

À l'ère du « big data », l'exploitation des banques de ressources biologiques, qui contiennent des échantillons de tissus ou de fluides provenant de patients, s'accompagnent de questions éthiques mais aussi pratiques. Bien avant la génération de fichiers numériques, il faut d'abord assurer la qualité des prélèvements, ainsi que l'homogénéité de leur stockage et de leur manipulation. Techniquement, comment traiter ces masses d'échantillons et exploiter les données obtenues ? Et ensuite, faut-il garantir la protection de ces informations personnelles – aussi bien par des moyens de cryptage que par des lois – ou au contraire pousser les individus à les partager avec des institutions publiques comme privées, dans un souci communautaire ?

COLLECTION SANTÉ PERSONNALISÉE

- 1 Santé personnalisée : tous des malades en puissance ?
- 2 Enjeux éthiques et philosophiques de la santé personnalisée
- 3 Percées des recherches cliniques : entre promesses et réalités
- 4 Les biobanques, carrefours de la médecine du futur
- 5 Un nouveau système de santé pour encadrer une nouvelle médecine
- 6 La chirurgie du gène : vers une nouvelle humanité ?



OLIVIER
DESSIBOURG **BIOBANQUES,
COMMENT GÉRER NOTRE
INTIMITÉ GÉNÉTIQUE**

Entretien avec
CHRISTINE CURRAT, DENIS HOCHSTRASSER
& DIDIER TRONO

VOLUME 4

Les biobanques, carrefours de
la médecine du futur

Préface	7
Introduction du livre	11
Biographies	39

CHAPITRE 1

Trois finalités pour un concept: diagnostic, thérapie et recherches	43
---	----

CHAPITRE 2

Mes données dans les biobanques	83
------------------------------------	----

CHAPITRE 3

Des lois sur les biobanques, nécessaires ou mal à-propos?	111
---	-----

Conclusion	127
Aller plus loin	139

A, C, G et T : la médecine du futur s'écrira avec ces quatre lettres, celles qui composent l'ADN, la molécule constituant notre patrimoine génétique à tous. C'est ce qu'assurent les tenants de ce domaine en pleine expansion qu'est la « médecine personnalisée » (ou « médecine génomique », ou encore « de précision »). Mais celle-ci ne l'a-t-elle pas toujours été ? Les soins et traitements ne sont-ils pas déjà prodigués par un praticien à une seule personne, en fonction de ses propres maux et du diagnostic posé ? Cette vision, encore correcte, entre désormais dans des dimensions inédites grâce aux apports de nouvelles technologies, biomédicales et informatiques.

D'abord, la capacité sans cesse améliorée de séquencer le génome (l'ADN) de chaque personne permet de plonger dans ses rouages biologiques les plus intimes pour y lire ses origines, ses traits, mais aussi ses risques de maladies ou sa propension à bénéficier au mieux d'un traitement

pharmacologique particulier. Ensuite, des avancées successives dans les techniques de mesure des molécules présentes dans l'organisme (telle la spectrométrie de masse) permettent de tirer un portrait beaucoup plus fin du métabolisme humain. Par ailleurs, l'avènement de capteurs biologiques et de dispositifs électroniques miniaturisés et ubiquitaires (montre, vêtements connectés, puces sous-cutanées, etc.) autorise l'enregistrement, sur la durée, de quantité de données relatives aux paramètres corporels vitaux (pouls, tension artérielle, etc.). Enfin, le traitement de ces « *big datas* » toutes combinées, par le biais d'algorithmes d'intelligence artificielle de plus en plus puissants, permet de déceler des corrélations entre données brutes et implications médicales, puis d'aboutir à des recommandations de santé personnalisées que les médecins seront bientôt incapables de poser seuls.

Ces révolutions, désormais accessibles au plus grand nombre, vont démocratiser

la médecine, celle-ci devenant plus proactive et préventive que réactive, autant qu'elles vont profondément modifier les pratiques médicales. Les patients seront invités à gérer leurs propres données biologiques et à se transformer en manager de leur santé. Le personnel médical devra redéfinir son rôle autant que ses formations. Les firmes pharmaceutiques verront leur modèle d'affaire bouleversé par la nécessité de produire des médicaments appelés à être de plus en plus ciblés, donc fabriqués en moindre quantité. Tandis que l'industrie du bien-être et du maintien de la santé va se développer. Les systèmes et les politiques de santé devront s'adapter. Devant cette médecine prédictive, maintes questions sociales et éthiques se poseront, tout citoyen n'étant plus bien portant a priori, mais plutôt un malade qui s'ignore – pour reprendre la formule de Jules Romains dans *Knock*. Ni malade ni en bonne santé, chacun(e) sera contraint(e) de s'appréhender dans une logique probabiliste. Et bientôt,

à l'aide des nouvelles techniques développées en 2012 en laboratoire (nommées « Crispr »), les « chirurgiens du gène » pourront simplement corriger ces défauts génétiques à la source de ces pathologies.

Ce sont toutes ces transformations et leurs implications, ces promesses et les attentes parfois irréalistes qu'elles portent, ces enjeux devant une composante humaine cruciale pour chacun, la santé, que cette collection de six livrets veut explorer, à travers des interviews des spécialistes internationalement reconnus.

Introduction du livre

Une cheville cassée. En miettes. L'opération orthopédique est incontournable. Si celle-ci se fait dans le cadre d'une hospitalisation au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) de Lausanne, en Suisse, le patient se voit proposer un peu d'une lecture n'ayant pourtant rien à voir avec cette intervention médicale : le document d'information qu'on lui soumet lui demande s'il est d'accord que des échantillons (tissus, sangs, urine, etc.) soient prélevés sur son corps, et utilisés à des fins de recherches scientifiques, après avoir été stockés et conservés avec des milliers d'autres. À cette même question, la grande majorité des patients dans toute l'Europe (entre 75 et 95 %) répondent positivement. En Suisse également, le taux d'acceptation est grand, environ 85 %, comme l'a encore montré au printemps un sondage¹ mené en 2017 auprès de 1900 personnes, professionnels de la santé et quidams réunis.

Le questionnaire proposé à chaque patient du CHUV va toutefois plus loin, puisqu'il lui demande de répondre à des interrogations plus précises : souhaite-t-il que ses échantillons et données

1 Sondage réalisé sur mandat du Canton de Vaud par l'Interface Sciences et Société de l'Université de Lausanne, en partenariat avec la Fédération romande des consommateurs et la SwissBioBanking Platform ; les résultats complets doivent être publiés courant 2018

« Pour pouvoir interpréter
efficacement une découverte
faite sur un seul
génomme humain, il faut pouvoir
comparer ce dernier
à des dizaines ou centaines
de milliers d'autres. »

Ressources biologiques En recherche biomédicale, on appelle « ressources biologiques » l'ensemble des échantillons biologiques collectés chez l'être humain (ADN, tissus, liquides, etc.), avec son accord, dans le but de faire avancer la science.

Consentement général Processus d'accord (sous forme d'un document signé) par lequel un sujet ou patient, qui a confié des données ou échantillons biologiques à une institution de recherches, peut autoriser leur réutilisation dans le cadre de projets de recherche ultérieurs même si ceux-ci ne sont pas encore clairement définis. Par la suite, il n'est ainsi plus nécessaire de solliciter de façon répétée, chez ce sujet, un consentement pour chaque nouveau projet de recherche. Ce qui soulage les chercheurs, mais aussi le donneur.

soient anonymisés, ou simplement codés - de quoi permettre de remonter jusqu'à lui si besoin? Souhaite-t-il être informé des éventuelles découvertes pertinentes pour sa propre santé qui seraient faites sur ses échantillons? Une chose est sûre: en signant ce document, la personne est d'accord pour que ses **ressources biologiques** soient exploitées dans le cadre de projet de recherches non seulement en cours, mais qui resteraient même encore à déterminer. Il paraphe ainsi un acte de «**consentement général**²». Le CHUV a été, en 2012 déjà, le premier centre hospitalier public en Suisse à utiliser un tel formulaire.

Ce dernier est désormais incontournableement lié au développement de ce que les chercheurs nomment depuis quelques années des «biobanques», soit des entités organisées responsables de la gestion et de la gouvernance des échantillons biologiques récoltés soit dans un objectif très ciblé, soit de manière très large, pour permettre au milieu de la recherche de mener des études aussi représentatives et probantes que possibles. Par exemple, suivre le développement dans la durée du diabète chez des patients en fonction de leur métabolisme, et proposer des traitements optimisés. Ou identifier

2 <http://studylibfr.com/doc/2107482/consentement-g%C3%A9n%C3%A9ral-pour-la-recherche>

ADN L'acide désoxyribonucléique, abrégé ADN, est une longue molécule présente dans les noyaux des cellules de tous les êtres vivants. Elle est composée, comme un collier, d'une séquence d'éléments appelés « bases », qui sont au nombre de quatre – adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T) – et sont toujours appariées pour former la fameuse double hélice dont la structure a été découverte en 1953 par le biochimiste américain James Watson et le biologiste américain Francis Crick. L'ADN contient l'information génétique d'un organisme, et permet le développement de ce dernier, son fonctionnement ainsi que sa reproduction.

Génome Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme, codé dans son ADN, lui-même réparti dans un ou plusieurs chromosomes selon les espèces (par exemple 1 chromosome chez les bactéries, 23 paires de chromosomes chez l'homme). Il contient à la fois les gènes, donc les parties codant pour des protéines, mais aussi les parties non codantes, autrefois connues sous l'ensemble d'« ADN poubelle ». La génomique est la science qui étudie le génome.

les prémices d'un accident vasculaire cérébral selon des déterminants physiologiques ou moléculaires.

Depuis le premier séquençage complet du génome humain au tournant de ce millénaire, il est un type de spécimens autour duquel se conçoivent de plus en plus de biobanques : l'**ADN**, la molécule constituant le matériel génétique de chaque être vivant. Et là, les nombres deviennent importants, pour augmenter la puissance statistique des résultats : « Pour pouvoir interpréter efficacement une découverte faite sur un seul **génom**e humain, il faut pouvoir comparer ce dernier à des dizaines ou centaines de milliers d'autres », explique Denis Hochstrasser, ancien chef du département de médecine génétique et de laboratoire des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). C'est pourquoi certaines biobanques ne lésinent pas sur les moyens. La UK Biobank anglaise a ainsi déjà répertorié plus de 500 000 génomes depuis 2006 (tous n'ont toutefois pas été séquencés ; quelque 50 000 devraient l'être d'ici un à deux ans). Et aux États-Unis, la *Precision Medicine Initiative*, lancée par Barack Obama en 2015, ambitionne d'en réunir un million, séquencés chez autant de citoyens. En avril 2018, la Biobanque institutionnelle de Lausanne (BIL), au CHUV, dénombrait 21 278 patients consentants avec échantillons stockés. Dans le secteur privé, des entreprises comme l'américaine 23andMe com-

Gène Le gène est une portion d'ADN qui détermine et contrôle un caractère ou une fonction particulière dans l'organisme. C'est une unité d'hérédité du caractère dont il assure la transmission. L'homme possède entre 20 000 et 23 000 gènes.

mercialisent des tests permettant de connaître, pour qui s'y soumet, les prédispositions à être affecté tôt ou tard par une pathologie. Cette société conserve toutefois les données de tous ses clients pour constituer un faramineux répertoire, que ces derniers ont donc aidé à financer par l'achat des tests, et qui intéresse au plus haut point l'industrie pharmaceutique.

Le potentiel scientifique et thérapeutique de ces gigantesques bibliothèques génétiques, qu'elles soient locales, nationales voire internationales, est immense, annoncent les chercheurs, en citant souvent quelques exemples. Il est avéré désormais qu'environ 1 % de la population mondiale résiste à une infection au virus du sida (VIH), ceci à cause d'une mutation sur un gène (nommé CCR5), découvert dans un très vaste panel de sujets concernés par la maladie. Autre cas d'étude, emblématique de ce domaine naissant qu'est la « médecine personnalisée », ou « médecine de précision » : « La personne qui possède une mutation sur le gène LRRK2 a entre 50 et 80 % de risque de développer la maladie de Parkinson à 70 ans, explique Vincent Mooser, concepteur de la BIL³.

3 Au CHUV, une nouvelle biobanque unique en Europe, Olivier Dessibourg, in LeTemps, 12 décembre 2012, <https://www.letemps.ch/sciences/chuv-une-nouvelle-biobanque-unique-europe>

L'industrie pharmaceutique travaille sur des moyens de bloquer ce gène. Or, il reste à déterminer quels patients pourraient bénéficier d'un possible traitement, car seuls 3 à 5 % des cas de Parkinson sont porteurs de la mutation de LRRK2. Avec la BIL existera la possibilité de repérer ces gens, voire de les impliquer dans des essais cliniques», si ceux-ci n'ont pas souhaité l'anonymisation complète et irréversible de leurs données.

Au-delà des promesses de cette médecine personnalisée, mettre en place de telles structures de stockage d'échantillons biologiques humains et des données médicales qui leur sont associées est loin d'être une sinécure, avec plusieurs défis à la clé. Tous les paramètres de prélèvements du matériel biologique, par exemple de la taille des tubes à l'exposition lumineuse lors de l'acte, doivent être scrupuleusement établis et respectés selon des standards, afin que les nombreux échantillons soient utilisables en comparaison l'un de l'autre. Il en va de même bien sûr pour les conditions de stockage et d'analyses des spécimens. « Ici et là, des lacunes aussi simples que des déficiences dans l'étiquetage des échantillons les ont rendus inutilisables », illustre Berthold Huppertz, ancien directeur de la biobanque de Graz, l'une des plus célèbres en Europe. Pour ce qui est de leur manutention, « il est aujourd'hui quasi indispensable de recourir à des

« Mettre en place de telles structures de stockage d'échantillons biologiques humains et des données médicales qui leur sont associées est loin d'être une sinécure. »

Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) L'infrastructure BBMRI est une organisation à but non lucratif, dont l'objectif est de mettre en place et de développer une structure à la disposition des chercheurs de toute l'Europe. Elle répertorie toutes les ressources biomoléculaires présentes dans les biobanques et autres collections d'échantillons biologiques participant à cette initiative. Composée des institutions de 19 États membres, dont la Suisse, et d'une organisation internationale (CIRC/OMS), BBMRI est l'une des plus grandes infrastructures de recherches en Europe. (www.bbmi-eric.eu)

méthodes automatisées, afin d'une part de minimiser les effets délétères sur l'ensemble de la collection lors de l'extraction d'un échantillon ou, d'autre part, simplement afin d'analyser l'échantillon correct», précise le spécialiste. Avant de conclure, en citant une étude: «Les erreurs pré-analytiques expliquent encore 60 à 70 % de tous les problèmes apparaissant lors des diagnostics faits en laboratoire, la plupart étant attribuables à des procédures défectueuses dans la récolte de l'échantillon, dans sa manipulation, sa préparation et dans son stockage.»⁴.

L'autre pari, souvent fait par les scientifiques les plus optimistes, idéalistes ou visionnaires – c'est selon – est de vouloir rendre toutes les biobanques existantes interopérables. Autrement dit, que ces collections d'échantillons, conservées avec soin pour certaines et négligées voire oubliées pour d'autres, puissent être exploitées de concert en suivant un seul et unique postulat de recherche scientifique. Fondée il y a dix ans, la *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*, qui réunit aujourd'hui 225 organisations (la plupart étant des biobanques) dans 30 pays, dont la Suisse, œuvre dans ce but. Mais la réalité rattrape souvent l'ambition tant, rétrospectivement,

4 Preanalytical quality improvement: from dream to reality.
Lippi G. et al, Clin Chem Lab Med. 2011 Jul;49(7):1113-26.
doi: 10.1515/CCLM.2011.600

Pharmacologie La pharmacologie étudie les mécanismes d'interaction entre un principe actif et l'organisme qui l'a absorbé, de façon à pouvoir ensuite utiliser ces résultats à des fins thérapeutiques, comme viser l'élaboration ou l'amélioration d'un médicament.

la qualité très variable des échantillons et surtout le manque de données cliniques associées rendent très difficile leur utilisation commune. Pour le futur, tous plaident pour une amélioration: «L'ère des «petites biobanques propres à chaque laboratoire» est révolue, a insisté, en février 2018 lors d'un congrès⁵, Aysim Yilmaz, responsable de la division Biologie & Médecine au Fonds national suisse de la recherche scientifique. Les paquets de données doivent être localisables, accessibles, interopérables et réutilisables, pour que les biobanques soient durables.»

À l'ère du «big data», l'organisation et la gestion de ces banques de ressources biologiques s'accompagnent de très nombreuses questions, essentiellement éthiques. Ces informations, lorsqu'elles sont génétiques comme c'est de plus en plus le cas, s'avèrent extrêmement personnelles, et permettent déjà de connaître en détail la propension des patients à souffrir un jour ou l'autre d'une maladie, ou de répondre plus ou moins bien à des traitements **pharmacologiques**. Assurer leur protection à l'aide de moyens de cryptage pour garantir la confidentialité est absolument crucial, estiment certains. D'autres, au contraire, voient les

5 <http://biobankingconference.ch/>, 1er février 2018, SwissTech Convention Center, Lausanne

choses différemment : plutôt que d'entourer le patrimoine génétique de chacun stocké sur des serveurs informatiques de boucliers que des hackers parviendront tôt ou tard à percer, pourquoi ne pas encourager la divulgation de ces données génétiques qui nous définissent bel et bien, mais ni plus ni moins que la couleur de nos cheveux, notre taille, ou notre éventuel handicap physique visible ? Yaniv Erlich, professeur assistant en sciences informatiques, est de ceux-là. En 2013, son équipe à l'Université de Columbia (New York) a montré que l'anonymisation des données génétiques n'était pas une garantie absolue de confidentialité, tant il était facile de remonter à leur propriétaire⁶. « Avec les données génétiques, estime-t-il⁷, on peut apprendre tellement sur soi-même », pour peu que chacun accepte de divulguer son génome – à nouveau, l'interprétation est d'autant meilleure que ces données sont comparées entre elles en très grandes quantités. « Nous souhaitons que les gens se sentent confortables à partager ces informations. Nous ne vivons pas chacun en isolement. » Avec le big data, « la notion d'intimité change. Celle d'« intimité génétique » va évoluer elle aussi. »

6 Identifying Personal Genomes by Surname Inference, Melissa Gymrek, Yaniv Ehrlich et al., Science, 18 Jan 2013, Vol. 339, Issue 6117, pp. 321-324. DOI: 10.1126/science.1229566

7 Welcome to the future, a place where everyone knows your genetic code, Alexandra Ossola, in futurism-com, 14 décembre 2017 : <https://futurism.com/genetic-privacy-hacking/>

« Avec le big data,
la notion d'intimité change.
Celle d'*intimité génétique* va
évoluer elle aussi. » »

Règlement général sur la protection des données (RGPD) Le Règlement général européen sur la protection des données (RGPD) est une nouvelle réglementation européenne, entrée en vigueur le 25 mai 2018, qui a pour objectif principal d'uniformiser le droit lié aux données personnelles dans toute l'Union européenne, de renforcer le droit des personnes à disposer de leurs données, mais aussi de faciliter l'échange de ces données au sein de l'UE. Le RGPD s'applique directement aux biobanques et à leur exploitation. Pour les personnes faisant don de leurs données biologiques, le RGPD implique désormais qu'elles ont, en principe, un droit de consentement et de restriction à l'utilisation de ces données, d'y accéder librement et d'en disposer complètement, de les rectifier ou de demander leur effacement, et surtout que ces données soient strictement protégées. Toutefois, nombre de ces droits peuvent être l'objet de certaines limitations dans le cadre de recherches scientifiques bien définies. (Informations : <https://bit.ly/2JPQBdq>)

Et d'indiquer que les jeunes générations sont déjà plus enclines à suivre ce mouvement, de même qu'elles ont moins de scrupules que leurs aînés à partager leurs images sur les réseaux sociaux.

Selon Yaniv Erlich, la seule façon d'atteindre l'objectif qu'il prône est d'accroître la confiance du public envers les institutions de recherches disposant de leurs échantillons. Plusieurs initiatives de régulation dans ce sens sont actuellement mises en place, à divers niveaux. La plus vaste et spectaculaire est peut-être le nouveau **Règlement général sur la protection des données (RGPD)**⁸, adopté en avril 2016 mais appliqué depuis le 25 mai 2018 dans tous les pays de l'Union européenne (UE). Son objectif est, de manière transparente, de « redonner au citoyen le contrôle de ses données personnelles, tout en simplifiant l'environnement réglementaire des entreprises » qui utilisent et partagent ces informations au-delà des frontières, telles les biobanques. Ses principales dispositions garantissent à chaque citoyen, entre autres, que ses données 1) seront strictement protégées dès leur conception ; 2) bénéficieront d'une « sécurité par défaut » (autrement dit, l'entité qui les conserve doit disposer d'un système d'information

8 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>

Consentement dynamique En agréant à un document de consentement dynamique éclairé, un patient qui met ses données à disposition de la recherche peut, en continu, voir à quel usage elles sont utilisées, en temps réel, et quels résultats l'usage de ces données a permis d'obtenir. Il est aussi invité à donner son accord à chaque nouvelle utilisation dans un nouveau cadre.

totallement sécurisé); 3) feront l'objet d'un « droit de portabilité » (après avoir donné leurs échantillons, les personnes concernées ont le droit de recevoir les données intimes les concernant dans un format structuré, couramment utilisé et lisible par une machine); et 4) pourront être effacées à tout moment sur demande du donneur, pour autant que cet acte ne vienne pas annihiler complètement certains efforts de recherche lancés.

De plus, la récolte de ces informations auprès du patient doit systématiquement être soumise à son consentement éclairé. Mieux, le RGDP lui permet, dans une certaine mesure, de sélectionner à tout moment les pans de recherches (lorsque celles-ci sont définies) dans lesquelles il accepte que ses échantillons soient exploités. Cette disposition va ainsi au-delà du « consentement général ». « Or, obtenir des succès dans l'implémentation éventuelle de modèles de ce genre de **consentement dynamique** » doit inévitablement passer par une excellente et transparente communication. Sans quoi les patients n'auront plus confiance », souligne Christine Currat.

Selon la directrice de la *Swiss Biobanking Platform* (SBP), la Suisse doit s'aligner sur cette réglementation continentale pour que ses biobanques puissent demeurer compétitives et intéressantes.

Séquençage génétique Le séquençage génétique, ou de l'ADN, est une démarche visant, à l'aide de technologies biomoléculaires, à identifier et présenter, sous la forme d'une séquence de lettres, les millions de « bases », unités constitutives de l'ADN, qui sont au nombre de quatre : adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T).

Mais dans ce pays non-membre de l'UE, le débat est vif sur le plan politique. Des associations de patients et des organisations de consommateurs relayées par des parlementaires nationaux estiment que le droit applicable présente actuellement des lacunes, et qu'une loi spécifique sur les biobanques, garantissant là aussi des standards de sécurité et de qualité, est nécessaire pour instaurer la confiance nécessaire. Pour Didier Trono, généticien à l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), plus que réglementer les biobanques elles-mêmes, une loi – s'il devait y en avoir une – devrait plutôt s'attacher à assurer pleinement que les patients ne souffriront d'aucune discrimination tout au long de la révolution qu'annoncent la médecine personnalisée et l'analyse groupée de ressources biologiques de milliers de sujets contenues dans des biobanques : « Chacun doit pouvoir choisir de les mettre dans le domaine public en étant sûr que celles-ci ne vont pas le pénaliser. »

Car en Suisse, les pressions se font sentir. En mars 2018, la Commission de la science, de l'éducation et de la culture du Conseil National, la chambre basse du pays, a tenté de faire passer une proposition de loi obligeant les citoyens qui feraient **séquencer leur profil génétique**, dans un cadre médical ou à titre personnel (sur internet par exemple), à le transmettre aux assurances-vie et

assurances-invalidité ! L'intérêt de ces dernières est évident, puisque connaître le génome de leurs assurés, et donc potentiellement leur risque de souffrir un jour d'une maladie, permettrait de les exclure ou non de certaines couvertures d'assurances. « Si le Parlement accepte ce que lui propose sa commission, les citoyens suisses feront bien d'éviter toute analyse génétique, y compris sur internet (les clauses de confidentialité n'empêchent pas toujours de vendre la liste des clients), commentait au printemps 2018 l'éthicien et médecin Bertrand Kiefer, rédacteur en chef de *la Revue Médicale Suisse*, dans un article du site www.slate.fr⁹. Ils feraient bien aussi de refuser de participer à toute biobanque et aux recherches susceptibles de séquencer leur génome. Sans indication médicale vraiment impérative, le mieux pour eux serait de rester dans le vieux monde de l'ignorance génétique. Car il est dans l'ordre des choses que si le Parlement ouvre cette brèche, quantité d'autres lobbies voudront aussi accéder à l'intimité génétique de chacun. » Le Parlement suisse n'a pas fait ce pas. Pour l'heure du moins, tant le débat a été lancé.

9 Les assureurs veulent à tout prix mettre la main sur votre profil génétique. Jean-Yves Nau, in Slate.fr, 3 mars 2018. www.slate.fr/story/158233/assureurs-genes

« Pour les assurances, connaître le génome de leurs assurés, et donc potentiellement leur risque de souffrir un jour d'une maladie, permettrait de les exclure ou non de certaines couvertures de remboursement de soins. »

Blockchain La *blockchain* est une technologie de stockage et de transmission d'informations, transparente, sécurisée, et fonctionnant sans organe central de contrôle. Par extension, une blockchain constitue une base de données qui contient l'historique de tous les échanges effectués entre ses utilisateurs depuis sa création. Cette base de données est sécurisée et distribuée : elle est partagée par ses différents utilisateurs, sans intermédiaire, ce qui permet à chacun de vérifier la validité de la chaîne. Il existe des blockchains publiques, ouvertes à tous, et des blockchains privées, dont l'accès et l'utilisation sont limités à un certain nombre d'acteurs. Une blockchain publique peut donc être assimilée à un grand livre comptable public, anonyme et infalsifiable. Comme l'écrit le mathématicien Jean-Paul Delahaye, il faut s'imaginer « un très grand cahier, que tout le monde peut lire librement et gratuitement, sur lequel tout le monde peut écrire, mais qui est impossible à effacer et indestructible ». (Source : <https://blockchainfrance.net/>)

«À l'heure où le monde se tourne vers la **blockchain** pour sécuriser les données sensibles, ici où la précision, la sécurité et la qualité font foi, on revient vingt ans en arrière avec des propositions frisant l'ingérence décomplexée, s'est aussi emporté, dans *Le Temps*¹⁰, Jurgi Camblong, directeur de Sophia Genetics, une entreprise active dans l'analyse de génomes humains pour les hôpitaux. Il est choquant de voir qu'une proposition avec si peu de sens et en totale opposition aux intérêts des patients puisse être proposée en Suisse. [...] Le patient a certes besoin d'être rassuré sur la sécurité de ses données – et nous sommes en mesure de le faire. Mais il a surtout besoin d'espoir et de réponses ainsi que d'une prise en charge adéquate. En toute connaissance de cause, il ne faut donc pas déprotéger des données dont le patient doit rester le premier détenteur.»

Parfois considérées comme de simples réceptacles d'échantillons et de données biologiques, les biobanques sont en réalité le carrefour de questions autant scientifiques, éthiques, législatives et politiques que, simplement, sociétales.

10 L'analyse génétique est un miracle que nous devons protéger. Jurgi Camblong, in *Le Temps*, 6 mars 2018. www.letemps.ch/opinions/lanalyse-genetique-un-miracle-devons-protoger



OLIVIER DESSIBOURG (à gauche)

Olivier Dessibourg est journaliste scientifique. Responsable de la rubrique Sciences&Environnement au quotidien suisse Le Temps pendant 12 ans, il écrit aujourd'hui pour divers médias (Le Temps, Le Monde, New Scientist, La Recherche). Physicien et enseignant de formation, passionné de photographie, il donne des cours de journalisme scientifique dans diverses hautes écoles de Suisse. Lauréat de plusieurs prix de journalisme scientifique, il est président de l'Association suisse du journalisme scientifique (www.science-journalisme), et délégué suisse à la Fédération mondiale des journalistes scientifiques.

Voir ses publications sur www.olivierdessibourg.ch

CHRISTINE CURRAT (à droite)

Depuis novembre 2015, Christine Currat dirige la Swiss Biobanking Platform, qui met en réseau les différentes banques d'échantillons et de données biologiques présentes dans les institutions de recherches et centres hospitaliers en Suisse, une entité qu'elle a aidé à mettre en place, forte de ses deux expériences précédentes. Au bénéfice d'un doctorat en sciences de la vie et d'un master en économie de la santé à l'Université de Lausanne, elle a d'abord développé et géré la Biobanque Oncologie au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) entre 2004 et 2012. Elle a ensuite été durant deux ans directrice opérationnelle de la Biobanque institutionnelle de Lausanne, établie pour les besoins des recherches en médecine personnalisée.



Aujourd'hui vice-recteur de l'Université de Genève, Denis Hochstrasser est en charge du Campus Biotech, qui représente le lien entre son institution, les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et le secteur de santé personnalisée. Il a été jusqu'à fin 2017 directeur du Département de génétique, médecine de laboratoire et pathologie des HUG. Co-initiateur de l'Institut suisse de bio-informatique, du Centre suisse de toxicologie humaine appliquée et de la Biobank Swiss Foundation, il est le fondateur scientifique des sociétés Geneva Proteomics Inc, Geneva Bioinformatics SA et Eclasion SA. Ses recherches se sont focalisées sur la découverte de biomarqueurs cliniques dans les maladies du cerveau, du pancréas et du foie, dans la toxicologie humaine, et dans le développement de technologies liées à la chimie clinique et à la protéomique.

Didier Trono est l'un des responsables de l'Initiative «Health 2030», commune à l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), les Hôpitaux Universitaires et Université de Genève, Lausanne et Berne, et qui encourage le développement de la santé personnalisée en Suisse. Après une formation en médecine interne et maladies infectieuses à Genève et au Massachusetts General Hospital de Boston, puis un post-doctorat au Whitehead Institute du MIT dans cette même ville, il a établi un centre de recherches sur le sida au Salk Institute américain. De retour en Suisse, d'abord à l'Université de Genève, il a rejoint l'EPFL en 2004, où il a été doyen des Sciences de la vie. Ses intérêts scientifiques principaux touchent aux interactions entre les virus et leurs hôtes, ainsi qu'au développement d'outils pour la thérapie génique.

CHAPITRE 1

Trois finalités pour un
concept : diagnostic, thérapie
et recherches

Cellules souches En biologie cellulaire, une cellule-souche est une cellule indifférenciée capable à la fois de générer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et de se maintenir dans l'organisme par prolifération ou division asymétrique. Les cellules souches sont présentes chez tous les êtres vivants multicellulaires. Elles jouent un rôle central dans le développement des organismes ainsi que dans le maintien de leur intégrité au cours de la vie. (Source : Wikipedia)

Immunothérapie L'immunothérapie est une forme de traitement récemment mis au point qui consiste à mobiliser les cellules du système de défense immunitaire du patient pour les faire «attaquer» les vecteurs d'une affection, comme des cellules tumorales. C'est ainsi une piste extrêmement prometteuse en oncologie. Maints traitements d'immunothérapie sont testés depuis quelques années, certains étant même déjà disponibles.

Le terme «biobanque» est relativement récent. Que couvre-t-il exactement?

Denis Hochstrasser Il est vrai qu'il peut y avoir des malentendus sur ce dont on parle. Il existe trois catégories de biobanques impliquant des échantillons biologiques humains. Premièrement, les biobanques à visée thérapeutique, dont l'objectif est simple : conserver des échantillons dans le but de pouvoir soigner ultérieurement soit le donneur, soit une autre personne. Il s'agit ici typiquement des banques de **cellules souches** ; de sang de cordon ombilical, riche justement en cellules souches ; de moelle osseuse pour des greffes ; de cartilages ; de cornées ; de sperme et d'ovocytes avec l'objectif d'utiliser plus tard ce matériel biologique pour une fécondation ; ou depuis peu des fameuses cellules CAR-T (pour *Chimeric Antigen Receptor* en anglais). Ce sont des cellules du système immunitaire, des lymphocytes T, au cœur d'un domaine naissant appelé l'**immunothérapie**, qui sont modifiées génétiquement avant d'être réinjectées dans le but de reconnaître et annihiler les cellules cancéreuses.

Deuxièmement, les biobanques « à but diagnostique », utilisées en laboratoire pour des

Anticorps Les anticorps sont des protéines indispensables au système immunitaire. Ils ont pour rôle de reconnaître dans la circulation sanguine des substances étrangères à l'organisme et de s'y fixer via des récepteurs appelés antigènes. Ainsi, les bactéries, virus, champignons, venins ou cellules cancéreuses identifiés comme étrangers sont immobilisés par les anticorps, qui déclenchent une réaction immunitaire spécifique.

ARN L'acide ribonucléique, abrégé ARN, est analogue à l'ADN, dont il est en réalité une transcription, comme une copie quasi parfaite. Dans le choix d'éléments de bases possible, à la place de la thymine T, se trouve l'uracile U. Au contraire de l'ADN, qui adopte le plus souvent la forme de la double hélice, les brins d'ARN peuvent adopter des structures très diverses, qui sont très étroitement liées à leur fonction. Dans les cellules, l'ARN « messager » est utilisé comme intermédiaire des gènes pour générer les protéines

suivis médicaux longitudinaux des patients. L'idée est de conserver les échantillons d'une personne malade, que ceux-ci soient liquides – sang, plasma, sérum, liquide céphalorachidien, urine, etc., tout dépend du suivi souhaité) – ou solides. Dans ce deuxième cas, les pathologistes conservent dans leurs archives des morceaux de pièces opératoires extraites des patients auxquels ils peuvent se référer après avoir administré un traitement. La démarche est d'effectuer des mesures histologiques, d'immunohistochimie (pour vérifier la présence d'**anticorps**), ou des analyses d'ADN ou d'**ARN**, avant la thérapie – sur ces tissus de référence donc – et après, sur le corps du patient.

Troisièmement, il y a les biobanques destinées à la recherche pure, contenant aussi des liquides et/ou des tissus. L'objectif, là, est par exemple de traquer l'origine génétique de maladies, de tester de nouvelles molécules pharmacologiques, ou de vérifier sur un large spectre d'échantillons l'efficacité d'un traitement. Ce sont des biobanques qui nécessitent souvent de grandes quantités d'échantillons, comme la Biobanque institutionnelle de Lausanne.

Enfin, on peut passer de l'un à l'autre type de biobanques ; par exemple d'une biobanque thérapeutique à une biobanque diagnostique, ou de recherches. L'inverse n'est toutefois pas possible.

Didier Trono Il est correct d'être restrictif concernant la définition d'une biobanque qui, par essence, doit héberger des « spécimens », autrement dit du matériel biologique. Un amalgame est aujourd'hui très souvent et largement fait avec les banques de données biologiques : par exemple, une collection de séquences d'ADN ou de génomes séquencés, parfois sur des milliers voire millions de personnes, et enregistrée sur des supports informatiques n'est pas, à proprement parler, une biobanque.

Christine Currat Il n'en reste pas moins qu'à la base de ces banques de données, il y a toujours des échantillons biologiques, donc des biobanques.

Didier Trono Certes, mais cet état de fait ne dure pas toujours dans le temps. On ne peut de loin pas conserver tous les échantillons d'ADN dont on lit la composition, d'autant moins si on séquence cet ADN en entier.

« Les échantillons doivent être acquis et manipulés avec un soin et des précautions très élevés et aussi standardisés que possible afin que les données extraites soient fiables, peu importe ensuite qu'ils soient conservés et réutilisés ou éliminés. »

Cohortes Une cohorte épidémiologique est une approche médicale de recherche clinique qui permet de suivre, dans le temps, un certain nombre de personnes et l'évolution de leur état de santé. On distingue les cohortes de malades et les cohortes en population générale. Une cohorte de malades consiste au suivi de personnes porteuses d'une même maladie. Une cohorte en population générale consiste au suivi longitudinal de personnes choisies indépendamment de leur état de santé. Il s'agit surtout d'étudier les facteurs qui augmentent le risque de développer des maladies. Ces cohortes sont plus orientées vers l'étude des facteurs de risque et donc la prévention. (Source : Wikipedia)

On se retrouve alors uniquement avec des informations dont le substrat biologique duquel elles ont été tirées n'existe plus. Ce qui n'est pas sans poser problème parfois.

Christine Currat Ce que je voulais souligner, c'est que ces informations sont générées à partir d'échantillons. Or ceux-ci doivent être acquis et manipulés avec un soin et des précautions très élevés et aussi standardisés que possible afin que les données extraites soient fiables, peu importe ensuite qu'ils soient conservés et réutilisés ou éliminés – c'est ce processus entier qui définit aussi, selon moi, une biobanque. On parle aussi souvent de « ressources biologiques » pour englober tant le matériel biologique que les données qui y sont associées. De manière générale, avec ce terme de « biobanque », qui se retrouve au centre des discussions sur la médecine personnalisée, on cherche à se départir des notions anciennes de larges **cohortes** et de grandes collections d'échantillons biologiques, aussi belles et complètes soient-elles, et dont on se disait simplement qu'elles serviraient un jour peut-être la science, mais qui en fait, dans la pratique, demeurent largement inutilisées, voire inutilisables.

Didier Trono Ce que vous dites est très juste : la plupart des biobanques, aujourd'hui, ne servent à rien du tout. Car presque aucun scientifique n'y retourne. Or, ces infrastructures coûtent le lard du chat à entretenir.

Christine Currat: C'est pour cette raison que les chercheurs et médecins souhaitent désormais associer ce terme « biobanque » à une professionnalisation de la façon d'acquérir, stocker et exploiter les échantillons biologiques. Et cela en ayant, pour ces infrastructures, un cadre d'utilisation aussi claire, précis, stricte, légal et traçable que possible. C'est une tendance que l'on sent très fortement depuis cinq ans.

La recherche scientifique, qui plus est médicale, est un domaine en pleine évolution. Comment savoir, ou exclure d'emblée, ce dont on pourrait avoir besoin ou non une décennie plus tard? Cet argument ne plaide-t-il pas pour la conservation d'un maximum d'échantillons, qu'on pourrait alors peut-être ultérieurement faire parler avec des technologies qui restent encore à développer?

Didier Trono Cela me rappelle l'anecdote, il y a quelques décennies, de ce médecin à Genève qui avait établi une banque de matières fécales,

« La plupart des biobanques, aujourd'hui, ne servent à rien du tout. Car presque aucun scientifique n'y retourne. Or, ces infrastructures coûtent le lard du chat à entretenir. »

Microbiome On appelle microbiome l'aire de vie du microbiate, qui définit l'ensemble des espèces microbiennes (bactéries essentiellement) colonisant un organisme animal, que ce soit dans ses parties génitales, dans ses intestins, sur sa peau ou dans sa cavité buccale. Chez l'homme, leur nombre dépasse probablement d'un facteur 10 celui des cellules constituant l'organisme lui-même. Le microbiote humain, encore très mal connu, fait l'objet de recherches nourries, depuis qu'il a été observé qu'il pouvait avoir maints effets sur la santé de son hôte.

Épigénétique L'épigénétique est la science qui étudie l'épigénome. L'épigénome caractérise toutes les modifications des caractères héréditaires qui ne sont pas dues directement à des altérations de la séquence d'ADN elle-même, mais peuvent tout de même être transmises lors des divisions cellulaires. L'épigénétique, au sujet de laquelle les recherches sont très récentes, correspond ainsi à l'ensemble des modulations de l'expression des gènes qui sont dues à notre comportement, à notre environnement, à notre nourriture.

Oxydation On appelle oxydation le phénomène de corrosion ou d'altération d'un substrat dû à l'oxygène présent dans l'air ou dans l'eau. La rouille par exemple – un mélange d'oxydes et d'hydroxydes de fer – est le résultat de l'oxydation du fer. Le terme d'oxydation désigne plus largement une réaction au cours de laquelle un réactif perd un ou plusieurs électrons. Dans l'organisme, de nombreuses réactions d'oxydation ont lieu pour fournir de l'énergie aux cellules du corps humain. (Source: www.futura-sciences.com)

autrement dit un recueil d'excréments solides de tous ses patients ; il était totalement fasciné par cette collection. Pourquoi pas... Et c'est vrai qu'aujourd'hui, à l'heure de l'étude du **microbiome** – cette population de bactéries que chacun d'entre nous héberge dans ses intestins –, elle pourrait peut-être trouver une certaine utilité. De même, alors qu'on accorde désormais une place importante à l'**épigénétique**, il pourrait être utile de conserver l'ADN des patients après l'avoir séquencé, afin de mieux étudier ces phénomènes épigénétiques. Mais dans la plupart des cas, collecter pour collectionner ne sert à rien. Et il y a plusieurs raisons à cela : d'abord, quand vient peut-être le moment d'exploiter à nouveau ces échantillons biologiques, on se rend compte que c'est une démarche parfois vaine, car les technologies, de prélèvement ou de stockage par exemple, se sont tellement améliorées entre-temps qu'elles rendent toute nouvelle utilisation forcément moins qualitative et donc moins intéressante ou de valeur. Ensuite, les spécimens que l'on souhaite conserver demeurent vivants quelques instants lorsqu'on les extrait du corps – une notion qu'on a tendance à oublier. Et même lorsque le spécimen est inerte, la chimie continue de faire effet sur lui. Notamment à travers des phénomènes d'**oxydation**.

Christine Currat En effet, on peut conserver des échantillons à diverses températures, dans de l'azote liquide, à -80°C ou moins. Mais le fait d'en prélever quelques-uns dans ces containers pour les utiliser modifie effectivement les paramètres de conservation, en faisant brusquement remonter la température de stockage pour la manipulation, ce qui n'est pas sans effet sur le maintien de la qualité des échantillons. Autrement dit, le temps qui passe à un effet sur tout échantillon et sa qualité.

Didier Trono Par ailleurs, l'échantillon seul ne se suffit souvent pas à lui-même. Il faut évidemment qu'il soit accompagné par une batterie de données médicales sur son propriétaire pour qu'il soit exploitable dans des recherches. Comment, par exemple, imaginer étudier des effets épigénétiques à partir d'échantillons d'ADN contenus dans une bio-banque si, pour chacun d'eux, on ne dispose pas aussi d'une myriade de données sur les très nombreuses et diverses conditions environnementales dans lesquelles le propriétaire de cet ADN a évolué ? Ou comment suivre l'évolution d'une thérapie anticancéreuse si les prélèvements successifs d'une tumeur sont insuffisamment référencés ? Il faut que toutes les données médicales accompagnant

« L'échantillon seul ne se suffit souvent pas à lui-même. Il faut évidemment qu'il soit accompagné par une batterie de données médicales sur son propriétaire pour qu'il soit exploitable dans des recherches. »

Protéomique La protéomique est l'étude du protéome, le nom attribué à l'ensemble des protéines qui sont synthétisées au sein d'une cellule par les gènes codants. C'est par le biais de ces protéines que la cellule contrôle son fonctionnement. Le protéome est d'une grande complexité, plus vaste que celle du génome, car certains gènes peuvent coder pour plusieurs protéines.

un élément d'une biobanque soient extrêmement bien répertoriées. Comme dans un herbier, il faut à la fois un spécimen du végétal en question et sa description scientifique pour identifier une espèce. C'est un besoin très complexe et chronophage à assouvir ; en Suisse, quelque 90 % des échantillons des biobanques sont ainsi largement inutilisables aujourd'hui.

Denis Hochstrasser De manière générale, la qualité d'une biobanque sera d'autant meilleure que ses objectifs ont été bien planifiés dès le départ. Si l'on veut faire de la génomique de précision, cela passe par une conservation soignée de l'ADN. Si l'on veut faire de la **protéomique**, il faut déshydrater l'échantillon pour ne garder que les protéines sèches afin qu'elles ne soient plus modifiées par l'environnement.

Et qu'en est-il des biobanques à visées thérapeutiques ?

Denis Hochstrasser Prenons l'exemple de sperme ou d'ovocytes congelés pour permettre une fécondation ultérieure : dans ce cas, il s'agit de pouvoir garder ces échantillons parfois durant des années, sans savoir exactement combien.

Cellules souches pluripotentes induites Sont dites «cellules souches pluripotentes induites» (ou IPS, en anglais) des cellules adultes que les scientifiques, grâce à des manipulations biologiques, sont parvenus à faire revenir au stade de cellules souche pluripotentes, autrement dit des cellules immatures capables de se transformer ou différencier ensuite en un très grand nombre de cellules de l'organisme. Ces cellules sont largement utilisées notamment dans la recherche biomédicale pour modéliser l'évolution de pathologies ou tester l'efficacité de molécules thérapeutiques, voire pour être utilisées elles-mêmes en thérapie. Les cellules IPS sont considérées comme une avancée majeure en biotechnologie tant elles constituent une alternative aux cellules souches extraites des embryons, qui posent des problèmes éthiques. Leur découverte a valu à son auteur, le chercheur japonais Shinya Yamanaka, le Prix Nobel de médecine en 2012.

Didier Trono Il est important de souligner, contrairement à l'incertitude d'une possible utilisation différée décrite auparavant, et contrairement aux critiques que l'on peut entendre, que l'on sait bien pourquoi on garde ces vastes biobanques. Il est en effet possible d'attendre, concernant les échantillons qu'elles contiennent, que ceux-ci soient utilisés tôt ou tard : des cellules souches du cordon ombilical pour soigner des patients, même de manière non autologue (c'est-à-dire sur le donneur lui-même), ou des **cellules souches dites « pluripotentes induites »** à partir de cellules de la peau mais qui pourront peut-être un jour être transformées en neurones. En résumé, la visée thérapeutique est assez bien connue. Mais ces biobanques-là représentent des cas particuliers.

Un autre argument à bien évaluer lorsqu'on souhaite une conservation massive des échantillons est – vous l'avez évoqué – celui des coûts.

Christine Currat Indéniablement. Les coûts de manutention d'une biobanque s'avèrent très élevés. Ce n'est évidemment pas un constat qu'en Suisse, mais dans le monde entier également. D'autant plus lorsque l'on sait que seuls 5 à 10% des échantillons conservés

dans des biobanques en fonction aujourd'hui sont réellement utilisés. Or, c'est souvent là un sujet difficile à inscrire dans les discussions avec les institutions médicales et de recherche, qui jugent toutes nécessaire de posséder une ou des biobanques. On essaye dès lors d'amener cet argument par d'autres biais – légaux, qualitatifs, etc.

Didier Trono Cette question est essentielle, mais loin d'être triviale. Lors de chaque collecte d'échantillons, il s'agit de se demander quelle partie on en garde. Par exemple, avec des cellules humaines : faut-il conserver toute la cellule, pour un jour séquencer le génome qu'elle contient ? Ou ne stocker, sous format informatique, que la séquence de l'ADN, avant de jeter ce matériel biologique ? Même dans ce cas, le coût de stockage informatique des données, dans des serveurs extrêmement énergivores et producteurs de chaleur, dépassera peut-être celui, un jour venu, d'un nouveau séquençage d'ADN du même patient à partir de ses échantillons biologiques préservés.

Denis Hochstrasser Oui, conserver les cellules entières, qui constituent en elles-mêmes d'incroyables paquetages de données biologiques allant bien au-delà du seul ADN,

sera probablement plus simple et efficace que d'enregistrer par pétaoctets les données afférentes en format numérique.

Didier Trono Au final, tout revient à évaluer le rapport coût-utilité de la biobanque. Et pour cela, il est crucial, comme dans tout autre domaine impliquant d'importantes dépenses, d'établir un business plan. Sur cinq, dix, vingt ans. Et d'y inclure absolument tous les aspects, des infrastructures solides jusqu'à bien sûr, par exemple, la quantité d'azote liquide nécessaire pour congeler des échantillons biologiques, en passant par le taux de renouvellement de ces dispositifs. L'idée n'est évidemment pas de faire cela pour gagner de l'argent, mais simplement pour savoir à quoi s'engage celui qui le fait. Un exemple est resté fameux : celui, aux États-Unis, d'une étude de cohorte menée sur la santé de milliers d'enfants âgés de 0 à 21 ans (la *National Children Cohorte*¹¹), au sujet desquels l'objectif était de tout enregistrer, de conserver moult échantillons. Quelques années après le début de la collecte, plusieurs comités de révision se sont penchés sur ces travaux, et ont tiré des sonnettes d'alarme, observant que toutes les

11 <https://undark.org/article/the-death-of-a-study-national-childrens-study/>

Sérum Liquide sanguin débarrassé de ses cellules et des protéines de la coagulation.

données n'étaient pas interoperables (donc ne pouvaient pas être recoupées) et que certains spécimens prélevés n'étaient simplement pas utilisables après 10 ans car ils avaient été mal conservés. Tant et si bien que cette étude, 15 ans après sa conception et 5 ans après son lancement, a purement et simplement été abandonnée. Elle avait alors coûté la bagatelle de 1,3 milliard de dollars ! Ont été pointées du doigt une planification défailante, mais aussi, comme on l'a dit, une obsolescence rapide de l'ensemble due aux évolutions technologiques dans le domaine. À nouveau, c'est ce qui rend ce genre de projets extrêmement compliqués sur de longues durées.

Cela fait-il donc sens de centraliser les biobanques, de n'en créer que quelques-unes, mais de taille immense ?

Denis Hochstrasser À nouveau, tout dépend de quoi on parle. Dans la pratique de tous les jours d'un centre hospitalier, des biobanques locales sont nécessaires, car c'est dans la journée et localement que l'on veut récolter et conserver des échantillons (le **sérum** complet surtout) sur un patient et effectuer sur eux des mesures diagnostiques.

Didier Trono En réalité, c'est une pratique qui date d'un siècle au moins, si ce n'est qu'on n'appelait justement pas cela une « biobanque », mais une sérothèque – autrement dit, une banque de sérum. Quant à la taille, à nouveau, la vraie question n'est pas là. Pour illustrer les biobanques actuelles, je cite souvent en exemple la scène finale du film *Indiana Jones et les aventuriers de l'Arche perdue*, où l'on voit des personnages ranger la caisse en bois contenant cet objet mythique dans un entrepôt contenant des milliers d'autres boîtes similaires, à peine étiquetées... Franchement, il vaudrait mieux complètement éliminer ce genre de biobanques désormais inutiles, pour éviter à des chercheurs de perdre leur temps en tentant de produire, à partir de ces collections hasardeuses, des études qui ne valent rien. Par ailleurs, et cela a déjà été mentionné, une seule mais immense biobanque impliquerait de parfois faire face à des aspects insoupçonnés. Il y a cet exemple fameux que m'a relaté un collègue des HUG : une étude visait à comparer la qualité du traitement contre le diabète effectué dans deux hôpitaux, et a montré que les résultats de l'un étaient systématiquement bien meilleurs que ceux de l'autre. La clé de l'énigme ? Les responsables de l'étude se sont aperçus que dans

« Franchement,
il vaudrait mieux complètement
éliminer les biobanques mal
étiquetées désormais inutiles,
pour éviter à des chercheurs
de perdre leur temps en
tentant de produire, à partir de
ces collections hasardeuses,
des études qui ne valent rien. »

un établissement, le laboratoire d'analyses était proche des patients, tandis que dans l'autre centre de soins, il était distant d'un kilomètre : dès lors, pendant le transport des échantillons dans le second cas, les cellules les composant consommaient davantage de glucose (sucre). De quoi sensiblement influencer les résultats. Imaginez donc tous les problèmes logistiques de ce genre si tout était centralisé.

À l'ère de l'automatisation, n'y a-t-il pas des solutions technologiques pour minimiser ces difficultés liées à la manutention et au transport des échantillons ?

Christine Currat Les biobanques ont un intérêt et une nécessité de s'appuyer sur des solutions technologiques à chaque étape clé pour le traitement et le stockage des échantillons. Cela a pour objectif d'optimiser mais aussi d'harmoniser ces étapes entre la collecte et la conservation des échantillons, appelées plus globalement le préanalytique. L'étude préanalytique joue un rôle essentiel dans la qualité de l'échantillon et permet de pouvoir comparer les échantillons mis à disposition des chercheurs selon des critères objectifs : heure du prélèvement, transport, traitement,

durée entre le traitement et le stockage, etc. L'automatisation de ces étapes augmente la qualité de la documentation et ainsi pour un projet de recherche donné, permet de proposer un pool d'échantillons le plus homogène possible.

Assiste-t-on à un changement d'ère concernant l'organisation et la gestion des biobanques ?

Christine Currat La réalité décrite par Didier Trono commence à être assumée, et des mesures tendent à être prises pour améliorer la préparation et la gouvernance des biobanques. Mais il reste du chemin à parcourir.

Didier Trono De manière générale, qu'elle soit petite ou grande, une biobanque ne deviendra un pilier de la médecine (que celle-ci soit thérapeutique, préventive ou investigationnelle) que si elle repose sur un certain nombre d'individus suivis de manière à la fois longitudinale et transversale.

Denis Hochstrasser C'est là un point très intéressant. Les biobanques longitudinales s'inscrivent dans la durée, et impliquent qu'on conserve des échantillons durant des années, voire des décennies. Comme on l'a vu,

cette démarche est complexe et coûteuse. Une autre façon de procéder, dite «transversale», est de prélever, à un moment précis, des échantillons sur un large spectre d'une population, afin de les étudier immédiatement. Et de reproduire l'exercice des années plus tard. Les réponses fournies par ce qui correspond en quelques sortes à une «photo biologique» prises à un instant donné de sujets souvent aussi identiques que possible au sein d'une population, ne seront pas les mêmes. Et, la plupart du temps, on se débarrasse des échantillons après analyse.

Didier Trono D'ailleurs, on ne parlera plus là de «banque», puisqu'on jette le matériel. L'avantage est de se départir de l'argument selon lequel on sait d'emblée, quand on fait l'analyse des échantillons à un instant donnée, que cette même analyse pourrait être faite de manière plus pertinente quelques années plus tard ; c'est l'argument de rétro-utilisation souvent vaine dont je parlais précédemment.

Denis Hochstrasser Selon moi, également, plutôt que de vouloir par exemple «mettre toute la population suisse» dans une biobanque en gardant à tout-va les échantillons de tout le monde, il est bien plus intéressant de disposer

« Un problème parmi d'autres – peut-être même le premier – est que les institutions de recherches ne connaissent souvent pas bien les biobanques qu'elles abritent déjà sous leur toit. »

Phénotype Le phénotype définit l'ensemble des caractères observables chez un individu, issus de l'expression des gènes, mais aussi dûs à l'épigénétique.

Génotype Le génotype est l'ensemble des caractéristiques génétiques d'un individu, que celles-ci soient exprimées ou non.

de belles cohortes de patients ciblées sur une problématique précise, des patients chez qui on peut ponctuellement refaire des prises d'échantillons. Regardez la cohorte VIH helvétique, l'une des meilleures et plus spectaculaires au monde dans le domaine de la recherche contre le sida. Pourquoi? Ce qui fait sa richesse, ce sont les informations sur le **phénotype** des patients, en plus du **génotype**, autrement dit toutes les informations cliniques concernant les patients.

Christine Currat Cela dit, un autre problème – peut-être même le premier – est que les institutions de recherches ne connaissent souvent pas bien les biobanques qu'elles abritent déjà sous leur toit. Mieux les répertorier permettrait aux chercheurs qui ont des idées de recherches de ne pas envisager de lancer une nouvelle infrastructure de biobanque, mais d'exploiter celles qui existent déjà.

La question de l'interopérabilité des biobanques existantes, autrement dit la possibilité de croiser les informations contenues dans plusieurs biobanques pour créer un corpus plus large, n'a-t-elle pas trouvé une réponse avec la création, il y a une décennie, d'un réseau européen, la Bio-banking and Biomolecular Resources Research

Infrastructure (BBMRI¹²), qui réunit 225 organisations dans 30 pays, dont la Suisse, avec la Swiss Biobanking Platform¹³ ?

Denis Hochstrasser Il faut s'entendre sur ce dont on parle : de l'interopérabilité des spécimens, ou seulement des données qui y sont associées ? Car dans le premier cas, se pose inévitablement la question des autorisations d'accès aux échantillons. Il me semble qu'on se trouve généralement dans le second cas de figure.

Christine Currat J'estime que les deux situations sont à prendre à compte, car au final le dénominateur commun reste les échantillons. Il s'agit de se dire : il existe une ressource basée sur une collection d'échantillon qui peut être partagée pour servir la recherche scientifique et, associée à cette ressource, il existe une banque de données.

Denis Hochstrasser Je vois les choses autrement. Je fais référence à des données spectaculaires qui, elles, n'ont rien à voir avec les échantillons, ou presque : ce sont toutes les données médicales contenues dans les dossiers de

12 www.bbmri.eu

13 www.swissbiobanking.ch

« Une des clés
de la réussite n'est pas
de demander à
tous les acteurs du domaine
d'écrire dans le même
formulaire, au même endroit.
C'est plutôt de créer des
nomenclatures communes :
que tout le monde désigne
le taux d'hémoglobine
par Hgb, ou Hb. »

Hémoglobine L'hémoglobine est une protéine qui se trouve à l'intérieur des globules rouges, dans le sang, leur donnant leur couleur. Elle a pour fonction de transporter l'oxygène depuis les poumons vers les autres tissus de l'organisme.

patients, incluant par exemple des radiologies, des analyses sanguines, des électrocardiogrammes, etc. Peut-être quelque part y est attaché un échantillon, mais c'est quasiment accessoire. L'aspect « biobanque » (tel que bien défini ci-avant) devient secondaire par rapport aux réels problèmes d'interopérabilité des données dans la pratique de la médecine aujourd'hui, à savoir celle qui concerne notre capacité à croiser les informations contenues dans les dossiers-patients pour en tirer de nouveaux savoirs.

Est-ce à dire que, si l'on veut vraiment rendre les biobanques interopérables aujourd'hui, il faut tout reprendre depuis le début, quitte à faire table rase de ce qui existe ?

Denis Hochstrasser Selon moi, une des clés de la réussite n'est pas de demander à tous les acteurs du domaine d'écrire dans le même formulaire, au même endroit. C'est plutôt, en amont et dans la mesure du possible, de créer des nomenclatures communes : que tout le monde désigne le taux d'**hémoglobine** par Hgb, ou Hb. Que tout le monde nomme le sodium de la même façon, non pas Na (du nom de son sigle chimique), mais... sodium. Et là où une nomenclature commune fait

Transcriptomique La transcriptomique est l'étude du transcriptome, l'ensemble de toutes les molécules d'ARN qui sont générées au sein de la cellule à partir des molécules d'ADN (chromosomes). Son analyse permet d'identifier les gènes qui sont réellement actifs, et de repérer certaines affections génétiques.

Métabolomique La métabolomique est la discipline qui étudie le métabolome, ou ensemble des métabolites qui se trouvent dans un échantillon biologique donné. Est appelé métabolite tout composé organique intermédiaire transformé par le métabolisme de l'organisme.

défaut, il faut développer des moyens capables, à l'aide de logiciels informatiques intelligents, de reconnaître voire de « traduire », à partir des différents stocks de données (comme les dossiers-patients électroniques que les hôpitaux doivent conserver), tantôt les éléments qui se réfèrent à des diagnostics, tantôt à des mesures de laboratoire, tantôt les conclusions d'un rapport-opérateur, tantôt des images médicales. Et alors de faire parler ensemble toutes ces bribes d'informations. Ce processus est indépendant des biobanques elles-mêmes. Ou alors, imaginez qu'on crée une sorte de « biobanque virtuelle », répartie entre plusieurs hôpitaux.

Cela n'existe-t-il pas déjà ?

Denis Hochstrasser On y vient gentiment.

Didier Trono Cela fait relativement peu de temps qu'on digitalise ces dossiers-patients dans les hôpitaux, peu de temps que l'on comprend comment mettre leur contenu efficacement en commun, peu de temps que l'on récolte aussi, au-delà du génome, les informations **transcriptomiques**, **métabolomiques**, protéomiques ou épigénétiques, peu de temps que l'on dispose des moyens technologiques de

la big data pour analyser toutes ces données. Avant, ce besoin n'existait pas. Aujourd'hui, on se rend compte à quel point il est compliqué d'uniformiser cette démarche. Il est crucial d'avoir cela en tête pour l'avenir.

Christine Currat En Suisse, les acteurs impliqués tentent justement de développer un Système de management de l'information des biobanques (BIMS), qui permet de gérer les échantillons dans les biobanques où ils se trouvent mais aussi de connecter ces informations avec celles d'autres biobanques. Il s'agit d'une sorte de catalogue virtuel. Sur le plan continental, le rôle d'une structure comme la BBMRI est de créer d'immenses catalogues des ressources à disposition. Le concept est magnifique, et l'effort est évidemment louable et nécessaire. Mais en y regardant, on se retrouve un peu dans la même conjecture que celle des biobanques : ces catalogues seront-ils simplement utilisés ? Car il s'agit de documenter chaque entrée de tels catalogues très précisément et de manière uniforme : comment l'échantillon a-t-il été prélevé, comment est-il conservé, etc. Des manques dans ce processus d'harmonisation, et c'est tout le catalogue qui devient caduc, ou du moins peu utilisable. Ce n'est pas irréaliste,

« Il s'agirait vraiment de faire un tour d'horizon des partis prenants, et d'identifier clairement les besoins, pour ensuite décider ce qui doit être entrepris dans chaque pays – en Suisse également – et au niveau continental. »

mais cela montre l'ampleur de la tâche à accomplir. Et pourquoi aussi, finalement, une entité comme la BBMRI reste très mal connue dans le monde scientifique, quand bien même c'est, de facto, l'une des plus vastes infrastructures mise à la disposition de la recherche biomédicale en Europe.

Votre conclusion fait justement douter la réalisabilité de cette entreprise...

Christine Currat Ou alors faut-il vraiment repenser toutes nos actions autour des biobanques? Dans l'argumentaire développé pour justifier l'existence de la BBMRI, ses responsables soulignent désormais à quel point il s'agit davantage, plutôt que de créer des biobanques à tout va, de se mettre à l'écoute de ceux qui vont, au final, utiliser, exploiter ces données¹⁴. Les scientifiques bien sûr, mais aussi par exemple les industries pharmaceutiques. Il s'agirait vraiment de faire un tour d'horizon des partis prenants, et d'identifier clairement les besoins, pour ensuite décider ce qui doit être entrepris dans chaque pays – en Suisse également – et au niveau continental. Cela, peu de gens l'ont fait à ce jour.

14 www.bbMRI.nl/wp-content/uploads/2017/03/20170314-BBMRI-ERIC_FAQs_on_the_GDPR_V2.0.pdf

CHAPITRE 2

Mes données dans les biobanques

Anonymisation irréversible et complète Processus consistant à transformer les données biologiques d'une personne pour qu'elles ne se réfèrent plus à une personne réelle, si bien qu'ensuite, il est strictement impossible de remonter jusqu'à l'identité de leur donneur. Par définition, ce processus doit être irréversible.

Pseudonymisation La pseudonymisation consiste à transformer des données à caractère personnel de manière à ce qu'on ne puisse pas les attribuer à une personne physique sans avoir recours à des informations supplémentaires. Le processus de pseudonymisation est moins fort que l'anonymisation, qui vise à empêcher totalement et de manière irréversible la possibilité d'identifier une personne ; il permet donc, sous certaines conditions, de remonter jusqu'au donneur. (Source : Wikipedia)

Toute biobanque ne peut exister – vous l’avez tous dit – sans un prérequis évident: que les patients, les gens, le grand public, acceptent de donner leurs échantillons à ces structures. Se posent alors une série de questions autour de cet acte. Et autour, d’abord, de la manière dont ces spécimens et données extrêmement personnels sont stockés.

Denis Hochstrasser Il existe trois conditions différentes pour les patients. D’abord une **anonymisation irréversible et complète** des ressources biologiques des patients; c’est une solution radicale, mais qui ne permet jamais de revenir au donneur, même si un jour, sur la base de ses échantillons, on pourrait lui annoncer la possibilité d’un traitement pour une maladie dont ceux-ci pourraient porter les indications. Il y a ensuite ce qu’on appelle la « **pseudonymisation** », une sorte d’anonymisation réversible: les données du patient sont codées ou cryptées et anonymisées, mais quelqu’un (un médecin, lui-même, une tierce personne) a la clé du code. Enfin, troisième cas, une ouverture complète: du patient donneur, on connaît nombre d’informations (identité, date de naissance, conditions de vie, affections dont il souffre ou a souffert, etc.).

Maladie de Huntington La maladie de Huntington (ou encore chorée de Huntington) est une affection neurodégénérative héréditaire qui entraîne une altération profonde et sévère des capacités motrices, cognitives et comportementales. La personne malade perd peu à peu son autonomie et devient dépendante pour les actes de la vie quotidienne.

Gène actionnable Est dit actionnable un gène dont on sait qu'il répond potentiellement à une action thérapeutique contre son activité (possible-ment défailante).

Il est important de noter que la première catégorie devient de plus en plus difficile à respecter, à l'aune surtout des progrès qui ont lieu en génétique ; plusieurs études ont en effet montré qu'en recoupant l'ADN séquencé d'une personne anonymisée avec le contenu d'autres bases de données génétiques, il est relativement aisé de remonter jusqu'à son identité¹⁵. Dans la seconde catégorie ensuite, dans le cas possible d'un retour au patient, il est très important que le patient puisse décider de ce qu'il souhaite savoir dans le futur sur la base des recherches qui seront faites avec ses échantillons. Imaginons que, à partir de son génome tiré de l'ADN dont il a fait don à travers une prise de sang, on découvre chez lui une maladie génétique incurable, comme la **maladie de Huntington** (qui implique qu'il est extrêmement probable qu'il décède avant l'âge de 40 ans) : souhaite-t-il qu'on l'en avertisse, même s'il sait qu'il ne peut rien faire ? À part, peut-être, mieux planifier sa vie en conséquence. De même, si on trouve une maladie génétique dans ses gènes, mais qu'on s'aperçoit que ceux-ci sont **actionnables**,

15 Notamment : Identifying Personal Genomes by Surname Inference, Melissa Gymrek et al., Science, 18 Jan 2013, Vol. 339, Issue 6117, pp. 321-324. DOI: 10.1126/science.1229566

autrement dit qu'on peut engager un traitement thérapeutique pour enrayer la pathologie : veut-il en être informé ? D'aucuns préféreront ne pas savoir. Mais dans tous les cas, le patient doit pouvoir choisir dans quelle catégorie il souhaite se placer.

De qui ces ressources biologiques, stockées dans une biobanque ou une banque de données, sont-elles alors la propriété ?

Didier Trono **Ma réponse est simple : un don est un don. Pas un prêt.**

Christine Currat **Quand on fait une donation, en effet, on cède la propriété de ces données. C'est pourquoi il est essentiel de séparer aussi clairement ce concept de don de celui du consentement libre et éclairé, à savoir l'accord que l'on demande au patient pour pouvoir utiliser ses données, dans des buts de recherches notamment. La signature de ce type de consentement pour la recherche ne devrait pas être comparée à un don.**

Mais durant l'existence de ces spécimens et données, à qui ceux-ci appartiennent-ils juridiquement alors ?

Didier Trono Tout dépend de ce que la personne donneuse signe en termes de consentement : peut-elle, oui ou non, à tout moment retirer ses billes du sac ? C'est une question du même ordre que celle de l'anonymisation, à laquelle le patient doit pouvoir répondre. Voilà pour la théorie. Car d'autres éléments se greffent sur cette problématique : ces échantillons seront utilisés lors de recherches onéreuses, financées souvent par des fonds publics. On peut dès lors se demander si les informations découvertes durant ces travaux appartiennent aussi aux propriétaires des échantillons, ou non, tant elles sont le fruit d'une entreprise qui les dépasse. C'est une question importante, qu'il faut poser. Mon avis ? Je souligne souvent que la génomique est l'occasion parfaite pour revisiter, au XXI^e siècle, le contrat social de Jean-Jacques Rousseau¹⁶. L'argument consiste à dire que, même en tant que patient, j'appartiens à une collectivité, où je peux m'exprimer sur les lois qui régissent son fonctionnement, mes droits individuels sont aussi définis par ceux de la collectivité dont je suis membre, et dont je profite souvent allègrement.

16 *Du contrat social*, Jean-Jacques Rousseau, 1762

On touche là vraiment aux questions concernant le consentement des patients. Les scientifiques souhaitent que ce consentement, en plus d'être libre et éclairé (et non «présumé», comme c'est le cas en Islande), soit «général», autrement dit qu'il soit unique, réalisé de manière codée, et aucunement restrictif quant à l'utilisation future des échantillons et données, même si les projets qui les exploiteront ne sont pas encore définis¹⁷. Est-ce simplement pour avoir les coudées plus franches dans leurs travaux ?

Didier Trono On demande en effet aux patients un consentement général, mais les circonstances dans lesquelles ce document leur est proposé – souvent lorsqu'ils entrent ou sont à l'hôpital – sont telles qu'ils n'ont pas toujours leur discernement. Comme le dit mon collègue des HUG Christian Lovis, « on a substitué à l'appropriation de la donnée l'appropriation du consentement », tant cette démarche manque de transparence et de pertinence dans la manière et l'instant où elle est menée. De même que si vous vous trouvez aux urgences, en attente de soins aigus,

17 Le consentement général tel que prévu par le CHUV de Lausanne, le premier à avoir été développé et mis en application en Suisse, est décrit ici : www.chuv.ch/fr/consentement-general/cg-home/

« La génomique est l'occasion parfaite pour revisiter, au XXI^e siècle, le contrat social de Jean-Jacques Rousseau. »

si votre médecin vous demande si vous seriez prêt à faire un don d'organe, il y a de fortes chances que vous y accédiez.

Denis Hochstrasser Une personne saine ne réagit pas de la même manière qu'une personne malade ; on doit faire très attention à cela. La seconde estimera plus facilement qu'il bénéficiera des fruits des recherches thérapeutiques menées sur un large groupe de patient, et sera donc plus encline à y prendre part en donnant ses données.

Didier Trono Il faut élargir le débat. En signant un consentement généralisé pour l'utilisation, à des fins de recherches futures mais non encore déterminées, du tube de sang qu'on me prélève à l'hôpital, c'est en réalité tout mon dossier médical que j'accepte de partager, de collectiviser pour le bien public et peut-être aussi pour mon bien personnel en retour.

La population, saine ou malade, à tendance à vous suivre, puisque, selon diverses études et sondages¹⁸, entre 70% et 85% des gens, acceptent de confier leurs échantillons à des fins de recherches.

18 www.odoxa.fr/wp-content/uploads/2017/11/CP-HDI-Odoxa-16nov17.pdf

19 www.frc.ch/quellemecicine-pour-demain/

Denis Hochstrasser Aux Hôpitaux universitaires de Genève, le taux d'acceptation du consentement général se monte, semble-t-il, à 90%.

Christine Currat Il est intéressant de noter que ces pourcentages sont plus hauts dans les pays nordiques que dans les pays latins. Cela s'explique par le fait qu'en Europe du Nord, les systèmes de santé sont davantage au cœur de questions politiques et d'actions proactives, et que l'éducation à leur égard est meilleure et ubiquitaire, et donc que la confiance à l'égard des institutions de santé publique est plus grande.

Didier Trono Le Danemark, par exemple, est un pays précurseur dans ce domaine. En faisant bien les choses, il s'assure un plus haut taux de participation de ses citoyens.

Cela dit, en y regardant de plus près, notamment auprès des publics spécialisés, les débats existent. En Suisse, un projet de formulaire d'application du consentement général au plan national, soumis en consultation en 2017, a fait pleuvoir les retours, remarques et critiques²⁰. Comment l'expliquer?

20 Bras de fer autour des données biologiques. Olivier Dessibourg, in *Le Temps*, 17 mars 2017. www.letemps.ch/sciences/bras-fer-autour-donnees-biologiques

Christine Currat En effet, c'est moins l'idée de consentement général qui était mise sur le ballant, que son application dans un formulaire global et national, qui dépassait le cadre de chaque institution de santé. Quelques questions y ont été éludées ou sous-considérées, comme celles des circonstances de conservation des échantillons ou d'autres autour de l'anonymisation. Or il est utile de rappeler que même lorsqu'on anonymise des échantillons, il est essentiel d'informer sur ses droits, mais aussi sur la conséquence en matière de perte de certains droits comme celui d'un éventuel retour des résultats de recherches à son égard, ou sur son droit à retirer son consentement.

J'en reviens à un point central dans cette démarche : que comprend réellement le patient des questions qu'on lui pose ou comment lui donner l'information la plus adéquate et pertinente pour qu'il puisse se positionner. A priori, il sera favorable à la recherche car – les études le montrent aussi – il a confiance en l'institution médicale. Et puis, lui-même ne s'est jamais, seul, confronté aux questions qu'on lui soumet, qui restent difficile à appréhender. De plus, le concept de « recherche scientifique », avec tous ses tenants

et aboutissants internes, difficilement intégrables par la population par manque de vulgarisation. La notion de solidarité tient aussi une place importante dans leur décision. Ceux qui s'opposent à ces démarches (comme dans la consultation que vous citez) sont justement les associations représentant les patients. Mais aussi, plus radicalement, ceux qui ont un problème avec l'influence de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine, ou des doutes quant à la protection des données. Au final, il est vrai, selon moi, qu'il existe tellement d'enjeux que, à travers une démarche d'un consentement général, il faut être créatif afin de minimiser les risques liés à une mauvaise compréhension.

D'autant que, lorsque les individus comprennent que les avancées médicales qui découleront potentiellement de recherches faites avec leurs échantillons ne leur profiteront peut-être pas à eux, tant ces recherches prennent du temps, un certain égoïsme (ou un manque d'altruisme) pourrait ne pas les inciter pas à faire le pas de partager leurs données. Est-ce le cas ?

Christine Currat La thématique en vogue de la médecine personnalisée, et tous les messages la décrivant, rendent tout de même

cette réalité beaucoup plus proche. À l'heure actuelle, on vend encore du rêve tout en s'appuyant sur quelques exemples déjà concrets mais minoritaires. Cela induit un besoin d'explications, autour de la protection des données notamment, de quoi évidemment complexifier les débats, mais d'abord les nourrir, ce qui est essentiel.

Un autre modèle émerge, coopératif celui-là : les personnes qui le souhaitent mettent toujours leurs échantillons ou leurs données à disposition de la recherche scientifique, mais ils gardent un droit de regard sur l'utilisation qui en est fait. En Suisse, le projet Midata.coop²¹ fonctionne ainsi. Ce modèle impose en quelque sorte un comportement responsable aux entités qui utilisent ces données, sans quoi les donateurs peuvent les retirer. Mais il permet aussi de responsabiliser ces donateurs eux-mêmes, autrement le grand public, par rapport à toutes ces questions. Qu'en pensez-vous ?

21 www.midata.coop/fr.html . L'explication sur la page de garde de ce site est la suivante : « MIDATA vous permet de regrouper toutes vos données de santé et autres données personnelles (1) dans un seul endroit sécurisé (2). Vous pouvez décider (3) de partager ces données avec vos amis ou vos médecins, ou de participer à la recherche en donnant accès à une partie de vos données (4). De cette manière, vous contribuez au développement de nouveaux traitements pour NOTRE SANTÉ (5). »

« Il existe tellement d'enjeux que, à travers une démarche d'un consentement général, il faut être créatif afin de minimiser les risques liés à une mauvaise compréhension. »

Didier Trono Je le redis : j'estime que quand on donne ses données, on ne les livre pas à une boîte noire. Mais on les donne à sa communauté. Cela dit, il est impératif que ces données restent dans le domaine public. L'entreprise américaine Myriad Genetics a eu l'intelligence de financer des recherches sur les gènes induisant avec de grandes probabilités des cancers du sein (appelés BRCA1 et BRCA2), puis de poser un brevet sur ces travaux, qu'ils ont ensuite évidemment exploité en pratiquant des prix astronomiques²². C'est obscène. Quel lien avec votre question ? Dans le modèle que vous décrivez, c'est l'individu directement qui devient le marchand de ses données ; il a donc potentiellement le pouvoir, tout d'un coup, n'importe quand, pour une quelconque raison, de stopper des recherches.

Christine Currat Se dire que ce genre de modèle va responsabiliser les patients est une conclusion assez subjective. Cela dit, il y a un collectif de personnes qui ont bel et bien envie d'un tel modèle. Il serait intéressant d'essayer, de construire avec eux, pour tenter de faire avancer la discussion.

Didier Trono Pour un projet pilote, peut-être. Mais une concrétisation plus large sera extrêmement complexe. Que faire lorsqu'il s'agira de modifier le protocole d'une étude : envoyer un e-mail à tous les donateurs d'échantillons concernés ? Et si un brevet est développé à partir de la découverte, quel pourcentage eux-mêmes vont-ils recevoir ? Et qui va décider, *in fine*, de la vente possible de ce brevet à une autre entreprise, en fonction ou non, par exemple du portefeuille d'actions en bourse de chacun ? Ce modèle ouvre la porte à de nombreuses dérives, comme la mise à disposition d'échantillons contre rémunération, même cachée.

Denis Hochstrasser On peut tirer un parallèle avec le don du sang. Chez nous en Suisse, le don du sang est gratuit. Résultat : on récolte du sang de qualité, et en quantités relativement suffisantes. Mais aux Etats-Unis par exemple, une partie des dons de sang se fait contre rémunération. Conséquence : les centres cliniques peuvent récolter beaucoup de sang de populations touchées par des terribles maladies, des drogues, car ces gens vivent de la vente de leurs échantillons.

Christine Currat Ces questions importantes mises à part, et au-delà du projet MIDATA,

l'argument essentiel, à la base du consentement, est de pouvoir ou non retirer ses données, à tout moment, que l'on se trouve dans un modèle coopératif ou non.

Didier Trono Non, je ne pense pas. Du moment qu'on a donné ses échantillons, et qu'ils ont été utilisés, on ne peut plus les retirer.

Christine Currat Ni les exploiter dans le futur? Si un projet n'a pas encore commencé, il doit être possible de retirer ses données.

Denis Hochstrasser Là, on est d'accord. Mais il ne faut pas favoriser un retrait rétroactif. On ne va pas enlever quelques points de mesures d'une étude à chaque fois qu'un retrait des échantillons a été demandé; les données acquises doivent le rester.

Outre le consentement général, aussi éclairé soit-il, qui semble n'avoir pas suivi la vitesse de développement de la médecine actuelle et ne plus satisfaire exactement à tous les besoins, on parle aussi de consentement dynamique. De quoi s'agit-il exactement?

Didier Trono Une manière de présenter cette problématique est justement, comme évoqué

auparavant, de savoir si je veux être averti à chaque dernière découverte faite à partir du contenu de vastes biobanques ou base de données, mais qui concerne mes propres données, donc ma santé. Où se nichent les responsabilités dans ce domaine ? Imaginons que, par hasard, un médecin passe devant une radiographie et y entrevoit une tumeur que le médecin traitant du patient n'a pas détectée ? Doit-il le dire au patient, même si ce n'est pas le sien ? De même dans le cas de la génétique : si une maladie curable est détectée sur le génome de quelqu'un lors de recherches des années après le don d'ADN fait par ce patient, doit-il en être averti ? J'estime que oui. Il y a une sorte de fantasme par rapport à la valeur soi-disant sacro-sainte des données personnelles, que personne – estime-t-on – ne doit considérer en dehors de la seule relation entre le patient et son médecin. Mais en réalité, heureusement que ce n'est pas le cas : aujourd'hui déjà, chaque donnée est confrontée à des milliers d'autres. Comment sinon pourrait-on faire pour savoir si ces données présentent des valeurs de santé normale ou anormale. Ce processus de collectivisation des données est normal et habituel. L'étape suivante est, autant

que possible, d'informer les patients au fur et à mesure des découvertes, et des nouvelles recherches qui sont faites avec ses données. Le consentement dynamique vise à obtenir à chaque étape son aval.

Christine Currat Il faudra tout de même mettre en place des modèles clairs qui expliquent cette pratique. Et qui permettent, en cas de désaccord, de ne pas y souscrire. Le consentement dynamique est en effet complexe car il est largement personnalisé, il prévoit un échange fréquent entre les chercheurs et les patients au sujet de l'utilisation qui est faite de leurs données en fonction du type de recherches ou selon les résultats trouvés, et il prévoit pour le patient, comme le veut, en Suisse, la loi relative à la recherche sur l'être humain de 2014²³, un droit de révocation du consentement donné, à tout moment. Obtenir des succès dans l'implémentation éventuelle de modèles de consentement dynamique doit inévitablement passer par une excellente et transparente communication. Sans quoi les patients n'auront plus confiance.

23 www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html

« Il y a une sorte de fantasme par rapport à la valeur soi-disant sacro-sainte des données personnelles, que personne – estime-t-on – ne doit considérer en dehors de la seule relation entre le patient et son médecin. »

Didier Trono Dans ce domaine, le personnel soignant aura également un rôle extrêmement important, car c'est son médecin, ou son infirmier à domicile, ou son aide-soignante, qui connaît le mieux son patient, et ce qu'il peut entendre.

L'information aux patients ne devrait-elle pas être systématique et sans condition, surtout lors de la découverte de problèmes médicaux pour lesquels il existe des thérapies? D'aucuns estiment que ne pas s'y astreindre, pour un médecin ou scientifique, au cas où une maladie est effectivement repérée dans les données d'un patient, équivaut à une « non-assistance à personne en danger »...

Didier Trono Il ne faut pas pousser le trait si loin. À l'heure actuelle, en Suisse, si par exemple je fais séquencer mon génome et qu'on y découvre une mutation sur les gènes BRCA1 ou BRCA2, il y a de très fortes chances que ma sœur (si j'en ai une) porte également cette mutation, fortement susceptible d'induire chez elle un cancer du sein. Or ni moi ni personne n'a aucune obligation de lui transmettre cette information. N'est-ce pas là aussi de la « non-assistance à personne en danger »? Rien ne sert donc de discuter d'un concept fantasmé: ce genre de situation existe déjà,

qu'elle concerne un proche ou un médecin. Il s'agit de commencer à en discuter tous ensemble, dans le grand public.

Denis Hochstrasser Pour résoudre cette question de responsabilité, et éviter tous problèmes ou conflits d'intérêt, j'estime qu'il s'agit de mettre en place une structure à trois niveaux qui contient, premièrement, les personnes qui établissent et gèrent les biobanques, deuxièmement les scientifiques qui utilisent le contenu de ces biobanques, et troisièmement un conseil de sages (ou un comité d'éthique), qui est responsable d'évaluer la situation lorsqu'on fait, avec les données d'un patient, une découverte liée à une pathologie contre laquelle on peut agir, et, le cas échéant, qui peut décider de remonter jusqu'à ce patient.

Didier Trono J'abonde dans ce sens, tant cela traduit le consentement dynamique dont on parle. Car l'éthique également est dynamique, elle est représentative du courant de pensée de la communauté concernée, un courant qui évolue au cours du temps. C'est bien ainsi.

Revenons aussi sur le cas de Myriad Genetics. Ou sur celui d'une autre entreprise américaine, 23andMe, qui procède au séquençage de parties

du génome à partir d'échantillons de salive que des clients, pour quelques dizaines de dollars, leur envoient pour connaître leur probabilité de souffrir un jour d'une maladie ou l'autre. Des séquençages, par dizaines voire centaines de milliers, qui sont stockés par ces sociétés. Ces sociétés n'hésitent ensuite pas à revendre ces bases de données (souvent anonymisées) à d'autres, notamment pharmaceutiques, pour que celles-ci puissent mener des recherches. Faut-il alors davantage s'offusquer dans ce cas ? Et permettre à tout client de Myriad Genetics ou de 23andMe d'exiger qu'on lui demande son autorisation pour chaque nouvel envoi intersociétés contenant ses propres données ?

Denis Hochstrasser Myriad Genetics a donc récolté des échantillons génétiques de milliers de femmes, atteintes ou non du cancer du sein, pour ensuite développer et breveter le séquençage des gènes BRCA1 et BRCA2 induisant cette affection. En soit, c'est déjà inacceptable, tant on ne devrait pas pouvoir breveter le vivant – ne doit pouvoir être breveté qu'une innovation, une découverte, une invention. Mais surtout, toutes les femmes qui désirent faire ce test, y compris probablement celles qui ont donné les échantillons pour les recherches les ayant validés – soit celles qui

ont payé de leur personne pour faire avancer la science –, doivent acheter ces tests à des prix devenus extrêmement élevés. C'est aussi absolument inacceptable. On peut rapprocher ce cas du scandale qui a entouré, il y a peu, les traitements de l'hépatite C. Un médicament a été racheté par une société à une autre, qui a plus que doublé son prix. Sans raison, sans développement additionnel, sans progrès thérapeutique. Au point que le nombre de personnes mourant de l'hépatite C augmente probablement à nouveau. Dans ce genre de cas, il s'agit de trouver un juste milieu, entre les intérêts des sociétés pharmaceutiques à engager des recherches coûteuses pour apporter si possible des plus-values et le bien commun, soit la possibilité d'accéder aux fruits de ces recherches à des prix raisonnables.

Didier Trono Concernant la revente de bases de données anonymisées : les publicistes font cela tout le temps ! Nos données comportementales sont aussi enregistrées partout, à travers nos téléphones portables, nos cartes de fidélité, nos GPS, etc... Arrêtons de considérer les données génétiques comme des données extrêmement particulières. Il faut poser le problème dans sa globalité.

L'épisode récent des données personnelles de quelque 87 millions d'utilisateurs du réseau social Facebook qui se sont retrouvées en possession de la firme d'analyse Cambridge Analytica, laquelle les a utilisées dans la campagne politique de Donald Trump à l'élection présidentielle américaine en 2016, est emblématique. C'est dans ce même cadre général sur la protection des données que doit être discuté le cas des données génétiques, et que des décisions doivent être prises par la société dans son entier pour leur exploitation potentielle.

Christine Currat Nous vivons dans une société pluraliste, où chacun peut se positionner. Le modèle coopératif proposé notamment par MIDATA est intéressant, mais il ne correspond pas à tout le monde. Il implique tout de même que ceux qui participent attendent quelque chose en retour, que ce soit contractuellement ou informellement. Mais nombreux sont aussi ceux qui n'ont pas envie de savoir ce qu'il advient des échantillons qu'ils donnent; ainsi, ceux qui ont acheté un test génétique chez 23andMe connaissent souvent les conditions d'achat mais ne se soucient pas de ce qu'il va arriver de leurs données. Dans ce vaste champ ouvert qui

« La responsabilité sociale commune devrait effectivement pousser à ce que chacun, simplement, donne. De toute manière, on donne déjà tous tellement de données sans le savoir... »

est celui de la médecine personnalisée, il faut construire des modèles qui répondent à différents grands groupes aux intérêts variables.

Didier Trono La responsabilité sociale commune devrait effectivement pousser à ce que chacun, simplement, donne. De toute manière, on donne déjà tous tellement de données sans le savoir... Enfin, et surtout, ceux qui ne partagent pas leurs ressources biologiques seront tôt ou tard confrontés à la question de savoir s'ils estiment juste de profiter d'avancées scientifiques réalisées à partir de ressources biologiques des autres.

CHAPITRE 3

Des lois sur
les biobanques, nécessaires
ou mal à-propos ?

Le génome, le patrimoine génétique porté par l'ADN, est indissociable de l'identité de chacun. D'aucuns proposent ainsi d'inscrire son séquençage sur nos passeports, au même titre que nos nom, prénom, date de naissance. Avec l'idée que ces informations puissent immédiatement servir aux médecins, par exemple lors de soins d'urgence. À une époque où la protection absolue est une gageure, où tout système informatique peut être hacké, rendre publique les données génétiques de tout individu au lieu de vouloir les surprotéger est-elle une solution ? Qui plus est, une solution réaliste ?

Denis Hochstrasser Il me semble utile de redire ici que cette question concerne surtout les données extraites des échantillons conservés dans les biobanques. Même si ces dernières ne sont pas absolument inviolables et inaltérables, il est peu probable que les biobanques de spécimens suscitent autant d'intérêt que les banques de données biologiques informatisées que vous évoquez.

Didier Trono Je pense que tout ou partie du génome se retrouvera tôt ou tard sur une sorte de micropuce, ou de clé USB, qui constituera le dossier médical.

Christine Currat Il faudra faire un tri : n'y devraient être incluses que les informations sur les gènes qui ont la justification d'une utilité médicale, pas celles qui définissent plus strictement et uniquement l'identité ; celles-ci doivent rester en seule possession de leurs propriétaires.

Didier Trono Il est possible, en effet, de ne conserver que les indications génétiques utiles cliniquement. On sait aujourd'hui pour près de 400 médicaments qu'un critère génétique va conditionner, dans le bon ou le moins bon sens, l'efficacité de leur molécule thérapeutique ou leurs effets secondaires ; ce serait tout de même un peu idiot de se priver de ces informations. Pour le reste, les informations non pertinentes cliniquement, elles, n'ont effectivement pas besoin de figurer sur ce dossier-patient. La séropositivité de quelqu'un, bien que ce soit une information pertinente du point de vue médical, n'a pas à se retrouver parmi les données visibles par tout un chacun. Il faut donc un minimum de confidentialité.

Christine Currat Il restera justement à faire la sélection des informations utiles ou non en regard de leur confidentialité, ce qui ne

s'annonce pas simple, d'autant que la recherche scientifique n'est pas un domaine figé. D'ailleurs, qui décidera de cette sélection ?

Denis Hochstrasser Point important : il s'agit de faire en sorte que ces données soient accessibles en « mode lecture » uniquement, mais ne puissent pas être copiées/ collées, et encore moins modifiées bien sûr (même si cela serait utile et sympathique le cas échéant...). Ce *modus operandi*, dont la mise en place est souhaitée par l'Union européenne, permet d'autoriser l'accès à un paquet de données bien défini, pour un projet de recherches ciblées, mais aussi de le retirer en cas de problème.

En Finlande justement, la réflexion appliquée est celle-là : les données ne sont pas surprotégées à outrance. Par contre, chaque personne souhaitant y avoir accès est bien identifiée, et si elle abuse de son droit d'accès, elle se voit sévèrement et ostensiblement réprimandée. Est-ce là la voie à suivre ?

Didier Trono Exactement. En Suisse d'ailleurs, un nouveau pôle de référence en matière de sécurité informatique, de protection des données et de respect de la vie privée a été

« Il restera justement à faire la sélection des informations utiles ou non en regard de leur confidentialité, ce qui ne s'annonce pas simple, d'autant que la recherche scientifique n'est pas un domaine figé. »

installé à l'École polytechnique fédérale de Lausanne²⁴, et inclut des chercheurs de Genève. Tous ses membres travaillent à développer des modèles de protections des données élaborés, également génétiques.

C'est d'ailleurs aussi ce que vise de garantir le Règlement européen sur la protection des données personnelles (RGDP) lancé en mai 2018 dans tous les pays européens. Cette réglementation se base surtout le consentement éclairé des individus concernant l'utilisation faite de leurs données. Et leur donne le droit de rectifier ces données personnelles, voire de les (faire) effacer, lorsque cela ne préterite pas les recherches éventuellement en cours. Cela va-t-il changer beaucoup de choses concernant la gestion des biobanques?

Christine Currat Les principes de RGPD s'articulent ainsi : répertorier, contrôler, protéger, déclarer et surveiller. Ces principes sont en accord avec les principes éthiques de la recherche qui visent la transparence et la responsabilisation des acteurs, mais aussi à renforcer les pouvoirs de contrôle. Le RGPD

24 L'EPFL s'engage pour créer la « confiance numérique ». Communiqué de presse, 19 décembre 2017. <https://actu.epfl.ch/news/l-epfl-s-engage-pour-creer-la-confiance-numerique/>

a ainsi pour but de renforcer la protection des libertés et droits fondamentaux des individus et à promouvoir une pratique harmonisée au sein de l'UE. Mais la Suisse est aussi concernée par ce nouveau règlement, d'autant plus dans le domaine de la recherche qui, intrinsèquement, implique des collaborations entre des équipes suisses et des groupes de recherche internationaux, dont européens. Cela touche autant la recherche sur les données que sur les échantillons, donc les biobanques ; ce règlement doit être vu comme un moyen d'augmenter et favoriser le partage de ces données.

Dès lors, chaque pays, à travers le réseau BBMRI, doit mener une évaluation des démarches à accomplir pour se mettre en conformité avec ce nouveau règlement européen. En Suisse, nous avons identifié que les efforts doivent porter justement sur le consentement, et sa nature. Il demeure de nombreux désaccords à ce sujet.

Au-delà de cette régulation européenne, certains pays ont une loi sur les biobanques ou en développent une. En Suisse également, le débat fait rage. Une telle loi est-elle nécessaire ? Et qu'inclurait-elle qui n'existe pas déjà ?

Denis Hochstrasser Une loi ciblée uniquement sur les biobanques se tromperait de cible.

Christine Currat En Suisse, la discussion tourne autour du fait que l'on tente de produire un document – le formulaire de consentement général national – qui se base sur des cadres légaux existant, amenés à évoluer. Ces cadres sont essentiels mais restent complexes à implémenter dans une vision de compréhension par tout un chacun. En effet, la situation varie d'un canton à l'autre avec des périmètres différents entre canton par rapport à l'utilisation de ce consentement général, tous n'ayant pas comme objectif de créer une biobanque à visée génomique. Il y a également la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH), évoquée plus haut, mais qui définit de manière complexe les conditions selon lesquelles des échantillons de patients peuvent être utilisés – sur son autorisation écrite ou sur une absence d'opposition par exemple. Du coup, on se dit qu'il faut une nouvelle loi spécifique sur les biobanques individuelles. Mais ce n'est pas la réponse idéale selon moi. Au lieu de décrier un manque, il s'agit plutôt de continuer à bâtir sur ce qui existe déjà, dont la LRH et la loi sur la protection des données.

Cela étant, les associations de patients, qui sont largement derrière cette requête d'une loi ad hoc, estiment souvent que l'avis des personnes qu'elles représentent n'est pas assez entendu et pris en compte sur tous les aspects précédemment cités : consentement, protection des données, etc.

Christine Currat En effet, et cela montre à quel point ces associations de patients souhaitent – à raison d'ailleurs, et cela est très important – participer à la mise en place de la gouvernance des biobanques, des bases de données biologiques et de leur utilisation. Il existe toutefois encore une méconnaissance du fonctionnement de ces institutions, et donc un besoin d'explications flagrant. C'est ce qui me fait penser que la requête – et la nécessité – d'une « loi sur les biobanques » pourrait être perçue comme un alibi.

Didier Trono J'estime qu'il faut un cadre législatif, mais ailleurs : que l'on parle de tubes de sang dans un réfrigérateur ou de mégabits sur un serveur informatique, ce cadre devrait absolument garantir que, en regard des avancées liées à la médecine personnalisée et donc aux biobanques, les patients ne doivent souffrir d'absolument aucune

discrimination. Mais qu'ils sont protégés. Il faut se prémunir de toute utilisation potentiellement délétère des données personnelles. Chacun doit pouvoir les mettre dans le domaine public en étant sûr qu'elles ne vont pas le pénaliser. Sinon, c'est le Far West. Cela pose certes des questions fondamentales sur la mutualisation des risques, sur la nécessité de contribuer, tous, à alimenter de nos génomes les bases de données génétiques par exemple. D'ailleurs, cela pourrait avoir des conséquences peut-être surprenantes. Au lieu de sans cesse pointer du doigt les fumeurs qui alourdissent les coûts de la santé tant les soins de leur cancer des poumons coûtent cher, on trouvera peut-être un gène de propension à devenir addict à la cigarette... C'est ironique. Mais ce que je veux souligner, à travers cette révision du contrat social de Rousseau que j'évoquais, c'est que ce sont là des décisions de sociétés, de communautés. On doit pouvoir y discuter des implications des découvertes réalisées à l'aide des bases de données génétiques, et donc de leur collectivisation : nous sommes tous très différents à ce niveau-là. Mais lorsqu'il s'agit d'accès aux soins, aux assurances, aux logements, à l'emploi, il faut absolument faire abstraction de ces différences, et assurer que

« Que l'on parle de tubes de sang dans un réfrigérateur ou de mégabits sur un serveur informatique, le cadre légal devrait absolument garantir que, en regard des avancées liées à la médecine personnalisée et donc aux biobanques, les patients ne doivent souffrir d'absolument aucune discrimination. »

tout le monde ait des droits équitables. C'est à ce niveau, surtout, qu'une loi doit porter.

Denis Hochstrasser J'estime également que la priorité principale doit porter sur la protection des patients contre une discrimination éventuellement induite par la médecine personnalisée. Tous les autres éléments structurels et fonctionnels, comme l'interopérabilité entre biobanques, se mettront en place ensuite.

Pour cibler le domaine des assurances : comment cette discrimination pourrait-elle se mettre en place ?

Denis Hochstrasser Tout le monde parle souvent de la « chasse aux bons risques », autrement dit que les compagnies d'assurance, en s'appropriant les profils génétiques de certains potentiels clients d'assurances complémentaires, n'acceptent que ceux qui n'ont que peu de risques de souffrir un jour de telle ou telle maladie. C'est un problème, mais qui est solvable justement avec de bonnes lois, pour autant qu'on puisse aussi les appliquer.

Entre nous, dans ce cas justement et avec ou sans loi, une compagnie d'assurance refusera

un patient sans lui révéler que c'est à cause de son génome...

Didier Trono C'est exactement pour cette raison qu'il faut garantir une certaine confidentialité des données, et ne pas les débiller entièrement sur la place publique, ou sur une carte d'identité. Et si l'on peut montrer qu'il y a eu violation malgré tout, il faut pouvoir aller en justice. Aux États-Unis, des cas existent déjà.

Denis Hochstrasser Je vois aussi un autre angle de réflexion. La médecine de précision nous apporte des outils capables de mesurer de plus en plus précisément différents paramètres du corps, dont les gènes, mais tous les domaines émergents aujourd'hui : transcriptome, protéome, etc. Or, cela va donner autant d'arguments aux compagnies d'assurances pour catégoriser extrêmement finement chaque cas, au point de pouvoir affirmer ne se retrouver, au final, qu'en face de maladies rares. Des affections pour lesquelles – vous connaissez probablement la rengaine concernant les maladies dites « rares » ou « orphelines » – il y a trop peu de patients pour autoriser un remboursement des traitements. Il faut évidemment éviter un tel système d'exclusion.

Venons-en justement à la question du financement de toutes ces infrastructures, qui sont donc extrêmement chères. Comment l'assurer? Est-ce le rôle uniquement des pouvoirs publics? Ou est-il tolérable d'imaginer des partenariats public-privé?

Didier Trono Jusque-là, ce sont en effet surtout les institutions publiques qui ont assuré cette tâche, avec de l'argent public. On peut effectivement imaginer que le stockage soit assuré par des sociétés privées sur mandat de l'État...

Christine Currat ... pour autant que les règles d'utilisation et le cadre légal soient bien posés!

Didier Trono Oui. Il faut des garde-fous. L'intérêt principal d'un tel *modus operandi* pour le stockage des données est l'efficacité : on confie à des spécialistes une tâche précise, pour laquelle on les rémunère. De la même manière que les États confient la fabrication des billets de banque à des imprimeurs privés, qui sont toutefois hautement surveillés. Cela dit, j'estime que le financement doit aussi se faire essentiellement dans le cadre d'études précisément définies recourant aux échantillons des biobanques. C'est aussi pour cette raison que je doute de l'utilité de

promouvoir un modèle de biobanque qui conserve indéfiniment et sans but des échantillons – comme le hangar dans *Indiana Jones*.

Christine Currat C'est vrai, il faut développer et maintenir des infrastructures souples et flexibles qui permettent à tout chercheur le souhaitant, dans le cadre et en fonction d'un projet, de stocker du matériel biologique même temporairement. Cela privilégie à nouveau le modèle de la décentralisation des biobanques dans les hôpitaux, plutôt que celui d'une biobanque nationale.

Qu'en est-il de l'accessibilité à ces biobanques? Les chercheurs qui les constituent doivent-ils avoir une primauté d'accès par rapport à leurs pairs pour récompenser leurs efforts? Ou non, étant donné que la démarche est la plupart du temps financée par des fonds publics?

Christine Currat Les biobanques doivent rester toujours accessibles, avec toutefois les règles d'usage nécessaires, notamment concernant la protection des données. Certains sujets spécifiques et sensibles, comme les recherches sur le sida – on évoquait auparavant la fameuse cohorte VIH suisse – sont à considérer avec une précaution accrue,

comme certains échantillons dont les caractéristiques nécessiteraient une attention particulière.

Denis Hochstrasser Cela dépend aussi largement du statut de la biobanque, à visée diagnostique et thérapeutique ou de recherche. Dans le premier cas, si le patient a besoin ultérieurement des échantillons, leur utilisation à des fins de recherches doit évidemment être minimisée. Dans le second cas, si les échantillons sont précieux et rares, il doit y avoir des garde-fous d'utilisation.

Christine Currat Il s'agit si possible, en plus des comités éthiques et scientifiques de la biobanque lors de sa constitution, de mettre sur pied un comité d'« accès aux ressources ». Celui-ci serait apte à évaluer minutieusement et de manière indépendante les bénéfices et les gains de chaque requête de recherches en regard de l'impact possible sur la biobanque. Par ailleurs, et sans que cela devienne un frein, chaque utilisation d'un échantillon devrait avoir un prix coûtant, pouvant si besoin prendre la forme d'échange de bons procédés entre plusieurs institutions. Différents modèles de commercialisation existent.

Conclusion

Déclaration de Taipei Publiée en octobre 2016 par l'Association médicale mondiale (AMM), la Déclaration de Taipei est un document contenant l'ensemble de considérations applicables aux bases de données de santé et aux biobanques de recherche. Cette Déclaration énonce les principes éthiques concernant la collecte, le stockage et l'utilisation de données et de matériel biologique des patients, au-delà des soins. Ce texte est complémentaire à la Déclaration d'Helsinki qui énonce les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains y compris l'importance de protéger la dignité, l'autonomie, la vie privée et la confidentialité des sujets de recherche, ainsi que d'obtenir leur consentement éclairé pour l'utilisation de données et de matériels biologiques humains identifiables. (Source : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois)

Conception, protocoles, logistique, confidentialité, accessibilité, financement... À moins d'avoir été mis en place dès leur création, tous les éléments dont nous venons de parler pour décrire l'organisation et le fonctionnement des biobanques et bases de données biologiques sont-ils réalisables a posteriori?

Christine Currat Tout n'est évidemment pas perdu. Les institutions doivent s'organiser, s'harmoniser et offrir des solutions pour non seulement répondre aux nouveaux défis scientifiques, mais aussi s'assurer que les patients leur fassent confiance. C'est pourquoi la *Swiss Biobanking Platform* leur propose des règles s'alignant sur le cadre légal et les règles éthiques comme, notamment, la **Déclaration de Taipei**²⁵. Il s'agit d'un document, adopté en 2016 à l'unanimité par la *World Medical Association*, qui complète la déclaration d'Helsinki posant les règles éthiques pour la recherche sur l'être humain, en définissant un cadre clair de création, de gouvernance et d'utilisation des biobanques. Comme cela a été dit, il est nécessaire d'avoir des domaines assez clivés autour de ces institutions: une structure qui dirige la logistique, une autre

25 <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-de-taipei/>

qui gère les autorisations de son utilisation et des chercheurs qui font leur travail avec le matériel mis à leur disposition. Il s'agit non seulement d'appliquer cette méthode au niveau local ou national, mais aussi de s'aligner sur ce qui se fait à l'international²⁶. La question du consentement général éclairé et son implémentation dans un formulaire national au plan Suisse est ainsi un exemple emblématique: la version proposée en 2017 s'est vite avérée difficilement compatible avec le cadre légal européen.

Mais tout cela est-il réaliste? Des biobanques existent depuis longtemps et, avec l'avènement de la génétique, plusieurs se lancent régulièrement dans toutes les régions du monde.

Didier Trono Pour moi, crûment dit, les biobanques elles-mêmes constituent un épiphénomène. Le réel problème, qu'il aurait fallu prendre à bras-le-corps depuis longtemps, est celui de la digitalisation des données, génétiques et provenant de tous les domaines associés (transcriptomique, protéomique,

26 https://swissbiobanking.ch/website/wp-content/uploads/2018/05/SBP_ComplianceList_20180503.pdf

métabolomique, épigénétique, microbiotique, etc.), dont la quantité ne cesse d'explorer. Il y a là bien plus de découvertes à faire que celles qu'on pourrait espérer en dégelant un seul échantillon d'un congélateur, même plusieurs. Cependant, à partir du moment où ces données personnelles informatisées reposent quelque part, sur un serveur informatique, elles peuvent être hackées et divulguées. Il est donc urgent de définir un cadre légal qui nous prémunisse contre l'utilisation de ces données dans un but de discrimination. Et cela doit faire l'objet de débats avant tout largement publics, surtout au niveau local et national. Il est illusoire d'imaginer une homogénéité des points de vue au niveau international. Cela évitera que, dans ce domaine qui reste complexe, des décisions sans réelle suite soient prises par des politiciens uniquement pour obtenir quelques moments de visibilité médiatique – comme en donne un peu l'impression le bruit autour de cette initiative de Taipei, aussi louable soit-elle. Au contraire, il faut que nos communautés bruissent d'une réelle réflexion sur ce sujet.

Comme dans maints autres domaines des sciences, il semble pourtant que dans le cas des

biobanques aussi l'avènement de la technologie a précédé la réflexion publique sur ses enjeux et leur pertinence. Qui me donne tort ?

Denis Hochstrasser C'est vrai, nous n'allons pas réécrire l'histoire des sciences ici.

Didier Trono L'invention et l'avènement d'un domaine scientifique surviennent pourtant bien parce qu'une finalité a été entrevue. En l'occurrence, les instruments permettant de séquencer les génomes, outils incontournables dans ce débat autour des biobanques d'ADN et des bases de données génétiques, ne sont pas tombés du ciel : ils ont été mis au point lorsque l'on a perçu les immenses potentialités d'interprétation et d'utilisation du patrimoine génétique de chaque être humain. Toutes les questions n'ont peut-être pas été posées dès le début ; mais qui aurait pu prétendre y penser à ce moment-là ? Or, la finalité première, elle, était déjà là, ce n'est pas une surprise.

Denis Hochstrasser Certes. Mais ce que je trouve intéressant, c'est le prochain chapitre qu'ouvrent ces recherches, après la génétique. En l'occurrence, il s'agit de la compréhension de la mémoire, de la manière dont le cerveau

« Il faut en effet se rappeler qu'avec l'exome, on ne comprend en réalité que 3 % du génome !

Or, tout le reste de l'ADN que chacun porte en lui est extrêmement important pour la régulation de notre organisme. On ne comprend qu'une infime partie de son fonctionnement. »

Exome L'exome est le nom donné au regroupement de toutes les parties codantes (pour des protéines) dans le génome. Il s'agit de la partie du génome qui est la plus directement liée au phénotype de l'individu, c'est-à-dire ses traits observables, mais aussi à ses qualités structurelles et fonctionnelles. L'exome représente 1,2 à 1,5% du génome humain. L'analyse de l'exome peut être déterminante lorsqu'il s'agit d'identifier les raisons d'une pathologie.

emmagasine les données. Un grand mystère aujourd'hui. Les immenses quantités de données neuroscientifiques, dont celles liées à la génétique, vont permettre d'entamer réellement cette enquête. Nous n'en sommes qu'aux prémices, mais d'autres écueils éthiques majeurs vont se poser, aux implications plus considérables, car si l'on vient à comprendre ce mécanisme, peut-être pourra-t-on aussi modifier la mémoire humaine.

Christine Currat Pour revenir aux biobanques, il me semble qu'on se trouve dans un mouvement constant : il faut donc faire preuve de beaucoup d'adaptabilité et d'une remise en question permanente.

Denis Hochstrasser Il faut en effet se rappeler qu'avec l'**exome**, on ne comprend en réalité que 3% du génome ! Or, tout le reste de l'ADN que chacun porte en lui est extrêmement important pour la régulation de notre organisme. On ne comprend qu'une infime partie de son fonctionnement. Il y a encore tellement de choses à apprendre dans ce domaine de la médecine personnalisée. Il n'est donc pas trop tard pour agir, et bien encadrer les biobanques et les recherches associées.

Ubérisation L'uberisation (ou ubérisation), du nom de l'entreprise américaine Uber, est un phénomène récent dans le domaine de l'économie consistant en l'utilisation de services permettant aux professionnels et aux clients de se mettre en contact direct, de manière quasi instantanée, grâce à l'utilisation des nouvelles technologies. La mutualisation de la gestion administrative et des infrastructures lourdes permet notamment de réduire le coût de revient de ce type de service ainsi que les poids des formalités pour les usagers. L'uberisation s'inscrit de manière plus large dans le cadre de l'économie collaborative. (Source : Wikipedia)

Dans le domaine biomédical, les biobanques sont-elles désormais les emblèmes d'une certaine «**ubérisation**» de la société, où tout un chacun met ses données et ses biens à disposition des autres? Une vision que résume bien feu Herbert Gottweis, sociologue à l'Université de Vienne: «La biobanque signe l'avènement d'une nouvelle forme de corporalité transnationale et virtuelle, conforme à l'esprit de notre. Les biobanques induisent aussi un certain type de gouvernance démocratique, car personne ne les possède.»²⁷

Denis Hochstrasser Médicalement et selon la pathologie concernée, il faut à peu près six millions de génomes humains pour avoir une vision plus ou moins globale de tous les phénotypes possibles, de tous les génotypes différents et de toutes les mutations possibles. Vous comprenez rapidement que si nos divers hôpitaux ne partagent pas les données pour permettre leur recoupement, traiter les patients aussi correctement que le promet la « médecine personnalisée » sera ardu.

Christine Currat Il en va de même au niveau de la recherche. La Suisse reste un petit pays:

27 <https://lemde.fr/2LTJFJn>

pour demeurer compétitifs au niveau international, travailler ensemble, favoriser l'interopérabilité des données et donc des biobanques est indispensable.

Didier Trono En effet, imaginez-vous étudier le ciel et l'Univers uniquement en regardant à la verticale de votre position ? Ainsi, on n'aurait rien découvert... C'est d'embrasser une large vision de l'espace qui a permis d'avancer. De même, la démarche et les enjeux autour des biobanques semblent a priori spectaculaires, mais ils ne révèlent rien de foncièrement nouveau. La science a toujours basé son fonctionnement sur des aspects translationnels et collectivistes. Ce sont les protectionnistes et conservateurs de tous poils, y compris du savoir, qui sont dans l'errance.

Aller plus loin

Plateforme SantéPerso: www.santeperso.ch

Dossier complet et en accès libre sur le site du quotidien *Le Temps*
www.letemps.ch/dossiers/santepersonnalisee

Dossier «Génomique» sur le site de l'Institut national de la santé
et de la recherche médicale, INSERM (France)
[www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/
dossiers-d-information/les-tests-genetiques](http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/les-tests-genetiques)

Dossier de référence sur la médecine génomique
sur le site des National Institutes of Health américains
<https://ghr.nlm.nih.gov/>

Informations sur le Swiss Personalized Health Network:

Site internet officiel: www.sphn.ch/en.html

Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales
<https://bit.ly/2MGQ4wC>

Étude du TA-Swiss, centre d'évaluation des choix technologiques
www.ta-swiss.ch/fr/medecine-personnalisee/

L I V R E S & R E V U E S

CAMPUS: Lire entre les gènes. Magazine scientifique
de l'Université de Genève, no128, Mars 2017
[www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/
Campus128_bis_BD_WEB.pdf](http://www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/Campus128_bis_BD_WEB.pdf)

Genomics & personalized medicine:
what everyone needs to know, Michael Snyder, 2016, Ed. OUP USA
<http://snyderlab.stanford.edu/>

The personalized medicine revolution:
how diagnosing and treating disease are about to change forever,
Pieter Cullis, 2015, Ed. Greystone Books
[www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/
dp/1771640383](http://www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/dp/1771640383)

The creative destruction of medicine, Eric Topol, 2013, Ed. Basic Books
<http://createdestructionofmedicine.com/>

AVEC LE SOUTIEN DE L'INITIATIVE
LEENAARDS SANTÉ PERSONNALISÉE & SOCIÉTÉ

La possibilité de plus en plus grande de capter des données qui concernent la santé des individus, qu'il s'agisse de génétique ou du mode de vie, de les stocker et de les analyser, offre à la médecine des perspectives de diagnostic et de traitement inédites. Cette évolution, appelée santé ou médecine personnalisée, fait bien sûr progresser la pratique médicale en permettant la mise en place de traitements sur mesure. Mais en même temps, elle modifie en profondeur ce que l'on entend par médecine, santé et solidarité en mettant la prédiction au cœur de la démarche médicale.



CRÉDITS

Mise en page & Couverture

Adrien Moreillon, a--m.ch

© 2018 Planète santé / Médecine et Hygiène

Chemin de la mousse, 46

1225 Chêne-Bourg, Suisse

livres@planetesante.ch

www.planetesante.ch — www.medhyg.ch

ISBN 978-2-88941-050-7

ISBN epub 978-2-88941-054-5

Droits de traduction, de reproduction

et d'adaptation

réservés pour tous les pays