

NOTE D'INFORMATION

« Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la maladie des petites artères cérébrales occulte »

SHIVA-OMICS

Coordonnateur de la recherche : **Université de Bordeaux**

Investigateur coordonnateur/principal : **Pr Stéphanie DEBETTE (investigatrice coordinatrice du RHU SHIVA)**

Ce document est destiné à assurer l'information des personnes concernées sur les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de l'étude « Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la maladie des petites artères cérébrales occultes (MPAC) » en conformité avec les dispositions de l'article 15 du Règlement général sur la protection des données (RGPD).

Modalités de diffusion :

| SYSTEME | Contenu | Accès à la notice |
|--|---|---|
| Site d'information sur le site de la Recherche Hospitalo-Universitaire SHIVA | Listera tous les projets du RHU SHIVA et publiera la présente notice | https://rhu-shiva.com/fr/ |
| Système d'information dynamique des sites internet des cohortes 3C et MEMENTO | Listera tous les projets qui réutilisent leurs données et échantillons biologiques (dont l'étude « Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC ») qui sera mis à jour régulièrement | Lien vers la présente notice sur - le site internet de la cohorte 3C : https://the-three-city-study-3c.com/ - le site internet de la cohorte MEMENTO : http://www.memento-cohort.org/ |
| Un courrier d'information RGPD sera envoyé par voie postale aux participants 3C et MEMENTO | Signifiera aux participants leurs droits sur l'ensemble des réutilisations et conservation de leurs données/échantillons et renverra au système d'information dynamique des 2 cohortes | Renvoi vers le Système d'information dynamique des sites 3C et MEMENTO |
| Information des associations de patients « AVC tous concernés » et la « Maison du Cerveau », membre du Comité Ethique Consultatif du RHU SHIVA | Informera sur le RHU SHIVA | Renvoi vers le Système d'information dynamique des sites 3C et MEMENTO et sur le site du RHU SHIVA |

Cette note d'information apporte la réponse aux questions suivantes :

| | |
|--|---|
| 1. Quel est le contexte de l'étude ?..... | 4 |
| 2. Quel est l'objet de cette étude ?..... | 4 |
| 3. Dans quel cadre cette étude est-elle conduite ?..... | 4 |
| 4. Qui est concerné par l'« Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC occulte»? | 5 |
| 5. Qui réalise l'« Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC occulte » ?..... | 5 |
| 6. Quelles données me concernant seront utilisées pour l'étude ?..... | 6 |
| 7. Combien de temps mes données seront-elles conservées ? | 6 |
| 8. Qui pourra accéder aux données utilisées pour les besoins de l'étude ? | 6 |
| 9. Les données de l'étude pourront-elles être réutilisées à l'issue de l'étude ?..... | 7 |
| 10. Quels sont les droits des participants aux cohortes MEMENTO et 3C sur les données utilisées dans cette étude ? | 7 |
| 11. Comment contacter les responsables de traitement et les délégués à la protection des données ? | 9 |
| 12. Comment puis-je obtenir plus de renseignements sur l'étude et la réutilisation des données de l'étude ?..... | 9 |

Glossaire

Approches multiomiques : technique d'analyses moléculaires qui permettent d'étudier les protéines, métabolites présentes dans le sang.

Biomarqueur : molécule qui caractérise et permet de déceler la présence d'une maladie.

Cohorte 3C : Cohorte des 3 Cités – Etude du lien entre pathologie vasculaire et démence : suivi d'une cohorte de 10 000 sujets de plus de 65 ans dans trois régions françaises.

Cohorte MEMENTO : Une cohorte de personnes consultant dans les centres de mémoires de ressources et de recherche afin d'améliorer les connaissances sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées.

Donnée : information recueillie dans le cadre de l'étude de recherche.

Formulaire de consentement : document par lequel une personne déclare avoir pris connaissance des modalités de participation à une étude de recherche et donne son accord pour y participer.

Investigateur : médecin qui suit une personne dans le cadre de la recherche. Il peut s'agir de son médecin habituel ou d'un autre médecin impliqué dans la recherche.

Métabolite : petites molécules non synthétisées par le corps issues de phénomènes biochimiques.

micro-ARN (abréviation : miARN) : catégorie de petits acides ribonucléiques (ARN), simple brin, non codants et qui régule l'expression des gènes.

MPAC : maladie des petites artères cérébrales.

Promoteur : responsable légal et financier d'une recherche.

RGPD : Règlement général sur la protection des données.

RHU : Recherche Hospitalo-Universitaire.

Troubles neurocognitifs : c'est un ensemble de symptômes incluant des troubles de la mémoire, de la perception, de l'attention, un ralentissement de la pensée et des difficultés à résoudre des problèmes.

Substance blanche : Tissu nerveux d'aspect blanc, faisant partie du système nerveux central. Elle contient essentiellement les axones - prolongements des cellules nerveuses, très fins et très longs. Elle assure la conduction de l'influx nerveux soit d'un centre nerveux à un autre, soit entre un centre nerveux et un nerf.

1. Quel est le contexte de l'étude ?

La Maladie des Petites Artères Cérébrales (ci-après la « **MPAC** ») est une maladie liée à l'âge qui résulte d'une altération de la structure et/ou de la fonction des petites artères chargées d'irriguer le cerveau. Elle peut être à l'origine de manifestations cliniques diverses telles que des pertes de mémoire, des troubles attentionnels, des troubles de l'humeur, de l'équilibre et de la marche alors que d'autres personnes n'ont aucune conséquence clinique. Parfois elle peut être responsable de la survenue d'accident vasculaires cérébraux (AVC ou attaque cérébrale) ou de troubles neurocognitifs légers ou majeurs. Les lésions cérébrales qui la caractérisent, et qui sont secondaires à l'atteinte de ces petites artères, peuvent être de plusieurs types : on retrouve les hypersignaux de la substance blanche (altération localisée de la substance blanche du cerveau), les lacunes cérébrales (apparition de petites cavités résultant d'une destruction du tissu cérébral), les micro-hémorragies (petits saignements survenant dans le cerveau) ou encore la dilatation des espaces périvasculaires (élargissement des espaces entourant des petits vaisseaux sanguins du cerveau). Les mécanismes moléculaires, à savoir la cascade d'événements et les voies biologiques conduisant à ces lésions sont très largement méconnues. A l'heure actuelle nous ne disposons d'aucun biomarqueur moléculaire de la maladie utilisable en pratique clinique et d'aucune cible médicamenteuse pour empêcher sa progression, en dehors d'une prise en charge des facteurs de risque vasculaires tels que l'hypertension artérielle. Très fréquente dans la population générale âgée, la MPAC est le plus souvent « occulte », c'est-à-dire détectable sur une IRM cérébrale, mais non associée à un AVC. La MPAC occulte est associée à un risque significativement accru de développer un AVC ou des troubles neurocognitifs. Ainsi, une meilleure détection et prise en charge de cette MPAC occulte aurait un impact majeur sur la prévention des AVC, des troubles neurocognitifs et des handicaps qui y sont associés.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement de la MPAC ciblant spécifiquement les mécanismes de la maladie et peu ou pas de recommandations sur la façon de prévenir ou de traiter la MPAC et les troubles cognitifs associés. Dans la plupart des cas, les lésions sont ignorées lors de la prise en charge des patients. Cela constitue une véritable perte de chance pour la prévention des AVC, du déclin cognitif et de la démence.

Il est donc important de découvrir de nouveaux biomarqueurs afin mieux diagnostiquer et prévenir la MPAC et ses complications cliniques.

2. Quel est l'objet de cette étude ?

L'objet de l'étude « Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC occulte » est de découvrir de nouveaux biomarqueurs moléculaires présents dans le sang (protéines, métabolites, micro-ARN) à l'aide d'approches multiomiques de pointe. L'identification de nouveaux biomarqueurs permettrait une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant la MPAC, un diagnostic plus précoce et plus précis, et une prédiction des risques de progression et de complications de la maladie (notamment la survenue d'AVC ou de troubles neurocognitifs majeurs). L'objectif est à terme de développer des stratégies de prévention personnalisées de la MPAC et de ses complications (AVC, démence).

Les résultats de cette étude (et des études ultérieures, voir le point 9 ci-dessous) pourront donner lieu à des innovations brevetées ou protégées par le droit de la propriété intellectuelle, et à des publications scientifiques.

3. Dans quel cadre cette étude est-elle conduite ?

L'étude s'inscrit dans le cadre plus vaste d'un projet de recherche hospitalo-universitaire dénommé «RHU SHIVA » ayant pour objet la prévention des troubles de mémoire légers et majeurs en combattant la MPAC occulte.

Le RHU SHIVA est financé par une aide de l'état gérée par l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir visant à soutenir des projets de recherche innovants et de grande ampleur dans le domaine de la santé. (<https://rhu-shiva.com/fr/>).

L'étude répond ainsi à une mission d'intérêt public dans le domaine de la santé dont sont investis les responsables de traitement mentionnés au point 5 (articles 6-(1)e et 9(2)i du Règlement général sur la protection des données (RGPD).

L'intérêt public de cette étude, sa qualité scientifique et sa pertinence éthique ont été confirmés par le comité scientifique consultatif (externe à l'Université de Bordeaux) constitué d'experts scientifiques internationaux indépendants et par le comité éthique consultatif du RHU SHIVA qui veille et étudie les aspects éthiques du RHU SHIVA.

Enfin, cette première phase du RHU SHIVA s'inscrit dans le cadre de la méthodologie de référence n°004 publiée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004), que l'Université de Bordeaux s'est engagée à respecter en application des dispositions de l'article 73 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

4. Qui est concerné par l'« Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC occulte » ?

L'étude est conduite à partir des données issues de deux cohortes nationales multicentriques portant sur des patients atteints de troubles minimes de la mémoire (la cohorte Memento) ou sur des participants issus de la population générale (cohorte des 3 cités, 3C).

Ces deux cohortes ont en commun l'objectif de rechercher les facteurs de risque de troubles neurocognitifs majeurs dans une population âgée.

Sont donc concernés par l'« Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins présent dans le sang liés à la MPAC occulte » les participants à ces deux cohortes, recrutés respectivement entre 1999 et 2001 (cohorte 3C) et 2011 et 2013 (cohorte Memento).

Pour plus d'informations sur ces cohortes, nous vous invitons à consulter les sites internet suivants :

- le site internet de la cohorte 3C : <https://the-three-city-study-3c.com/>
- le site internet de la cohorte MEMENTO : <http://www.memento-cohort.org/>

5. Qui réalise l'« Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC occulte » ?

L'Université de Bordeaux (UB) est le responsable de traitement de l'étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC occulte (qui s'inscrit dans le cadre du RHU SHIVA dont l'UB est l'établissement coordinateur) et a la charge de conduire les activités de recherche. L'UB décide des finalités et des moyens des activités de traitement de données à caractère personnel mis en œuvre aux fins de l'étude en qualité de responsable de traitement au sens de l'article 4(7) du Règlement général sur la protection des données. La partie de l'étude menée à partir des données issues de la cohorte MEMENTO étant conduite en collaboration avec le CHU de Bordeaux (promoteur de la cohorte MEMENTO), ce dernier a la qualité de responsable de traitement conjoint en ce qui concerne l'information les participants MEMENTO avec les éléments transmis par l'UB et l'envoi des échantillons sanguins aux prestataires et collaborateurs internationaux qui réaliseront les analyses moléculaires. Le promoteur de la cohorte 3C étant l'UB, il n'y a pas de co-responsabilité de traitement sur cette partie de l'étude.

Les coordonnées des responsables de traitement et des délégués à la protection des données figurent au point 0.

6. Quelles données me concernant seront utilisées pour l'étude ?

Les données utilisées dans le cadre de l'étude ne permettent pas l'identification directe des participants. Il s'agit de données ayant fait l'objet d'une pseudonymisation au sens de l'article 4(5) du RGPD, c'est-à-dire que votre nom ou prénom n'apparaissent pas ; ils sont rattachés à un code attribué dans le cadre de cette étude.

Les données nécessaires à l'étude sont les suivantes :

- **Échantillons biologiques (*)** (sang et plasma sanguin) utilisés pour produire les données moléculaires.
- **Données relatives à la santé (*)**: mesures issues des IRM cérébrales, mesures de la pression artérielle, données des facteurs de risque vasculaires (lipidémie, diabète, indice de masse corporelle, tabagisme, consommation alcool, ...)
- **Données moléculaires et marqueurs biologiques (**)**
- **Données d'identification cohorte** : codes propres à l'étude distincts du code participant attribué dans les 2 cohortes
- **Données socio démographiques (*)**: sexe, âge
- **Données génétiques (*)**

() données et échantillons des cohortes MEMENTO et 3C*

*(**) ces données sont les résultats des analyses moléculaires réalisées sur les échantillons biologiques. Ces résultats sont renvoyés à l'Université de Bordeaux sous forme de données pseudonymisées par les structures chargées de les analyser et feront l'objet d'analyses statistiques avec les autres données issues des cohortes MEMENTO et 3C afin d'identifier de potentielles protéines et métabolites sanguins ou des micro-Acides RiboNucléiques (miARN), qui sont associées à la MPAC, ce que l'on appelle des biomarqueurs.*

7. Combien de temps mes données seront-elles conservées ?

À l'issue de la publication des résultats de la recherche ou à la signature du rapport final de la recherche RHU SHIVA, les données seront conservées pour une durée de 2 ans, puis feront l'objet d'un archivage

8. Qui pourra accéder aux données utilisées pour les besoins de l'étude ?

L'accès aux données se fera sur une plate-forme sécurisée hébergée par l'Université de Bordeaux par les professionnels de la recherche du centre Bordeaux Population Health (équipe Vintage/Eleanor) spécialement habilités par l'Université de Bordeaux à accéder aux données et à les traiter aux fins de l'étude.

Les échantillons biologiques seront manipulés par le personnel habilité du Centre de Ressources Biologiques (CRB) de l'Institut Pasteur de Lille et de Bordeaux, et par les transporteurs spécialisés agréés chargés de l'acheminement des échantillons vers les structures/collaborateurs externes qui effectuent les analyses moléculaires.

Certaines de ces structures et collaborateurs sont situés à l'étranger (Université de Mc Gill, Montréal (Québec), CANADA ; METABOLON, Morrisville, ETATS-UNIS ; et l'Institut Royal de Technologie de Stockholm, SUEDE). Les transferts des échantillons (sans aucune donnée personnelle associée) vers ces structures et collaborateurs ont été autorisés par le ministère de la recherche (autorisation export

IE 2021-1235 du 21/09/2021 et IE 2021-1372 en date du 15/11/2021) et sont encadrés par des garanties contractuelles et techniques appropriées, notamment les afin d'assurer la protection des échantillons ainsi transférés. En effet, la protection des données dans les pays destinataires peut être différente ou moins restrictive qu'en France. C'est pourquoi le Promoteur prendra toutes les mesures adéquates (clauses contractuelles types destinées à encadrer le transfert de données à caractère personnel en dehors de l'Union européenne publiées la Commission européenne) pour conserver vos données personnelles confidentielles et la protection de vos données sera équivalente à celle garantie par l'Union Européenne quel que soit le pays où les données seront transmises.

9. Les données de l'étude pourront-elles être réutilisées à l'issue de l'étude ?

Les données de l'étude pourront être réutilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques afin d'améliorer les connaissances sur la MPAC et ses complications, ainsi que, le cas échéant, intégrés dans un entrepôt de données de santé et/ou utilisées dans d'autres recherches dont l'objet ne sera connu qu'ultérieurement et qui pourront être réalisées par des tiers.

Pour connaître les études réalisées à partir de ces données et les traitements de données à caractère personnel associés, nous vous invitons à consulter la page qui y sera dédiée sur le site du RHU SHIVA : <https://rhu-shiva.com/fr/>.

Cette page détaillera l'ensemble des mentions obligatoires prévues par la réglementation, notamment, pour chaque projet concerné, l'identité du responsable de traitement et les finalités poursuivies justifiant la réutilisation de vos données, les moyens d'exercer vos droits. Le site sera mis à jour au commencement de chaque nouvelle recherche. Il n'y aura donc pas d'information individuelle pour chaque projet de recherche réutilisant les données à caractère personnel de l'étude « Étude des biomarqueurs moléculaires sanguins liés à la MPAC occulte ».

10. Quels sont les droits des participants aux cohortes MEMENTO et 3C sur les données utilisées dans cette étude ?

Les participants des cohortes MEMENTO et 3C disposent des droits suivants en ce qui concerne les données à caractère personnel utilisées pour l'étude :

- **Droit d'accès et de rectification** : permet au participant de demander à consulter les données concernant le participant et à en obtenir une copie, et, si vous constatez une erreur de demander la correction des données erronées
- **Droit d'opposition** : permet au participant de demander que les données le concernant ne soient plus utilisées dans le cadre de l'étude. Il permet également de manifester son opposition à l'utilisation des données à des fins de recherches ultérieures.
- **Droit à l'effacement** : permet au participant de demander que les données concernant le participant soient effacées. En revanche, les données recueillies préalablement au retrait ne pourront pas être effacées dans la mesure où leur effacement risquerait de rendre impossible ou de compromettre la réalisation des objectifs de l'étude. Elles continueront à être traitées de façon confidentielle et utilisée de manière pertinente, adéquate et sans excès. L'exercice de ce droit empêche tout traitement ultérieur des données vous concernant et le cas échéant, vous ne pourrez plus poursuivre votre participation à cette recherche.
- **Droit à la limitation** : permet au participant, en parallèle du traitement des autres demandes, de demander à limiter l'utilisation de ses données, ce qui empêche temporairement leur utilisation dans l'étude.

Les participants peuvent également demander à obtenir une copie des clauses contractuelles types mentionnées au point 0.

Pour exercer ces droits, il faut contacter respectivement :

- pour les participants à l'étude 3C : l'investigateur principal (contact-dp-etude3c@u-bordeaux.fr)
- pour les participants à l'étude MEMENTO : le/les investigateur(s) qui vous ont suivi dans le cadre de cette cohorte et qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement, ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix (médecin traitant) à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du Code de la Santé Publique.

Si un participant estime que ses droits concernant le traitement de ses données n'ont pas été respectés, il lui est possible d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés - CNIL (<https://www.cnil.fr/fr/cnil-direct/question/adresser-une-reclamation-plainte-la-cnil-queelles-conditions-et-comment>) ou par voie postale (3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07).

11. Comment contacter les responsables de traitement et les délégués à la protection des données ?

Pour toute question ou demande spécifique concernant la conduite de l'étude ou l'utilisation des données et échantillons, vous pouvez vous adresser respectivement à :

| | Pour les participants à l'étude 3C : | Pour les participants à l'étude MEMENTO : |
|---------------------------------------|---|--|
| ORGANISME | UNIVERSITÉ DE BORDEAUX | Hôpital dans lequel vous avez été suivi dans le cadre de la cohorte |
| Coordonnées de l'investigateur | Pr Christophe Tzourio Centre BPH UMR1219, Université de Bordeaux, 146 rue Léo saignat, 33076 Bordeaux cedex contact-dp-etude3c@u-bordeaux.fr | Coordonnées des investigateurs qui vous ont suivi dans la cohorte MEMENTO (figurant sur le formulaire de consentement signé pour votre participation à la cohorte MEMENTO) |

Nous vous informons par ailleurs, pour toute question autre qu'en rapport avec l'étude, que l'université de Bordeaux et le CHU de Bordeaux ont tous deux désigné un délégué à la protection des données qui peuvent être respectivement contactés aux adresses suivantes :

- M. le délégué à la protection des données de l'université de Bordeaux par e-mail (dpo@u-bordeaux.fr) ou par voie postale (Délégué à la Protection des Données, 35 place Pey Berland, 33000 Bordeaux)
- M. le délégué à la protection des données du CHU de Bordeaux par e-mail (dpo@chu-bordeaux.fr) ou par voie postale (Délégué à la Protection des Données, CHU de Bordeaux, 12 rue Dubernat, 33404 Talence)

12. Comment puis-je obtenir plus de renseignements sur l'étude et la réutilisation des données de l'étude ?

Pour en savoir plus sur l'étude et sur la réutilisation des données de l'étude dans le cadre du RHU SHIVA ou d'autres recherches, vous pouvez :

1/ consulter le site d'information mis en place pour la Recherche Hospitalo-Universitaire SHIVA à l'adresse suivante : <https://rhu-shiva.com/fr/>

2/ contacter le responsable de traitement dont les coordonnées sont précisées au point 0

Vous pourrez aussi retourner des informations sur l'étude sur le répertoire public des projets du Health data Hub : <https://www.health-data-hub.fr/projets> .