

Avis du comité de déontologie et d'éthique
réuni le 25 JUIN 2024 et transmis le 7 NOVEMBRE 2024

Le comité de déontologie et d'éthique a été saisi pour avis le 25 juin 2024 au sujet de la problématique exposée ci-après.

Il s'est réuni le 25 juin 2024 en présence de :

M. Alain DELMER
Mme Pascale FOMBEUR
Mme Lucile LAMBERT-GARREL
Mme Michèle LEVY-SOUSSAN
M. Xavier RIALLAND
Mme Dominique STOPPA-LYONNET

L'Institut a conduit en qualité de promoteur :

- l'essai randomisé PHARE « Protocole Herceptin® Adjuvant Réduisant l'Exposition » (2006) ;
- l'étude SIGNAL « Étude d'identification de déterminants génétiques de résistance/sensibilité et/ou de toxicité aux traitements en situation adjuvante et de déterminants génétiques prédisposant au cancer du sein » (2008) ;
- l'étude annexe à SIGNAL, l'étude SIGNAL 2 « Répertoire des altérations génétiques somatiques survenant dans les cancers du sein » (2009). Cet essai s'est appuyé sur des données constitutionnelles de patientes incluses dans SIGNAL ainsi que sur des analyses tumorales réalisées pour certaines d'entre elles.

Au total, près de 12 000 patientes ont été incluses dans ces essais, qui sont clos et archivés depuis 2019.

Ces essais ont permis de constituer une collection de données importante : des données cliniques pour les trois essais ainsi que des échantillons biologiques pour les essais SIGNAL et SIGNAL 2 (l'essai PHARE n'incluait pas de prélèvement biologique). Ce sont 80 000 échantillons biologiques¹ issus de prélèvements sanguins de près de 10 000 patientes qui sont stockés (ADN, ARN, plasma, PBL², lignées lymphoblastoïdes). Dans l'étude SIGNAL 2, près de 300 tumeurs ont été collectées. Ces tumeurs ne font pas partie de la collection d'échantillons pour laquelle l'avis du CDE est demandé.

Depuis 2019, et au-delà des analyses réalisées et publiées dans le cadre des études pour lesquelles elle a été constituée, l'Institut a souhaité valoriser cette collection auprès de la communauté scientifique et a proposé qu'elle soit utilisée afin de favoriser les avancées des connaissances sur le cancer du sein. Malgré une communication très large sur cette collection entreprise dès 2019, notamment par le département Recherche Clinique de l'Institut, aucune demande de mise à disposition des échantillons biologiques SIGNAL et SIGNAL 2 issus des prélèvements sanguins n'a été effectuée auprès de l'Institut.

Le stockage des échantillons biologiques au Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, CEPH, représente un coût annuel actuel d'environ 35 k€. De plus, le marché public encadrant le stockage de l'ensemble de la collection venant à échéance le 10/08/2025, l'Institut doit, dans la perspective de la poursuite du stockage, entamer des démarches avant fin 2024 pour un nouvel appel d'offres avec une mise en concurrence, une réception et une sélection des offres d'ici la fin du contrat. Si un nouveau candidat était retenu, alors le transfert de l'ensemble des échantillons prendrait au moins 8 mois et représenterait un coût d'environ 240 k€.

Devant le constat de non-utilisation de la collection et au regard du coût élevé du stockage des échantillons biologiques, l'Institut s'interroge et envisage différentes options pour son devenir, y compris leur destruction totale ou partielle, à l'issue du marché public en août 2025 (qui prévoit que celle-ci peut être réalisée gratuitement). L'Institut demande l'avis du comité de déontologie et d'éthique.

La question éthique posée réside dans la tension entre (i) la réalité de perspectives de projets de recherche portant sur l'utilisation des échantillons et (ii) le coût de la poursuite de leur conservation, coût correspondant à un argent public dont l'Institut est gestionnaire et comptable.

En d'autres termes, dans quelle mesure une perspective aussi incertaine d'utilisation de la collection justifie-telle une dépense publique ?

¹ Voir annexe

² PBL : lymphocytes sanguins circulants

Les éléments pris en compte dans la réflexion sont :

- **Les études possibles à partir des types d'échantillons biologiques disponibles**

On rappelle qu'il s'agit sur l'ensemble des 10 000 patientes incluses dans l'étude SIGNAL (et SIGNAL 2) - dont près de 1000 sont aussi incluses dans l'étude PHARE - d'ADN constitutionnel (prélèvement sanguin), de plasma et de PBL et pour 200 à 300 patientes d'une lignée lymphoblastoïde (600 tubes avec 2 à 3 tubes par lignée).

- L'ADN (près de 19 000 tubes, soit en moyenne deux tubes par patiente) permettrait de rechercher des facteurs génétiques de prédisposition aux cancers du sein obéissant notamment à un modèle mendélien et reposant sur le séquençage de gènes (les analyses précédentes ont reposé essentiellement sur des puces à ADN identifiant des polymorphismes, ou SNPs). A titre d'exemple, on pourrait s'interroger sur l'association cancer du sein *HER2* amplifié (critère d'inclusion dans les études PHARE et SIGNAL) et variants pathogènes *ATM* ou *TP53*, voire d'autres gènes.
 - Les lignées lymphoblastoïdes établies sur 200 à 300 patientes peuvent permettre des études de transcrits et de nombreux tests fonctionnels. En dehors de la thématique même des cancers du sein, les lignées sont une ressource rare et précieuse qui pourraient être utilisées à titre de témoin dans de nombreuses études sans que les données cliniques associées soient nécessaires.
 - Les PBL (plus de 14 000 ampoules) ont été congelés dans la perspective d'établir secondairement des lignées lymphoblastoïdes (de l'ordre de 7000 à 10 000 lignées selon que 1 à 2 ampoules par patientes ont été stockées). Il est à noter que l'établissement de chaque lignée ayant un coût non négligeable et nécessitant plusieurs mois, leur utilisation ne serait pas directe. En d'autres termes, des études apparaissent difficilement envisageables.
 - Les ampoules de plasma (près de 47 000) permettent théoriquement l'analyse du protéome, la recherche de marqueurs protéiques et la détection d'ADN tumoral circulant (ADNtc). Compte tenu de l'importance des modalités de séparation du plasma et de son stockage pour la qualité des analyses, que ce soit celles du protéome³ ou de l'ADNtc dont les modalités spécifiques n'avaient pu être mises en œuvre en 2008 lors de la constitution de la collection car l'étude de l'ADNtc n'en était qu'à ses balbutiements, la possibilité de travaux de recherche apparaît à partir de ce matériel très incertaine.
 - L'utilisation de l'ARN n'est pas même envisagée compte tenu du petit nombre de tubes (72) qui concerne au maximum 72 patientes incluses (si un seul tube a été stocké par patiente).
- **Nature des projets envisageables et exigences réglementaires de nouveaux projets**
 - Les données cliniques et génomiques constitutionnelles de l'étude SIGNAL, auxquelles peuvent être ajoutées les données tumorales de 64 tumeurs dont le génome a été séquencé dans le cadre de SIGNAL 2 (Ferrari *et al*, Nature Communications, 2016), pourraient faire l'objet de ré-analyses. Celles-ci

³ [Bioforma-cahier N°50](#)

- pourraient être éventuellement complétées par des analyses complémentaires reposant sur l'ADN constitutionnel.
- La note d'information et le formulaire de consentement des études SIGNAL et SIGNAL 2 indiquent très précisément les objectifs de la recherche : identifier des facteurs génétiques constitutionnels de prédisposition, pronostics ou toxicité. Ils indiquent également l'absence de retour spécifique de résultat vers la patiente. Ils précisent : « *En acceptant de participer à cette étude biologique, vous consentez aussi à l'utilisation future de ces échantillons pour tout ce qui concerne l'objectif de l'étude. (...) Tout échantillon non utilisé dans l'immédiat restera stocké à des fins d'utilisation future pour aider les chercheurs à progresser dans leur connaissance des relations entre l'environnement, des modifications génétiques et la santé* ». Ces deux documents devraient ainsi faciliter tout projet portant sur les analyses génétiques constitutionnelles conduites à partir d'ADN.
 - L'utilisation de l'ensemble de la collection (données cliniques et échantillons biologiques) pour un nouveau projet nécessite son dépôt auprès du Comité d'Éthique et Scientifique de la Plateforme des Données de Cancérologie (PDC) de l'Institut, puis une fois l'accord obtenu son dépôt auprès du Comité d'Éthique et Scientifique pour les Recherches et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CESREES) et enfin auprès de la CNIL⁴.
 - Dans cette perspective, il faut ajouter que le temps serait compté eu égard aux dates auxquelles les données cliniques PHARE (31/12/2025) d'une part, et SIGNAL et SIGNAL 2 (31/12/2028) d'autre part, devront être effacées de la PDC. Elles constituent une limite d'utilisation de la collection. En effet, la durée de conservation des données est encadrée et réglementée par la CNIL et le RGPD et est limitée à 20 ans à partir de la date du début de l'étude. Ainsi, on peut s'attendre à ce qu'une équipe qui se manifesterait fin 2024 aurait une autorisation fin 2025, c'est-à-dire au moment de l'effacement réglementaires des données cliniques Phare !
 - Ne soyons pas si pessimistes cependant sur la date de décembre 2025, celle-ci correspondant aux données cliniques des patientes incluses dans PHARE. En effet, seules 951 patientes sur les 9364 de SIGNAL, soit 10% des patientes, y ont participé. La suppression des données cliniques de 10% des patientes serait *a priori* acceptable ; on peut pressentir de plus que l'essentiel de leurs données cliniques (en dehors de celles liées directement au traitement par Herceptin® testant 6 mois vs 12 mois de traitement) ont été reprises dans SIGNAL.
- **Y a-t-il une nécessité à prendre en compte le point de vue des patientes sur l'éventuelle destruction de leur échantillon ?**
 - Comme indiqué plus haut, s'il est mentionné dans la note d'information aux patientes que « *Tout échantillon non utilisé dans l'immédiat restera stocké à des fins d'utilisation future pour aider les chercheurs à progresser dans leur connaissance* », il ne s'agit pas d'un engagement à garder sans aucune limite de temps tous les prélèvements. De plus, il n'y a pas d'engagement de retour des résultats individuels des recherches. Ces éléments conduisent à retenir qu'il n'y a pas d'impossibilité à détruire sans l'accord de la patiente ces échantillons obtenus dans un cadre de recherche. Néanmoins, de la même façon qu'il y a un engagement moral et un devoir réglementaire à

⁴ <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/La-plateforme-de-donnees-en-cancerologie/Acceder-aux-donnees-de-la-PDC>

publier de façon accessible les résultats d'ensemble des études réalisées, il apparaîtrait nécessaire d'informer les patientes du devenir de la collection (données cliniques et échantillons).

- Il serait important de souligner dans cette information que les échantillons des études SIGNAL et SIGNAL 2 n'auront pas été collectés en vain car ils ont été largement étudiés et ont fait l'objet d'une dizaine de publications dans des journaux à haut impact facteur (Nature Communication, Breast Cancer, Breast Cancer Research ...).

Le coût du stockage des échantillons

- On rappelle le coût annuel du stockage de la collection de 35 k€ et la nécessité à très court terme (2025), puisqu'il s'agit d'un marché public, de relancer un nouvel appel d'offres pour le stockage de l'ensemble de la collection qui pourrait conduire à des frais majeurs de transfert des échantillons (240 k€) si un autre prestataire était retenu. En revanche, si le coût total du stockage pour toute sa durée était en dessous d'une certaine valeur (40 k€), un appel d'offres ne serait pas nécessaire mais uniquement le recours à la procédure simplifiée de trois demandes de devis.
- La conservation à -80°C des 47 000 ampoules de plasma et à -196°C des 14 000 ampoules de PBL ont un poids majeur dans le coût du stockage. En revanche, la conservation des 19 000 tubes d'ADN à -80°C et des 600 ampoules de lignées lymphoblastoïdes à -196°C représente en principe un coût plus faible, en deçà de l'exigence d'un appel d'offres.

Recommandations du CDE :

1. Compte tenu de ce que les études envisageables à moyen terme (jusqu'au 31/12/2028) sont des études reposant sur l'utilisation de l'ADN constitutionnel et de ce que les lignées lymphoblastoïdes établies sont un matériel précieux et rare qui pourraient constituer une ressource « témoin », le CDE recommande de conserver les 19 000 tubes d'ADN et les 600 ampoules de lignées et de détruire les 47 000 ampoules de plasma, les 14 000 ampoules de PBL et les 72 tubes d'ARN. Il s'agit en résumé de garder seulement 25% des échantillons de la collection.
2. Le CDE recommande la réalisation à très court terme de nouveaux appels à manifestation d'intérêt en ciblant entre autres le domaine de l'épidémiologie génétique.
3. Le CDE recommande une information des patientes *via* le site des études PHARE et SIGNAL ou celui de la PDC de l'Institut sur le devenir de la collection dont les échantillons, assortie du résumé des travaux publiés.
4. Au-delà de la question posée par l'Institut pour la collection des données des études PHARE, SIGNAL et SIGNAL 2, le CDE porte à la réflexion les deux points suivants :
 - 4.1 - Les exigences réglementaires, aujourd'hui séquentielles, nécessitent un temps long, temps précieux dans un contexte international, qu'il soit compétitif ou, à l'inverse collaboratif. En effet, des consortiums internationaux se créent mais pour y participer et y

être reconnu la dynamique d'adhésion reste importante. Il ne s'agit en aucun cas de fragiliser les patients qui confient leurs données et prélèvements biologiques à la recherche, mais de faciliter leur utilisation, utilisation qui est autant un enjeu éthique que celle de la protection des patients. En d'autres termes, il s'agit d'identifier les conditions qui permettent de protéger les patients tout en facilitant la conduite des recherches. Ne pourrait-on envisager un guichet unique d'obtention d'autorisation de projet ?

4.2 - A l'image de France Cohorte⁵ qui a pour ambition de faciliter la conduite et « l'exploitation » de cohortes de recherche (Constance, E3N, CANTO) ne pourrait-on pas faciliter les possibilités d'hébergements d'échantillons biologiques dans le cadre de cohortes ou d'études ponctuelles comme SIGNAL, que ce soit en termes d'aspects réglementaires ou de coût, avec en amont un engagement de mise à disposition des échantillons sous des conditions à définir pour chacune des collections ? Le CEPH joue déjà un rôle dans ces conservations. Comment faciliter davantage ces conservations et diminuer leur coût ?

⁵ [France Cohortes](#)

Annexe

Collection d'échantillons biologiques des études SIGNAL et SIGNAL 2 : Nombre de prélèvements et de tubes conservés au CEPH

	Volume quantité patiente	T°conservation	Total
Nbre prélèvements	-	-	9 892
Nbre tubes	-	-	80 511
Nbre tubes ADN	~106µg	-80°C	18 861
Nbre tubes ARN	~22µg	-80°C	72
Nbre ampoules plasma	0,5 mL	-80°C	46 628
Nbre ampoules PBL	1 mL	-196°C	14 346
Nbre de lignées lymphoblastoïdes	1 mL	-196°C	604
