentiels et des contraintes liées à cette recherche.
- **[...]**
- Je certifie que deux exemplaires originaux de ce formulaire de consentement ont été établis : un m'a été remis, le second est gardé par l'investigateur. Ils seront conservés dans le dossier de l'étude au minimum [préciser la **durée d'archivage**] après la fin de la recherche.
- **Je consens au prélèvement de mes échantillons biologiques selon les modalités et pour la finalité décrite dans la note d'information**

En cas de nécessité pour la continuité de mes soins, j'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à cette recherche	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte que mes échantillons biologiques et mes données soient réutilisés à des fins de recherches ultérieures.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Illustration 2 :

La recherche implique des prélèvements d'échantillons biologiques mais ces prélèvements sont optionnels pour les besoins de la recherche.

La réutilisation des données et des échantillons biologiques est envisagée à des fins de recherches ultérieures

Je soussigné(e) [Nom, Prénom] consens librement à participer à cette recherche telle que décrite dans la lettre d'information et je confirme les points suivants :

- J'ai eu le temps de lire ces informations, de réfléchir à l'étude et j'ai obtenu des réponses appropriées à mes questions.
- J'ai bien été informé(e) de la nature des objectifs de la recherche, des risques potentiels et des contraintes liées à cette recherche.
- [...]
- Je certifie que deux exemplaires originaux de ce formulaire de consentement ont été établis : un m'a été remis, le second est gardé par l'investigateur. Ils seront conservés dans le dossier de l'étude au minimum [préciser la durée d'archivage] après la fin de la recherche.

En cas de nécessité pour la continuité de mes soins, j'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à cette recherche	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Je consens au prélèvement de mes échantillons biologiques selon les modalités décrites dans la note d'information pour les besoins d'une analyse optionnelle	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte que mes échantillons biologiques et mes données soient réutilisés à des fins de recherches ultérieures.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Illustration 3 :

La recherche implique des prélèvements d'échantillons biologiques et ces derniers feront optionnellement l'objet d'un examen des caractéristiques génétiques pour les besoins de la recherche.

La réutilisation des données et des échantillons biologiques est envisagée à des fins de recherches ultérieures

➤ ***Exemple 1 : le prélèvement ainsi que l'examen des caractéristiques génétiques sont optionnels***

Je soussigné(e) [Nom, Prénom] consens librement à participer à cette recherche telle que décrite dans la lettre d'information et je confirme les points suivants :

- J'ai eu le temps de lire ces informations, de réfléchir à l'étude et j'ai obtenu des réponses appropriées à mes questions.
- J'ai bien été informé(e) de la nature des objectifs de la recherche, des risques potentiels et des contraintes liées à cette recherche.
- [...]

- Je certifie que deux exemplaires originaux de ce formulaire de consentement ont été établis : un m'a été remis, le second est gardé par l'investigateur. Ils seront conservés dans le dossier de l'étude au minimum [préciser la **durée d'archivage**] après la fin de la recherche.

En cas de nécessité pour la continuité de mes soins, j'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à cette recherche	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Je consens au prélèvement de mes échantillons biologiques à des fins d'examen des caractéristiques génétiques selon les modalités décrites dans la note d'information	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte d'être informé(e) en cas d'éventuelle découverte d'anomalie de mes caractéristiques génétiques	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte que mes échantillons biologiques et mes données soient réutilisés à des fins de recherches ultérieures.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

➤ **Exemple 2 : le prélèvement est obligatoire mais l'examen des caractéristiques génétiques est optionnel**

Je soussigné(e) **[Nom, Prénom]** consens librement à participer à cette recherche telle que décrite dans la lettre d'information et je confirme les points suivants :

- J'ai eu le temps de lire ces informations, de réfléchir à l'étude et j'ai obtenu des réponses appropriées à mes questions.
- J'ai bien été informé de la nature des objectifs de la recherche, des risques potentiels et des contraintes liées à cette recherche.
- **[...]**
- Je certifie que deux exemplaires originaux de ce formulaire de consentement ont été établis : un m'a été remis, le second est gardé par l'investigateur. Ils seront conservés dans le dossier de l'étude au minimum [préciser la **durée d'archivage**] après la fin de la recherche.
- **Je consens au prélèvement de mes échantillons biologiques selon les modalités et pour la finalité décrite dans la note d'information**

En cas de nécessité pour la continuité de mes soins, j'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à cette recherche	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Je consens à ce que mes échantillons biologiques soient utilisés à des fins d'examen de mes caractéristiques génétiques dans le cadre de cette recherche selon les modalités et décrites dans la note d'information	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte d'être informé(e) en cas d'éventuelle découverte d'anomalie de mes caractéristiques génétiques	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte que mes échantillons biologiques et mes données soient réutilisés à des fins de recherches ultérieures.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Illustration 4 :

La recherche implique des prélèvements d'échantillons biologiques et ces derniers feront obligatoirement l'objet d'un examen des caractéristiques génétiques pour les besoins de la recherche.

La réutilisation des données et des échantillons biologiques est envisagée à des fins de recherches ultérieures

Je soussigné(e) [Nom, Prénom] consens librement à participer à cette recherche telle que décrite dans la lettre d'information et je confirme les points suivants :

- J'ai eu le temps de lire ces informations, de réfléchir à l'étude et j'ai obtenu des réponses appropriées à mes questions.
- J'ai bien été informé de la nature des objectifs de la recherche, des risques potentiels et des contraintes liées à cette recherche.
- [...]
- Je certifie que deux exemplaires originaux de ce formulaire de consentement ont été établis : un m'a été remis, le second est gardé par l'investigateur. Ils seront conservés dans le dossier de l'étude au minimum [préciser la **durée d'archivage**] après la fin de la recherche.
- **Je consens au prélèvement de mes échantillons biologiques à des fins d'examen de mes caractéristiques génétiques dans le cadre de cette recherche selon les modalités décrites dans la note d'information**

En cas de nécessité pour la continuité de mes soins, j'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à cette recherche	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte d'être informé(e) en cas d'éventuelle découverte d'anomalie de mes caractéristiques génétiques	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
J'accepte que mes échantillons biologiques et mes données soient réutilisés à des fins de recherches ultérieures.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>