

Document d'information**Destinée à une personne adulte participant à la recherche intitulée :**

Suivi longitudinal des déterminants génétiques et environnementaux de la variabilité
de la réponse immunitaire **(MI-V3)**

Institut Pasteur : 25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris - +33 1 44 38 91 01

Madame, Monsieur,

Vous avez accepté de participer à la recherche « Milieu Intérieur » entre septembre 2012 et août 2013. Cette première phase a permis d'acquérir des connaissances fondamentales essentielles et de constituer une collection d'échantillons biologiques et de données associées d'un intérêt majeur pour la recherche en immunologie. De plus amples informations sont disponibles sur le site web www.milieuinterieur.fr.

Afin d'enrichir les connaissances déjà acquises, et pour une meilleure compréhension de la variabilité de la réponse immunitaire, il est proposé à toutes les personnes ayant participé à cette première étude une nouvelle visite de suivi dix ans après l'étude initiale.

C'est pourquoi le Docteur médecin-investigateur¹ de l'étude, vous propose de participer à la recherche MI-V3 dont l'Institut Pasteur est le promoteur².

La suite de ce document vous apporte les informations qui vous permettront de décider de votre participation.

1.1. Avant de participer

Après avoir lu ce document d'information et obtenu auprès du médecin-investigateur les réponses aux questions que vous vous posez, il vous sera proposé, si vous êtes d'accord, d'attester de votre consentement par écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

Vous disposez d'un délai de réflexion avant de prendre votre décision, afin notamment de pouvoir en discuter avec vos proches. Vous êtes également en droit de refuser de participer à cette étude.

1.2. Description de la recherche

Le système immunitaire est un système complexe de défense contre les maladies et les corps étrangers. La prédisposition aux infections, la sévérité des maladies, et la réponse aux médicaments ainsi qu'aux vaccins sont très variables d'un individu à l'autre, même chez les personnes en bonne santé. Or, les pratiques médicales et les politiques de santé publique adoptent généralement un modèle "taille unique" pour la gestion des maladies et le développement de médicaments.

L'objectif global de l'étude Milieu Intérieur est de définir les paramètres qui caractérisent une réponse immunitaire saine et sa variabilité naturelle chez les individus. Ce type d'information est essentiel afin d'adapter au mieux les stratégies cliniques de gestion des maladies. Ce nouveau volet du projet Milieu

¹ Médecin-investigateur : personne chargée de la mise en œuvre de la recherche.

² Promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que le financement de la recherche est prévu.

intérieur, auquel il vous est proposé de participer, a pour objectif principal d'étudier comment le vieillissement, notre diversité génétique et l'environnement influencent nos différences immunitaires.

Votre participation durera 3 heures, l'étude en elle-même durera environ 10 mois.

Cette étude est financée par l'Agence Nationale de la Recherche.

1.3. Organisation de l'étude

Le médecin-investigateur vous informera sur la recherche. Si vous acceptez de participer, il vous demandera de signer un formulaire de consentement et vous en remettra une copie.

1.3.1. Votre participation à la recherche

Il vous sera demandé de venir à une visite d'une durée d'environ trois heures au centre d'investigation dans l'unité clinique de BIOTRIAL Rennes (7-9 rue Jean-Louis Bertrand, Technopôle Atalante Villejean, 35000 Rennes) pour la réalisation d'un questionnaire et de prélèvements biologiques. Le matin de cette visite, vous devrez vous présenter à jeun depuis au moins 6 heures (seule la prise d'eau sera autorisée).

La participation à la recherche comprend :

- **un questionnaire** (antécédents médicaux et chirurgicaux, maladies éventuelles et leurs traitements, antécédents médicaux familiaux, informations nutritionnelles, habitudes de vie).
- **un examen clinique** approfondi (électrocardiogramme, prise de température, mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du poids, de la taille et du tour de taille).
- **une prise de sang** (d'un volume d'environ 100 ml) afin de réaliser les analyses suivantes :
 1. Recherche de maladies virales telles que hépatites B, C, virus HIV (responsable du SIDA), virus CMV (responsable d'infections à cytomégalovirus) et virus HTLV-1 (responsable des cancers comme des leucémies et des lymphomes)..
 2. Analyses hématologiques et biochimiques.

Il vous sera demandé si vous souhaitez être informé(e) de ces résultats. Si vous le souhaitez, l'investigateur s'engage à ce que ces résultats vous soient communiqués par lui-même ou par un autre médecin de votre choix (par exemple votre médecin traitant), sauf si vous vous opposez à la réception de ces informations.

3. Conservation des échantillons de sang pour les objectifs de la recherche.

- un **écouvillonnage naso-pharyngé** réalisé à l'aide d'un coton tige,
- un **recueil urinaire** d'environ 30 mL ; un test de grossesse sera réalisé pour les femmes en âge de procréer,
- un **recueil de selles** sur place ou à votre domicile. Le matériel pour la collecte d'échantillons de selles et les détails concernant leur renvoi à Biotrial vous seront fournis au cours de cette visite.

1.3.2. Analyses génétiques

Si vous l'acceptez, des analyses génétiques pourront être réalisées à partir de vos échantillons biologiques : une partie de votre ADN sera séquencée et les changements chimiques subtils de votre ADN, qui surviennent habituellement au cours de la vie, seront mesurés. Ces analyses viseront à identifier des facteurs génétiques et épigénétiques qui contribuent aux différences observées dans la réponse immunitaire.

1.3.3. Utilisation des échantillons et données déjà collectés

Vos échantillons et données collectés dans le cadre de cette nouvelle visite viendront s'ajouter aux échantillons et données déjà collectés dans le cadre de vos participations précédentes en 2012-2013.

1.3.4. *Prise en charge financière*

Une indemnité forfaitaire de 250 € vous sera versée à l'issue de la visite, en compensation des trajets et du temps passé, par chèque ou par virement bancaire dans un délai d'un mois à compter de la réception de vos informations bancaires par Biotrial. Une indemnité de déplacement supplémentaire sera versée aux sujets en fonction de la distance parcourue pour venir au centre à raison de 1€ par km. Vous serez inscrit(e) dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne humaine. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la santé publique.

1.4. Collection d'échantillons biologiques

Les échantillons prélevés dans le cadre de la recherche seront transférés à l'Institut Pasteur où ils constitueront une collection biologique et feront l'objet d'analyses biologiques pour répondre aux objectifs de la présente recherche.

Dans le cadre de cette recherche, une collection biologique est constituée des échantillons collectés en 2012-2013 et des échantillons nouvellement collectés. Cette biothèque sera conservée pendant 20 ans à partir de votre dernier prélèvement dans les laboratoires des responsables scientifiques de l'étude, le Pr Lluís Quintana-Murci et le Dr Darragh Duffy, à l'Institut Pasteur.

Cette biothèque et les données associées seront ouvertes à la communauté scientifique :

- dans le cadre de cette étude menée par l'Institut Pasteur, en priorité pour des travaux de recherche portant sur la variabilité de la réponse immunitaire. A cette occasion, les échantillons et les données peuvent être transmis à d'autres scientifiques de l'Institut Pasteur ou d'autres laboratoires en France ou à l'étranger menant des recherches sur ces thématiques.
- Dans le cadre d'études menées par des partenaires seuls. A cette occasion, les échantillons et les données peuvent être transmis à d'autres scientifiques de l'Institut Pasteur ou d'autres laboratoires en France ou à l'étranger menant des recherches, qui seront approuvés auparavant par le comité scientifique de l'étude Milieu Intérieur. Lors de ces transferts, votre identité sera remplacée par un numéro de code.

En acceptant de participer à la recherche, vous acceptez que les prélèvements biologiques réalisés au cours de votre participation soient congelés et conservés pour d'éventuelles analyses complémentaires ou études scientifiques ultérieures dans le même domaine. Vous serez informé(e) de ces recherches ultérieures sur le site internet dédié au projet Milieu Intérieur (<https://www.milieuinterieur.fr>). Vous pourrez vous opposer à tout moment à cette conservation et ces utilisations ultérieures auprès de la personne contact identifiée à la dernière page de ce document.

1.5. Newsletter du projet Milieu Intérieur

En plus du site web, l'Institut Pasteur dans son intérêt légitime de vous informer de l'utilisation de vos données et échantillons recueillis dans le cadre de Milieu Intérieur, souhaite mettre en place une newsletter envoyée par mail. Vos adresses mails vont donc être transmises, sauf opposition de votre part exprimée auprès de Biotrial, à l'Institut Pasteur. Nous vous précisons que les adresses mails seront stockées indépendamment de vos données de recherche.

Vous recevrez une newsletter par an vous informant de certains projets en cours, des résultats des études et de toute autre information qui pourrait s'avérer pertinente dans le cadre de votre participation à cette recherche. À tout moment, vous pourrez demander l'arrêt de l'envoi des newsletters grâce aux informations qui seront fournies dans les mails envoyés.

1.6. Retour des résultats de la recherche

Il vous est possible de contacter à tout moment le médecin-investigateur afin d'obtenir les informations concernant votre santé.

1.6.1. Résultats incidents

Il est possible que les analyses réalisées dans le cadre de cette recherche, en particulier les analyses génétiques, entraînent des découvertes de résultats incidents au sujet de votre risque d'avoir certaines maladies. Si les résultats montrent que vous présentez des facteurs de risque importants, ils justifient que vous receviez un accompagnement médical en termes de prévention ou de traitement. Les maladies concernées incluent les maladies cardiaques et vasculaires (cardiomyopathie, tachycardie, anévrisme), les formes familiales de cancer (cancer du sein, carcinome thyroïdien, rétinoblastome) des désordres métaboliques rares (hypercholestérolémie, déficit en biotinidase, hématochromatose) et des syndromes multisystémiques (syndrome de Marfan, sclérose tubéreuse). Cette liste a été établie par un groupe d'experts qui ont évalué le bien-fondé de la communication de ces résultats en fonction des possibilités de prise en charge de la pathologie par un médecin qualifié.

Si vous êtes d'accord pour en être informé(e), alors ces résultats vous seront transmis soit par l'investigateur de l'étude, soit par le médecin de votre choix. Les coordonnées d'un spécialiste de la pathologie mise en évidence par ces analyses pourront également vous être communiquées. Si vous ne souhaitez pas connaître les résultats vous concernant même si ceux-ci pouvaient avoir une valeur médicale pour vous ou votre famille, alors aucune information ne vous sera transmise.

1.6.2. Résultats globaux de la recherche

Vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche à la fin de l'étude quand tous les échantillons et toutes les données liées à cette étude auront été analysés. Ces résultats seront accessibles et mis à votre disposition directement ou sur simple demande, par l'intermédiaire du médecin investigateur, mais aussi sur le site internet <https://www.milieuinterieur.fr>. Les résultats de ces analyses peuvent être utilisés dans des communications avec les professionnels médicaux et scientifiques. Si les résultats de cette étude sont publiés, vous serez remercié de façon anonyme pour votre participation à la recherche.

1.7. Bénéfices et risques

Outre l'indemnité forfaitaire et des résultats incidents possibles vous concernant, votre participation à la recherche n'apportera pas de bénéfice direct pour vous-même.

Les résultats issus de cette recherche sont susceptibles d'apporter un bénéfice collectif et de santé publique. En effet, nous attendons de cette étude des informations importantes : le projet Milieu Intérieur a déjà largement contribué à la compréhension de la variabilité de la réponse immunitaire dans plusieurs pathologies, parmi lesquelles la COVID-19. Ce nouveau volet apportera une nouvelle composante à cette cohorte avec l'étude des effets du vieillissement sur l'immunité.

Les risques que vous encourez sont ceux liés à une prise de sang classique, tels qu'une légère douleur au moment de l'insertion de l'aiguille, un petit hématome au point de prélèvement, ou un malaise bénin. Le prélèvement naso-pharyngé peut provoquer une légère douleur, une envie d'éternuer ou des larmoiements. Les recueils d'urine et de selles ne comportent aucun risque.

1.8. Vos droits

1.8.1. Droit de refus de participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche. Vous pouvez mettre un terme à votre participation à tout moment, sans avoir à vous justifier.

Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à vos relations avec le médecin-investigateur.

En cas de retrait de participation, vous pouvez demander la suppression des échantillons et l'effacement de vos données déjà collectées lorsque ces données ne sont plus nécessaires. Cependant, certaines données préalablement collectées ne pourront pas être effacées si leur suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation de l'objectif de l'étude ou de satisfaire une obligation légale.

Votre accord de participation ne décharge en rien le médecin-investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités.

1.9. Vos données personnelles : informations et droits spécifiques

L'Institut Pasteur est soumis aux réglementations européennes et françaises applicables à la protection de vos données personnelles en sa qualité de responsable du traitement de ces données. Dans le cadre de la recherche qui vous est proposée, un traitement de certaines de vos données personnelles va être mis en œuvre.

Qu'est-ce qu'une donnée à caractère personnel ?

Les données à caractère personnel sont des informations qui vous concernent et qu'il est possible de relier à votre identité, soit immédiatement (par exemple grâce à votre nom, votre adresse), soit en ayant recours à d'autres informations permettant indirectement de vous identifier (c'est le cas par exemple d'un code qui remplace votre identité pour davantage garantir la confidentialité de vos données).

Quels sont les objectifs (finalités) du traitement de vos données ?

Le traitement de vos données permet d'analyser les résultats de la recherche au regard de son objectif détaillé dans le document d'information de l'étude.

Quelles sont les bases légales sur lesquelles se fonde l'Institut Pasteur pour pouvoir traiter vos données ?

Le traitement de vos données est possible dans la mesure où le traitement répond aux exigences suivantes :

- Le traitement des données est nécessaire à l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi l'Institut Pasteur en sa qualité de responsable du traitement (art. 6-e) du RGPD) ;
- Le traitement des données de santé ou des données sensibles au sens du RGPD, est nécessaire à des fins de recherche scientifique (art. 9 j) du RGPD).

Quelles sont les catégories de données à caractère personnel concernées ?

Vos données personnelles nécessaires pour cette recherche scientifique, sont :

- Lieu de naissance
- Votre âge, sexe
- Habitude de vie
- Données concernant votre santé, y compris vos antécédents
- Vos traitements médicaux et votre réaction à ces traitements
- Les résultats des analyses biologiques et/ou génétiques effectuées dans le cadre de cette recherche,
- Vos données d'identification directe pour pouvoir vous contacter pour la prise de rendez-vous, le retour de résultats globaux et/ou individuels, et la communication au cours de la recherche : courriel, numéro de téléphone, adresse postale, coordonnées du médecin référent (ces

informations seront uniquement conservées par Biotrial sauf pour le courriel, également conservé par l'Institut Pasteur pour l'envoi de la Newsletter).

Hormis les résultats des analyses biologiques et génétiques effectuées dans le cadre de cette recherche, les informations décrites ci-dessus vous sont demandées directement. Vous avez le droit de ne pas fournir certaines de ces informations, mais cela pourrait compromettre la réalisation des objectifs de la recherche.

Par ailleurs si vous consentez à participer à la recherche, vous nous transmettez votre nom, prénom et signature pour prouver ce consentement. Ces informations seront conservées de manière sécurisée dans le lieu de recherche.

Votre identité sera remplacée par un numéro de code composé de la façon suivante : MIC000X (MIC0001, MIC0002, MIC0010, MIC0213 par ex) sauf s'il est nécessaire d'avoir accès à votre identité (assurance qualité, gestion des rendez-vous) dans les limites des dispositions du code de la santé publique.

Quelles sont les personnes qui auront accès ou auxquelles seront transmises (destinataires) vos données ?

Vos informations seront transmises dans des conditions adaptées pour préserver leur confidentialité :

- au promoteur de la recherche (Institut Pasteur) ou aux personnes agissant pour son compte (centre où se déroule la recherche et son personnel habilité, laboratoire d'analyse, société de services qui assiste l'Institut Pasteur pour le déroulement de la recherche).
- aux autorités de santé françaises ou étrangères pour satisfaire une obligation administrative,
- à d'autres services scientifiques ou administratifs de l'Institut Pasteur pour la bonne conduite de la recherche,
- et aux partenaires académiques ou industriels en Union européenne et en dehors qui collaborent avec l'Institut Pasteur pour cette recherche.

Vos données à caractère personnel seront-elles transférées en dehors de l'Union européenne ?

Certains des destinataires de vos données pourront être hors Union européenne mais ne sont pas identifiés à cette date (par exemple des entreprises de biotechnologies situées aux Etats-Unis). Dans pareils cas, des mesures de protection appropriées seront prises afin que ce transfert soit conforme à la réglementation applicable. Cela peut être la conclusion d'accords contractuels spécifiques imposant les garanties et mesures complémentaires nécessaires, si le pays destinataire n'offre pas un niveau de protection équivalent à l'Union Européenne. En cas de transfert de vos données hors Union européenne, vous trouverez l'ensemble des informations permettant de garantir la protection de vos données sur le site du projet : <https://www.milieuinterieur.fr> (identité du partenaire, mesures mises en place, etc.).

Combien de temps seront conservées vos données dans le cadre de cette recherche ?

Vos données seront conservées pendant deux (2) ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou en l'absence de publication jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles feront ensuite l'objet d'un archivage pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

Les données pourront-elles être utilisées dans le cadre d'autres programmes de recherche ?

En plus des dispositions spécifiques de l'étude concernant la conservation de vos données (durée et conditions de stockage), vos données peuvent être utiles à de nouvelles recherches menées par l'Institut Pasteur ou par d'autres équipes scientifiques, académiques ou industrielles, françaises ou internationales, dans le domaine de la réponse immunitaire pour répondre à des objectifs généraux de recherche en santé publique et de développement de l'innovation en santé. Vous pourrez être

informé(e) de ces nouvelles recherches utilisant les données de l'étude en consultant le site internet du projet Milieu Intérieur à cette adresse <https://www.milieuinterieur.fr>.

Quels sont vos droits en matière de protection des données ?

Vous pouvez exercer les droits suivants sur les données qui vous concernent :

- Le droit de demander des informations sur le traitement de vos données et en demander copie (droit accès) ;
- Le droit de demander la rectification des données qui vous concernent si celles-ci sont inexactes ou incomplètes ; pendant que nous examinons votre demande, vous avez le droit de limiter le traitement de vos données ;
- Le droit de vous opposer au traitement de vos données à des fins de recherche scientifique, à tout moment et sans avoir à justifier votre décision ;
- Si vous vous opposez au traitement de vos données, vous pouvez demander l'effacement de vos données déjà collectées lorsque ces données ne sont plus nécessaires. Cependant, certaines données préalablement collectées ne pourront pas être effacées si leur suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation de l'objectif de l'étude ou de satisfaire une obligation légale.

En cas d'absence de réponse dans un délai d'un mois ou de contestation de celle-ci, vous disposez du droit de saisir la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), qui est l'autorité de contrôle en France en matière de protection des données : CNIL - 3 place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 Paris cedex 07 - tél. : 01 53 73 22 22 –<http://www.cnil.fr>.

Si vous souhaitez exercer votre droit d'accès sur vos données à caractère personnel, nous vous invitons à adresser votre demande au médecin qui vous suit durant l'étude. Vous pouvez demander à un médecin d'exercer ce droit à votre place.

- Médecin investigateur :
Par téléphone : +33 2 99 59 91 91
Par email : marie-claude.homery@biotrial.fr

Pour exercer les autres droits décrits ci-dessus, vous êtes invités à contacter le médecin investigateur ou le délégué à la protection des données (DPO) dont les coordonnées respectives figurent ci-dessous :

- Médecin investigateur : voir ci-dessus
- Délégué à la protection des données (DPO) :
Par e-mail : dpo@pasteur.fr
Par voie postale : Institut Pasteur – Direction juridique – Délégué à la protection des données - 28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 – France

1.10. Cadre réglementaire

Assurance

L'Institut Pasteur, promoteur de cette recherche, a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, auprès de la société Zurich Insurance PLC (France), dont l'adresse est 112 avenue de Wagram, 75808 PARIS Cedex 17 (contrat n°07401372). Ceci garantit une indemnisation aux personnes ayant subi un préjudice du fait de leur participation à une recherche. Dans ce cadre, l'Institut Pasteur transmettra aux personnes habilitées de son assureur, l'identité du participant concerné et tous les éléments nécessaires à l'évaluation de la demande.

Autorisations réglementaires

Le traitement de vos données personnelles dans le cadre de la recherche est conforme à une méthodologie de référence (MR-001) établie par la CNIL.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes et a été autorisée par l'ANSM.

Nous vous remercions de votre attention et d'envisager de participer à cette recherche.