

MANIFESTE

pour une recherche sur les échantillons biologiques libérée des freins administratifs

ANNEXE 1 JUSTIFICATION APPROFONDIE DE LA MESURE DE SIMPLIFICATION

QU'EST-CE QUE LA RECHERCHE SUR ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES ?

La recherche en santé implique l'utilisation d'échantillons biologiques afin de mener différents programmes de recherche.

Selon le stade de la recherche, sa méthodologie ou les besoins spécifiques des chercheurs, **plusieurs sources d'échantillons biologiques peuvent être envisagées.**

- Les chercheurs peuvent être amenés à solliciter **des personnes** présentant des caractéristiques cliniques ou biologiques d'intérêt en vue de réaliser des prélèvements d'échantillons biologiques qui seront utilisés pour les besoins de leur recherche. Cette sélection et ce prélèvement spécifique d'échantillons biologiques consistent en une **recherche clinique**. La recherche clinique nécessite de respecter les principes éthiques reconnus internationalement (Déclaration d'Helsinki, etc.) et les réglementations destinées à encadrer la conduite de recherches cliniques (Règlement relatif aux essais cliniques, loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, etc.)
- Les chercheurs peuvent également être amenés à **sélectionner des échantillons biologiques** d'ores et déjà disponibles présentant des caractéristiques cliniques ou biologiques d'intérêt. Ces échantillons sont généralement issus d'activités de soins (diagnostic, résidus opératoires, etc.) ou d'une première recherche (échantillons, organisés ou pas en collection non utilisés lors de la première recherche clinique). Il s'agit donc de résidus biologiques destinés à être détruits. Ces échantillons présentent cependant un intérêt pour des chercheurs, il est donc envisagé de les utiliser à des fins de recherche au lieu de les détruire. Ces recherches menées à partir de résidus biologiques peuvent être qualifiées de **recherches sur échantillons biologiques**.

La recherche clinique et la recherche sur échantillons biologiques se distinguent donc par les modalités d'obtention du matériel biologique nécessaire à la conduite de ces activités scientifiques.

A-T-ON UNE IDÉE DU NOMBRE DE RÉSIDUS BIOLOGIQUES GÉNÉRÉS CHAQUE JOUR PAR LA RÉALISATION D'EXAMENS DE BIOLOGIE MÉDICALE ?

Il ne semble pas exister de statistiques officielles répertoriant le nombre d'échantillons biologiques humains qui sont prélevés chaque année en France à des fins médicales (soin et diagnostic).

Cependant, lorsque l'on se réfère à des données de l'assurance maladie sur l'activité des laboratoires libéraux d'analyses médicales et des laboratoires d'anatomo-cyto-pathologie, le nombre d'actes réalisé en 2022 s'élève à **1 120 086 404** ([Rapport du 21 mars 2024](#)).

Chaque année, ce sont donc, rien que pour la France, plusieurs dizaines, voire centaines de millions d'échantillons biologiques qui sont prélevés dans le cadre des activités de soins. Après analyse, ces échantillons biologiques sont généralement éliminés en tant que déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

QUELS ENJEUX ÉTHIQUES ENTOURENT LES RECHERCHES SUR ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES ?

La différence fondamentale entre la recherche clinique et la recherche sur échantillons biologiques réside dans le fait que cette dernière n'implique aucune intervention sur l'homme.

Aucune intervention physique, aucun acte invasif n'est nécessaire pour conduire une recherche sur échantillons biologiques.

Les actes de prélèvement des échantillons biologiques d'intérêts ont d'ores et déjà eu lieu pour les besoins d'un diagnostic, d'une chirurgie ou d'une recherche clinique.

Au lieu de procéder à la destruction de ces échantillons biologiques, qui constituent des déchets ou résidus biologiques, il est décidé de les utiliser à des fins scientifiques.

Il n'y a donc a proprement parler aucun enjeu de bioéthique découlant d'une intervention sur la personne humaine justifiée par une finalité scientifique et nécessitant d'édicter des mesures destinées à les protéger.

Malgré tout, dans la perspective de cette utilisation secondaire à des fins scientifiques, il est nécessaire de respecter les valeurs fondamentales de l'éthique : la transparence et le consentement.

QUELLE EST LA TRADUCTION JURIDIQUE DE CES EXIGENCES ÉTHIQUES ?

La loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 a défini les conditions permettant d'utiliser secondairement des résidus biologiques à des fins scientifiques.

La législation exige l'information des personnes dont sont issus les échantillons biologiques devenus résidus et le respect de leur éventuelle opposition à cet usage secondaire. En l'absence d'opposition, il est considéré que les personnes concernées consentent tacitement à l'utilisation secondaire de leurs résidus biologiques.

Article L. 1211-2 al. 2 du Code de la santé publique

L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin.

Article L. 1245-2 du Code de la santé publique

Les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, ainsi que le placenta peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée des finalités de cette utilisation.

Dans la perspective de l'utilisation secondaire de ces résidus biologiques à des fins scientifiques, le législateur n'a pas estimé nécessaire de prévoir un contrôle a priori, par une quelconque autorité administrative, des modalités et du contenu de l'information délivrée aux personnes concernées.

Dès 2004, le législateur avait donc décidé de fonder l'utilisation secondaire des échantillons biologiques sur **le principe de responsabilisation** (« accountability »), principe qui constitue aujourd'hui le fondement de nombreuses législations, telles que celle encadrant la protection des données personnelles instaurée par le Règlement général sur la protection des données (RGPD).

LE LÉGISLATEUR A-T-IL PRÉVU UN CONTRÔLE DES RECHERCHES SUR ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES ?

Non. Le législateur n'a pas prévu de contrôle spécifique des projets de recherche impliquant l'utilisation de résidus biologiques.

Il incombe cependant à chaque chercheur de s'assurer que les échantillons qu'il entend utiliser pour les besoins de sa recherche sont « juridiquement disponibles », c'est-à-dire que les obligations relatives au changement de finalités ont bien été respectées.

Sous cette réserve, et celles relatives à l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles des personnes concernées, clarifiées par la loi relative à la bioéthique du 2 août 2021, **les chercheurs sont libres d'initier et de conduire leurs recherches sur échantillons biologiques.**

EXISTE-T-IL MALGRÉ TOUT UN CONTRÔLE DES ACTIVITÉS EN LIEN AVEC CES ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES DESTINÉS À UN USAGE SCIENTIFIQUE ?

Oui. Le législateur a effectivement souhaité confier au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR) le soin de référencer ou autoriser les organismes qui développent des **activités de préparation et de conservation d'échantillons biologiques à des fins scientifiques.**

Ainsi, les organismes qui souhaitent développer ces activités pour leurs propres besoins de recherche doivent se déclarer auprès du MESR (Art. L. 1243-3 du CSP) et ceux qui souhaitent céder les échantillons ainsi préparés et conservés doivent être autorisés par le MESR (Art. L. 1243-4 du CSP).

La procédure de déclaration prévue à l'article L. 1243-3 du CSP s'apparente en réalité à une procédure d'autorisation tacite, car le demandeur doit attendre la fin du délai d'instruction de 2 mois minimum (hors délai de recevabilité) par les services du MESR pour pouvoir initier ces activités. Le MESR peut, à l'issue de l'instruction du dossier de « déclaration », décider de s'opposer à la conduite des activités déclarées. Cela revient à une autorisation administrative tacite.

QUELLES SONT LES LOURDEURS ADMINISTRATIVES DÉNONCÉES PAR LE MANIFESTE QUI ENTRAVENT INUTILEMENT L'ACCÈS AUX RÉSIDUS BIOLOGIQUES ?

Elles tiennent essentiellement aux informations et documents constituant les dossiers de « déclaration » et d'autorisation devant être instruits par le MESR.

Le contenu de ces dossiers a été fixé par des arrêtés pris par le MESR, usant ainsi de son pouvoir réglementaire.

Arrêté du 21 décembre 2018 modifiant l'annexe II de l'arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain (JORF 15 janvier 2019).

Arrêté du 17 avril 2019 modifiant l'annexe 1 de l'arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain (JORF 14 mai 2019).

Malgré la volonté du législateur de n'imposer aucun contrôle administratif lors du changement de finalité de résidus biologiques ou de leur utilisation dans le cadre d'un projet de recherche, l'administration française s'est octroyée ce pouvoir.

CONCRÈTEMENT, QUELS SONT LES ÉLÉMENTS DE CES DOSSIERS QUI POSENT DES DIFFICULTÉS ?

Or, les informations et documents sollicités et analysés par le MESR conduisent à autoriser administrativement les projets de recherche que souhaitent entreprendre les organismes soumis à autorisation et plus généralement à vérifier les modalités de changement de finalité des résidus biologiques.

Déclaration d'activités de préparation et de conservation à des fins scientifiques pour ses propres programmes	Demande d'autorisation d'activités de préparation et de conservation à des fins scientifiques en vue de cessions
Titre du projet ou programme de recherche : Résumé (préciser la justification, le contexte, les objectifs et la méthodologie) :	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Contrôle des projets de recherche sur échantillons </div>
Origine et modalités d'obtention des échantillons: Préciser le contexte dans lequel les échantillons ont été prélevés ou collectés et obtenus : b) Si les échantillons sont conservés à l'issue d'une ou plusieurs recherches impliquant la personne humaine telles que définies à l'article L. 1121-1, joindre copie des avis rendus par les comités de protection des personnes et, le cas échéant, copie des autorisations délivrées en application des mêmes dispositions:	
Information et consentement des donneurs : <i>Décrire la/les procédure(s)</i> Joindre tout document permettant de s'assurer que les personnes dont sont issus les éléments biologiques ont été dûment informées de leur conservation à des fins scientifiques pour l'exercice de l'activité décrite dans le présent dossier, qu'elles y ont consenti ou qu'elles n'y sont pas opposées.	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Contrôle des modalités de changement de finalité </div>

Concrètement, en exigeant la communication de ces éléments, le MESR s'est arrogé le droit de contrôler des activités que le législateur n'avait pas souhaité lui confier. Ce contrôle constitue un frein qui entrave inutilement l'accès aux résidus biologiques, pourtant essentiels aux chercheurs et aux industriels.

Il est important de souligner qu'avant 2019, date de publication des arrêtés ayant modifié la composition de ces dossiers administratifs, ces éléments n'étaient pas exigés.

Les services du MESR se contentaient d'informations sur les procédures, mises en place au sein de l'organisme se déclarant ou sollicitant une autorisation, pour recueillir le consentement ou s'assurer de l'absence d'opposition des donneurs.

4. Consentement des donneurs :

Recueil du consentement (description de la procédure) :
.....

Vérification de l'absence d'opposition (description de la procédure) :
.....

Echantillons anonymisés de façon irréversible (préciser) :
.....

5. Existence de données associées :

Cliniques.
 Anatomopathologiques.
 Biologiques.

6. Programme(s) de recherche :

Description succincte (4 000 caractères maximum) :.....

Si l'activité déclarée n'inclut pas la constitution ou l'utilisation de collections d'échantillons biologiques et porte uniquement sur des échantillons anonymisés de façon irréversible, l'organisme peut indiquer seulement la thématique générale de recherche.

Source : Annexe I de l'arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain

Les problèmes ne se limitent malheureusement pas à l'examen initial du dossier de demande d'autorisation, mais se répètent chaque fois qu'il y a une modification des activités des organismes autorisés.

CELA SIGNIFIE QUE, LORSQU'UN ORGANISME AUTORISÉ VEUT OBTENIR DE NOUVEAUX RÉSIDUS BIOLOGIQUES EN VUE D'UN USAGE SCIENTIFIQUE, IL DOIT REDÉPOSER UN NOUVEAU DOSSIER D'AUTORISATION AUPRÈS DU MESR ?

En effet, lorsqu'un organisme « déclaré » ou autorisé souhaite acquérir une nouvelle nature de résidus biologiques en vue de les préparer et les conserver à des fins scientifiques, le MESR exige les mêmes éléments que ceux figurant dans le dossier initial et se prononcera sur la validité du projet de recherche et les modalités de changement de finalité.

Un nouveau dossier modifiant la déclaration ou la demande d'autorisation initiale doit être créé sur CODECOH dans les cas suivants :

Cas des déclarations :

- changement de nature des échantillons, de leur provenance et de leurs modalités d'obtention
- la constitution de collections
- l'acquisition de collections
- La création de sites

Cas des autorisations :

- le changement de nature des éléments conservés, de leur provenance et de leurs modalités d'obtention
- la constitution de collections
- l'acquisition de collections
- la conservation de collections à l'issue de recherches impliquant la personne humaine
- la création de sites

Source : Annexe I de l'arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain

Il en est de même pour tout nouveau fournisseur d'échantillons qui doit être référencé de façon individuelle contrairement à ce qui était attendu initialement.

Par exemple :

- L'identification des CHU comme fournisseurs en présentant un modèle de contrat n'est plus suffisant, chaque CHU doit être identifié avec le contrat correspondant et tout nouveau contrat doit faire l'objet d'un nouveau dossier CODECOH ;
- L'information de requalification à l'issue des recherches cliniques n'est plus suffisante, il est nécessaire de renseigner, à la fin de chaque essai clinique, le titre de la recherche, la date de fin de l'essai clinique et de joindre l'avis du Comité de protection des personnes, et un nouveau dossier CODECOH doit être envoyé à chaque fin de recherche.

Les organismes concernés passent leur temps à préparer des dossiers inutiles afin de solliciter des autorisations administratives sur ces aspects que le législateur n'a pas souhaités.

EST-CE QUE LES CHERCHEURS RENCONTRENT D'AUTRES DIFFICULTÉS VIS-À-VIS DE CES PROCÉDURES ADMINISTRATIVES ?

Outre cet excès de démarches administratives inutiles, les autres difficultés soulevées par les équipes de recherche et les utilisateurs de résidus biologiques résident dans l'imprévisibilité des exigences de l'administration.

Selon les dossiers, les exigences des agents du MESR peuvent être très fluctuantes (demande de précisions sur le programme de recherche et sollicitation d'informations sur chaque projet de recherche, communication de listes de lignées cellulaires y compris celles transformées en laboratoire, précisions sur les dérivés biologiques, etc.) et dans certaines situations, sans raison objective, la situation peut être totalement bloquée rendant impossible la réalisation de projet de recherche sur échantillons biologiques.

POUVEZ-VOUS CITER DES EXEMPLES DE PROJETS DE RECHERCHE AVORTÉS À CAUSE DE CES CONTRÔLES ADMINISTRATIFS ?

Tout d'abord il faut bien comprendre que la préparation de ces dossiers administratifs, nécessitant la réunion de très nombreuses pièces, est très chronophage.

Ce temps, au lieu d'être consacré à des activités de recherche, l'est à des tâches inutiles, car, comme nous l'avons évoqué précédemment, illégales.

Les chercheurs sont donc accaparés par des tâches stériles et consacrent moins de temps à la recherche.

Ensuite, le traitement de ces demandes, compte tenu de la masse de documentation devant être examinée par les services du MESR, est souvent rallongé, sous couvert de la suspension des délais d'examens en attendant la réception de différents éléments manquant, ne respectant plus les délais légaux.

Les délais de traitement sont donc parfois particulièrement longs et peu compatibles avec certains appels à projets, dont les délais de réponse et de mise en œuvre sont contraints. Ils ne sont pas non plus adaptés à la réalité scientifique et économique de certaines biotechs qui ne peuvent pas attendre des mois avant d'initier leurs recherches à partir de résidus biologiques.

Ce sont donc de nombreux projets qui ne sont pas initiés en France et dont les résultats immédiats ne bénéficieront pas aux patients français.

QUELS SONT LES SOUHAITS EXPRIMÉS PAR LES SIGNATAIRES DE CE MANIFESTE POUR LIBÉRER LA RECHERCHE SUR LES ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES DES FREINS ADMINISTRATIFS ?

L'objectif de ce Manifeste est de faire respecter la volonté du législateur qui n'a pas souhaité soumettre à autorisation administrative l'utilisation secondaire à des fins scientifiques de résidus biologiques.

Les signataires de ce manifeste demandent donc au Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche de respecter la loi et de modifier les dossiers de « déclaration » et d'autorisation d'activités de préparation et de conservation d'échantillons biologiques à des fins scientifiques, dont le contenu a été fixé par arrêté.

Ces dossiers ne doivent plus contenir d'éléments conduisant à contrôler les projets de recherche sur échantillons et les modalités de changement de finalité.

Les signataires du Manifeste demandent donc une simplification de ces dossiers administratifs par la suppression de certaines rubriques et pièces devant être communiquées.

Cela conduira finalement à revenir à la version initiale de la composition de ces dossiers, fixée en 2007, et dont la modification intervenue en 2019 demeure inexplicable.