

La loi de bioéthique du 6 août 2004 et les collections d'échantillons biologiques

30/08/2006

La médecine de notre temps utilise de façon croissante des échantillons biologiques humains. Ces échantillons, de nature très diverse, prélevés sur des personnes de leur vivant ou post mortem, sont utilisés pour des soins, pour des recherches médicales, le cas échéant pour l'enseignement, parfois encore pour la veille sanitaire. Ils sont conservés dans des « banques biologiques » (biothèques, sérothèques, banques de tissus, tumorothèques,...), parfois réunies dans des « plates-formes de ressources biologiques ».

La conservation de ce « matériel biologique », puis son utilisation sont aujourd'hui strictement encadrées, depuis la **loi de bioéthique du 6 août 2004**, par des textes légaux et réglementaires, eux-mêmes fondés en partie sur différentes dispositions du droit communautaire, notamment la directive 2004-23 du 31 mars 2004. Par ailleurs, des recommandations de bonnes pratiques sont progressivement établies en ce domaine.

Ces dispositions concernent en particulier :

- les formalités administratives de d'autorisation et de déclaration,
- l'obtention du consentement des personnes prélevées,
- les conditions de cession des échantillons biologiques.

Le caractère impératif des dispositions qui s'appliquent dans ce domaine doit être souligné. La loi affirme avec force une série de principes. Elle prévoit pour les faire respecter de lourdes sanctions pénales. La plus grande rigueur est donc nécessaire dans la gestion de cette activité.

I. - Les formalités administratives

La conservation d'éléments biologiques humains, lorsqu'elle est effectuée, notamment dans des « banques », à des fins thérapeutiques ou à des fins scientifiques, n'est possible que si sont respectées au préalable certaines formalités administratives obligatoires.

Celles-ci **doivent être effectuées par l'établissement** ou l'organisme, qui assure la conservation des échantillons. Ceci vaut même dans le cas où l'établissement ou l'organisme concerné n'est pas à l'origine directe du recueil des échantillons et qu'il conserve des éléments biologiques qui ont été réunis par un ou plusieurs autres organismes, ou, de leur propre initiative, par un ou plusieurs professionnels ou équipes de professionnels.

La conservation doit, selon sa finalité, être autorisée ou déclarée :

1° Elle doit faire l'objet d'une autorisation lorsque la conservation des éléments biologiques est effectuée à des **fins thérapeutiques** (pour une implantation sur l'homme).

L'autorisation relève alors de l'AFSSAPS, après avis de l'Agence de la biomédecine. Elle est valable pendant 5 ans. Cependant, toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation (art. L. 1243-2, C. santé publ.).

Il est entendu que ces dispositions s'appliquent aussi bien aux organes, tissus et cellules proprement dits qu'à leurs composants et à leurs produits dérivés. En revanche, **elles ne s'appliquent pas aux cellules souches embryonnaires**, qui relèvent d'un régime d'autorisation spécifique pour les recherches qui les utilisent.

2° Elle doit faire l'objet d'une déclaration lorsque la conservation est effectuée à des **fins scientifiques** pour ses propres besoins de recherche, et sans implantation sur l'homme.

- L'organisme qui souhaite assurer la conservation doit soumettre son projet de déclaration à l'**avis préalable d'un comité de protection des personnes** (CPP), qui doit prendre en compte la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement, et la pertinence éthique et scientifique du projet.

Il doit ensuite **déclarer la conservation** auprès du ministre chargé de la recherche et du directeur de l'agence régionale

de l'hospitalisation (si l'organisme est un établissement de santé).

- Une convention peut le cas échéant être passée entre les différents établissements et organismes concernés, s'ils ont concouru à la constitution d'une collection pour préciser les modalités de gestion retenues. Ceci n'est pas contradictoire avec la nécessaire identification d'un « **responsable scientifique** » pour chaque collection ou plus généralement pour une activité de conservation sur un site donné.

- Ces dispositions s'appliquent en particulier aux « **collections d'échantillons biologiques humains** », définies par la loi comme celles qui « résultent de la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements » (art. L. 1243-3, C. santé publ.). Mais l'obligation de déclaration s'impose tout autant, le cas échéant, aux activités de conservation qui ne donneraient pas lieu à la constitution d'une collection ainsi définie, et qui porteraient par exemple sur un nombre réduit d'éléments biologiques ou sur une détention très limitée dans le temps.

- La déclaration une fois effectuée, si l'utilisation des échantillons est envisagée dans une finalité de recherche substantiellement distincte de celle pour laquelle le consentement des personnes prélevées a été obtenu (notion de « **changement substantiel de finalité** »), la collection devra faire l'objet à ce titre d'un nouvel avis d'un comité de protection des personnes (art. L. 1123-7, C. santé publ.).

- La conservation d'éléments biologiques à des fins scientifiques **peut concerner des échantillons, voire des organes prélevés et conservés initialement à des fins thérapeutiques** : organes ou résidus d'organes, par exemple, n'ayant pas fait l'objet d'une transplantation initialement envisagée, etc. La déclaration est alors de même nécessaire ;

- Ces dispositions s'appliquent aux collections constituées à partir d'éléments de corps humain issus de patients vivants aussi bien que de patients décédés : elles concernent donc le cas échéant les échantillons conservés dans le cadre **d'autopsies** ;

- La déclaration des activités de conservation qui étaient déjà existantes au 6 août 2004 **devront être déclarées** au ministre de la recherche dans un délai de deux ans à compter de la date de la publication de la loi, soit **avant le 8 août 2006** (art. 36-I de la **loi du 6 août 2004**).

3° Elle doit faire l'objet d'une autorisation lorsque la conservation des éléments biologiques est effectuée à des **fins scientifiques** en vue de leur **cession** à un organisme tiers.

Il en sera ainsi notamment d'un établissement de santé collectant des échantillons pour des recherches menées par un ou plusieurs autres établissements de santé, ou par des organismes de recherche ou des sociétés commerciales, ou encore d'une association de malades organisant cette collecte auprès des malades ou familles concernées en vue de confier les échantillons à un établissement de santé, à une entreprise poursuivant des activités de recherche, etc.

L'autorisation, obligatoire, est délivrée par le ministre chargé de la recherche, après avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé.

Lorsque l'organisme est un établissement de santé, l'autorisation est délivrée de manière conjointe par le ministre chargé de la recherche et par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent.

Même si la loi ne le prévoit pas, il est de bon usage que les cessions d'échantillons biologiques soient par ailleurs formalisées dans un accord de transfert (« MTA »). Un modèle type a été établi par cet effet par la DAJDP en lien avec la DRCD.

Lorsque la conservation est effectuée dans le cadre d'une recherche biomédicale.

Le protocole d'une recherche biomédicale sur l'être humain peut prévoir la conservation d'éléments biologiques humains. Cette situation est distincte du cas précédent dans lequel le recueil d'échantillons est effectué, dans la perspective de constitution d'une collection d'échantillons, hors le contexte d'un essai clinique, à partir de prélèvements effectués pour le diagnostic et les soins.

Lorsque les prélèvements sont effectués dans le cadre d'un essai clinique, les dispositions légales relatives à la recherche

biomédicale s'imposent et elles seules. Il n'existe pas alors d'obligation spécifique de déclaration pour la conservation des éléments biologiques, du moins tant que cette dernière reste circonscrite aux besoins de l'essai clinique concerné.

Le protocole de la recherche soumis au CPP doit mentionner, s'il y a lieu, la conservation des éléments ou produits du corps humain et les modalités de consentement des patients.

A l'issue de la recherche menée sur l'être humain, les échantillons seront le cas échéant détruits. Si ce n'est pas le cas et que leur conservation est décidée pour une autre utilisation, celle-ci doit donner lieu à déclaration ou à autorisation, selon les règles ordinaires.

II. - Le consentement du patient

Un point essentiel est que le patient doit avoir consenti au prélèvement, à la collecte et à l'utilisation des échantillons biologiques

La loi a établi **deux principes essentiels** :

- il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de **nécessité médicale** pour la personne ou, à **titre exceptionnel, dans l'intérêt thérapeutique d'autrui** (art. 16-3, C. civil) ;
- un prélèvement d'éléments du corps humain ou la collecte de produits humains sur une personne **ne peut être pratiqué sans le consentement préalable** de celle-ci et ce consentement peut être révoqué à tout moment (art. L. 1211-2, C. santé publ.).

En principe, le consentement doit être écrit. C'est notamment le cas :

1° lorsqu'un prélèvement ou une collecte est effectué spécifiquement sur un « donneur » vivant (art. L. 1241-1, C. santé publ.), pour usage « direct », c'est-à-dire en dehors de soins ou d'un essai clinique, en vue de sa conservation dans une collection (constitution « directe » d'une banque d'échantillons à partir de biopsies de peau ou de prélèvements sanguins par exemple) ;

2° pour des prélèvements de tissus ou de cellules ou la collecte de produits du corps humain effectués :
- en vue de la réalisation ou du contrôle de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro,
- en vue du contrôle de qualité d'analyses de biologie médicale,
- dans le cadre d'expertises et de contrôles techniques réalisés par l'AFSSAPS sur les tissus, cellules et produits du corps humain ;

3° lorsqu'un prélèvement est prévu dans un protocole de recherche biomédicale auquel se prête une personne (et qui donne lieu à un consentement signé) ;

4° pour les prélèvements effectués pour des recherches en génétique et plus particulièrement, chaque fois que sont concernés des tissus et cellules germinales ;

5° lorsque le patient souhaite exprimer de son vivant son accord à des prélèvements qui seront effectués après sa mort et à leur conservation.

Dans tous les cas, ce consentement doit faire suite à une information précise de la personne sur les finalités du prélèvement. Il est recommandé de toujours accompagner la réalisation du prélèvement de la remise à la personne d'un document explicatif d'information.

La loi prévoit une exception légale au principe du consentement écrit : lorsque le prélèvement réalisé pour le soin est « re-qualifié » pour la recherche, une absence d'opposition du patient dûment suffit.

La **loi du 6 août 2004** a souhaité ainsi faciliter le recueil du consentement dans le cas de recherches sur des échantillons prélevés à l'occasion de soins.

Elle prévoit de façon générale que lorsque des éléments biologiques humains ont été prélevés ou collectés **pour une**

finalité donnée (pour laquelle le consentement du patient a été recueilli dans les formes requises, de façon orale ou écrite), **leur conservation et leur réutilisation** à une autre fin médicale ou scientifique est possible si les **deux conditions** suivantes sont simultanément réunies :

- **le patient doit avoir été dûment informé au préalable de cette utilisation ;**
- **le patient ne doit pas avoir exprimé son opposition à cette utilisation** (art. L. 1211-2, C. santé publ.).

L'absence d'opposition ne vaut que si le patient est bien informé de la finalité de la conservation et de l'utilisation des éléments biologiques prélevés.

L'information délivrée au patient doit être suffisamment précise pour qu'il puisse s'opposer à certaines recherches en raison de leur finalité. L'absence d'opposition à des recherches devant être effectuées dans un champ donné de la recherche (par ex., la cancérologie) ne signifie pas un accord général étendu à des recherches dans d'autres champs.

Lorsque les recherches envisagées relèvent d'un champ distinct de celui qui avait été initialement prévu et annoncé à la personne :

- **en principe**, aucune conservation, aucune utilisation dans ce nouveau champ de recherche ne peuvent être effectuées sans avoir recueilli une nouvelle non-opposition du patient à nouveau dûment informé,
- **il peut cependant en être autrement** si un comité de protection des personnes (CPP) **juge que cette nouvelle information du patient n'est pas nécessaire.**

Attention : ne sont concernés ici que les éléments biologiques prélevés pour les soins et « re-qualifiés » pour la recherche. Un prélèvement supplémentaire, effectué au moment des soins mais non justifié par ceux-ci, doit s'il est conservé être considéré comme un prélèvement « direct » et requiert le consentement écrit du patient.

L'ensemble de ces dispositions est précisé dans un projet de vademecum de la DAJDP, qui sera finalisé dès la publication prochaine d'un décret d'application de la loi du 6 août 2004 en ce qu'elle concerne les collections. Ce texte est disponible auprès de la DAJDP (veronique.crispin@sap.aphp.fr).