

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 29 janvier 2019, a adopté le texte de ce rapport par 59 voix pour, 2 voix contre et 14 abstentions.

Pérenniser les centres de ressources biologiques : un enjeu majeur pour la recherche biomédicale

Sustainability of biological resource centers: a major challenge for biomedical research

MOTS CLÉS : CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES, BIOBANQUES, RECHERCHE BIOMÉDICALE, PRODUITS BIOPHARMACEUTIQUES/RESSOURCES ET DISTRIBUTION. CONSERVATION BIOLOGIQUE.

KEY WORDS: BIOLOGICAL RESOURCES CENTERS, BIOBANKS, BIOMEDICAL RESEARCH, BIOLOGICAL PRODUCTS/SUPPLY AND DISTRIBUTION. BIOLOGICAL PRESERVATION

BRUNO CLEMENT, CHARLES DUYCKAERTS, JEAN-JACQUES HAUW et RAYMOND ARDAILLOU
(rapporteurs)*, au nom de la Commission I (Biologie-génétique-technologie biomédicales)*1*

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le sujet abordé.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** Membres titulaires : Raymond Ardaillou, Bernard Bioulac, Francis Galibert, Jean-Jacques Hauw, Patrick Netter ;
Membres correspondants : Alexis Brice, Bruno Clément, Marc Delpech, Yves Deugnier, Charles Duyckaerts

RÉSUMÉ

Les Centres de Ressources Biologiques (CRB ou biobanques) collectent, conservent, transforment et distribuent des produits biologiques humains aux fins de recherche. Les CRB sont des structures essentielles au progrès des sciences de la vie et de la médecine, en particulier avec le développement de la biologie à grande échelle, des technologies à haut débit et de la génomique. L'Académie nationale de médecine recommande de créer un Comité national de pilotage des CRB, dont les missions seront : de définir une stratégie nationale pour les CRB, en concertation avec les établissements de soins ; d'établir un dispositif d'évaluation des CRB ; de proposer un mode de financement unique basé sur l'évaluation de l'activité et de la participation du CRB à la recherche ; et de faire des propositions en matière législative et réglementaire pour l'utilisation des ressources biologiques humaines à des fins de recherche.

SUMMARY

Biological Resource Centers (BRC or biobanks) collect, preserve, transform and distribute human biological products for research purposes. BRC are essential infrastructures for the advancement of life sciences and medicine, particularly with the development of large-scale biology, high-throughput technologies and genomics. The French Academy of Medicine recommends to establish a National Steering Committee for BRCs, whose missions include: to define a national strategy for BRC, in cooperation with health care organizations; to create a CRB evaluation mechanism; to propose a unique mode of financing, based on the evaluation of the activity and the participation of the BRC in research; and to propose legislative and regulatory changes for the use of human biological resources in research.

L'accès à des échantillons biologiques humains annotés de qualité est indispensable à la recherche biomédicale, visant en particulier au développement de stratégies thérapeutiques nouvelles et à la découverte de marqueurs diagnostiques et pronostiques. A partir d'un échantillon biologique unique, il est possible aujourd'hui de produire un grand nombre de données par séquençage du génome (génomique), analyse globale des produits d'expression des gènes (transcriptomique, protéomique, métabolomique) et imagerie (microscopie photonique, électronique et imagerie moléculaire). Ces nouvelles capacités techniques permettent de progresser dans la compréhension et la définition des maladies, et de développer des traitements adaptés. Cependant, la fiabilité des données massives ainsi générées dépend en premier lieu de la qualité du matériel biologique analysé ainsi que des informations qui lui sont associées. Les conditions de collecte, de transformation, de stockage et d'accès aux échantillons biologiques sont donc un enjeu majeur pour le développement des sciences médicales, avec d'importantes retombées économiques potentielles. Elles soulèvent également des questions éthiques spécifiques.

C'est dans ce contexte qu'ont été créés des *Centres de Ressources Biologiques* (CRB, biobanques et tumorothèques) qui rassemblent les échantillons biologiques d'origine humaine, les stockent et les mettent à la disposition de projets scientifiques, dans un cadre législatif et réglementaire précis et en s'appuyant sur un ensemble de recommandations et de normes techniques.¹⁻⁴ L'Académie nationale de médecine avait été appelée par deux fois à donner un avis et formuler des recommandations sur l'organisation des CRB⁵ et sur la législation encadrant leur activité.⁶ Dans le cadre du suivi de ces recommandations, l'Académie nationale de médecine a souhaité évaluer l'efficacité du dispositif des CRB constitué au cours des 15 dernières années. Le présent rapport a été rédigé après consultation d'experts dont la liste est donnée en annexe. Après un bref rappel sur l'état actuel des CRB, nous considérerons les trois domaines - réglementaire, structurel et financier- qui mettent en difficulté la pérennité des CRB et nous concluons par une série de recommandations.

ETAT DES LIEUX

La France a été pionnière pour la reconnaissance et la structuration des CRB par les organismes de recherche et les hôpitaux, en formulant des recommandations puis des normes concernant les CRB (NF S96-900 et ISO-20387). Ce travail technique et organisationnel a été accompagné par la mise en place d'un cadre législatif et réglementaire spécifique qui s'appuie sur les principes généraux de la bioéthique[∞].

Cinquante-quatre des 91 CRB recensés dans les divers établissements de santé et de recherche, sont aujourd'hui certifiés. Les CRB collectent des échantillons biologiques issus des activités de soin (sang et fragments de tissus prélevés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, puis requalifiés vers la recherche et éventuellement transformés), d'essais cliniques ou d'examens post-mortem. Ils proviennent de personnes malades ou, plus rarement de volontaires sains. Les formats de CRB sont variés en ce qui concerne leur gouvernance, leur périmètre d'intervention, les volumes d'échantillons collectés et les institutions de tutelle. Certains centres sont multithématiques ; ils rassemblent par exemple la totalité des collections biologiques d'un site hospitalo-universitaire. D'autres sont spécialisés dans une pathologie ou encore un type particulier de collection (tissus post-mortem, cellules, ADN, fèces, produits dérivés du sang etc.). La quasi-totalité des CRB conservent des spécimens congelés (-20°C, -80°C, azote liquide) pour garantir une analyse biochimique ou génomique optimale, l'inclusion des échantillons en paraffine étant réservé à l'examen ou au contrôle morphologique, dans l'attente d'évolutions technologiques (autres procédés de conservation et de techniques pré-analytiques).

Quinze réseaux thématiques de CRB, dont 9 de pathologies cancéreuses reconnus par l'*Institut National du Cancer* (INCa) se sont constitués pour harmoniser les documents d'information et de consentement, coordonner les procédures de prélèvement et de recueil des données biocliniques associées aux échantillons biologiques, ouvrir un portail web unique et proposer des tarifications standardisées. Ces réseaux rassemblent des CRB de sites hospitalo-universitaires spécialisés dans une ou plusieurs pathologies spécifiques. Cette organisation permet de rendre accessible un nombre important d'échantillons biologiques, de réduire les biais de recrutements mono-centriques et de rassembler des groupes d'experts impliqués dans le choix des projets scientifiques et les orientations stratégiques des réseaux. Des échantillons biologiques sont également collectés lors du suivi de cohortes nationales, notamment dans le cadre des maladies rares (*RADICO*), du cancer du sein (*CANTO*), de la sclérose en plaque (*OFSEP*), de transplantations pulmonaires (*COLT*), ainsi qu'en population générale : *E4N* (femmes), *ELFE* (enfants) et *CONSTANCES* qui rassemble 200 000 participants des Centres d'examen de santé.

Une infrastructure nationale, *BIOBANQUES* a été créée dans le cadre des *Programmes d'Investissements d'Avenir* (PIA) pour accompagner les démarches d'assurance-qualité et de certification des CRB, soutenir les innovations technologiques et méthodologiques, apporter une expertise sur les aspects éthiques et réglementaires, et participer aux groupes de travail internationaux. L'infrastructure a accompagné 27 consortiums de recherche, 9 projets européens et 53 projets de R&D industriels ; elle a répondu à plus de 450 requêtes provenant de laboratoires de recherche. Elle a été membre fondateur de l'infrastructure européenne *Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure* (BBMRI) qui coordonne l'ensemble des nœuds nationaux de réseaux de CRB.

[∞] Code la Santé Publique : Articles L1110-1 et suivant ; Articles L1211-1 et suivant ; Articles L1243-3 et L1243-4
Rial-Sebbag E. and Pigeon A. Regulation of Biobanks in France. *J Law Med Ethics*. 2015, 43:754-765.

LES FRAGILITES DU RESEAU NATIONAL DES CRB

→ UN CADRE REGLEMENTAIRE INADAPTE AUX MISSIONS DES CRB

Le *Code de la Santé Publique* encadre l'activité de collecte et d'utilisation aux fins de recherche des échantillons biologiques qui sont recueillis chez des malades ou des volontaires sains, dans le cadre des activités de soins, d'essais cliniques, de dons pour la recherche ou à l'occasion d'examen post-mortem, dans le respect des principes éthiques et juridiques de confidentialité, de dignité et d'autonomie de la personne humaine. Cependant, si ce cadre convient aux projets de recherche ciblés et bornés dans la durée, il est inadapté aux objectifs des CRB. Ceux-ci ont en effet pour but d'optimiser l'utilisation d'échantillons biologiques précieux, ce qui implique une conservation de longue durée, par exemple pour les études longitudinales ou pour permettre l'utilisation secondaire, parfois multiple, aux fins d'autres projets de recherche que celui qui a motivé la création de la collection. Cette mission requiert de maintenir un contact entre le CRB et la personne malade, dans le but de lui fournir toute l'information nécessaire et d'obtenir son consentement pour des projets souvent éloignés dans le temps.⁷ De même une recherche utilisant des échantillons biologiques issus du soin, ou encore ceux prélevés post-mortem peut être empêchée faute de consentement initial. Elle nécessite en tout état de cause une procédure de requalification qui fait intervenir un *Comité de Protection des Personnes* (CPP).

Ce cadre réglementaire est peu réaliste dans son application, voire inadapté pour l'activité de conservation dans la durée. La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite *loi Jardé*) qui précise les conditions de la recherche, n'a pas répondu aux attentes des CRB : les recherches non-interventionnelles rétrospectives, la collecte au fil de l'eau et le stockage indéfini d'échantillons biologiques, et leur réutilisation à d'autres fins scientifiques que l'objectif initial restent en pratique difficiles à mettre en œuvre dans le cadre législatif actuel. Il en va de même concernant les procédures d'information continues devant permettre aux donneurs de garantir leur droit de retrait ou leur droit de demander la destruction de leur échantillon. Ces modalités ne sont pas spécifiquement visées par le cadre juridique actuel.

L'*Association Médicale Mondiale* (AMM) a adopté en 2016 une déclaration (dite *Déclaration de Taipei*)⁸ qui propose dans son Article 12 une liste d'éléments d'information à destination d'une personne qui consent à rendre disponible les échantillons biologiques pour le stockage d'une durée indéfinie dans un CRB avec l'objectif d'utilisations multiples.^Y Dans le même temps, le *Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales* (CIOMS, établi par l'OMS et l'UNESCO) a publié des lignes directrices soulignant la valeur sociale des échantillons biologiques et des données biocliniques associées qui sont indispensables au développement de la recherche biomédicale pour l'amélioration de la santé publique (ligne directrice n°11).⁹ Le CIOMS propose un mode d'information pour recueillir un consentement spécifique ou général en vue du stockage et de l'utilisation des échantillons biologiques qui conforte la déclaration de l'AMM. De plus, il insiste sur l'exigence de bonne gouvernance des CRB qui doit gérer

^Y Art.12 : "Si les données ou le matériel biologique sont collectés et stockés dans une base de données de santé ou une biobanque pour des utilisations multiples et indéfinies, le consentement est valable uniquement si les personnes concernées ont été informées de manière adéquate sur : l'objet de la base de données de santé ou de la biobanque ; les risques et contraintes associés à la collecte, au stockage et à l'utilisation des données et du matériel; la nature des données ou du matériel à collecter ; les procédures de retour des résultats y compris des découvertes fortuites ; les règles d'accès à la base de données de santé ou à la biobanque ; la manière dont la vie privée est protégée; les dispositifs de gouvernance tels que stipulés dans le paragraphe 22 ; le fait que dans les cas où les données et le matériel sont rendus non identifiables, la personne n'est plus en mesure de savoir ce qui est fait de ses données/matériel et ne peut plus retirer son consentement ; leurs droits fondamentaux et les mesures de sauvegarde énoncées dans cette Déclaration; et le cas échéant, l'utilisation commerciale et le partage des bénéfices, la propriété intellectuelle et le transfert de données ou de matériel à d'autres institutions ou à des pays tiers."

l'information aux participants à la recherche et permettre un accès pérenne aux échantillons biologiques pour les recherches futures, dans le respect de l'éthique.

L'adaptation du cadre réglementaire français et européen à la réalité de la recherche doit être accompagnée d'une politique forte de communication en direction des malades et du grand public. Des progrès ont été réalisés pour informer les personnes malades de l'importance de leur participation à la recherche. De nombreux établissements hospitaliers ont inscrit dans leur livret d'accueil des informations spécifiques sur la possibilité de consentir au don d'échantillons biologiques pour la recherche et sur les missions et le cadre réglementaire des CRB. Cependant, il manque une stratégie nationale à cette mission pédagogique.

La cohorte *CONSTANCES*, qui collecte et conserve des échantillons biologiques issus de la population générale, entretient une relation continue avec les participants à la cohorte : information et consentement qui précèdent le recrutement, réunion annuelle des participants, rencontre avec les chercheurs, journal d'information, site web, comité scientifique international indépendant... Un mode de fonctionnement comparable est trouvé dans beaucoup d'associations de malades. Il contribue à établir et à entretenir la relation de confiance entre malades, médecins et chercheurs. Le rôle de ces associations dans l'acceptation sociale de la recherche et la diffusion des progrès médicaux obtenus grâce à l'accès aux échantillons biologiques est indispensable au développement des CRB. Deux exemples illustrent ce rôle : un groupement d'associations de malades a financé et mis sur pied une banque nationale de cerveaux dont le but est d'étudier post mortem l'encéphale de malades atteints de maladies neurodégénératives (Neuro-CEB) ; l'association *Vaincre la Mucoviscidose* soutient une collection d'échantillons biologiques rares issus de malades transplantés des poumons (COLT). Malgré ces efforts pédagogiques réalisés par les hôpitaux, les coordinateurs de cohorte, l'infrastructure BIOBANQUES ou les associations de malades, la population ne dispose que de peu d'informations relatives à l'importance des échantillons biologiques pour les progrès de la recherche médicale.

→ UN DISPOSITIF D'ENVERGURE A LA GOUVERNANCE MORCELEE

La grande majorité des CRB sont localisés dans les établissements de soins, CHU et *Centres de lutte contre le cancer* (CLCC). Des 91 CRB existant sur le territoire national, la *Direction Générale de l'Offre des Soins* (DGOS) en identifie 54 qui ont une activité évaluable et qui sont pour la plupart certifiés NF S96-900.[#] Le nombre élevé des CRB s'explique par l'histoire individuelle des chercheurs-collecteurs d'échantillons biologiques, l'organisation territoriale des établissements de soins ou encore la stratégie nationale de recherche. D'autres pays de l'OCDE ont mis en place une labellisation beaucoup plus sélective, ou encore des réseaux de collecte adossés à quelques CRB disposant de moyens concentrés.

Les CRB ne sont pas des organismes indépendants, à l'exception de quelques rares entités dotées de personnalité morale (association, fondation, groupement d'intérêt public, groupement d'intérêt économique). Ils sont communément rattachés à des Pôles hospitaliers d'activité, plus rarement à des Centres d'investigations cliniques ou à des Unités de recherche. Ils disposent le plus souvent de ressources humaines et de locaux, parfois partagés avec d'autres services. Certains CRB sont très structurés et disposent d'un organigramme et d'organes de gouvernance bien définis : Comité de direction, Conseil scientifique, Comité de pilotage etc. Dans une logique de circuit de collecte, mais aussi pour contrôler leur financement, les CRB sont le plus souvent

[#] Dont 29 CHU, 3 CH, 14 CLCC, 4 établissements privés non lucratifs, et 4 autres établissements

devenus des unités fonctionnelles de services (biologie, anatomie et cytologie pathologiques) intégrés à la structure hospitalière, avec les mêmes règles et contraintes de fonctionnement. A l'extrême, certains hôpitaux font des CRB des centres techniques d'entrepôt d'échantillons biologiques pour l'ensemble de l'activité du site, soins y compris. Cette évolution dans l'organisation des CRB s'explique par la nécessité d'optimiser les financements, de mutualiser les moyens et de réduire les coûts. Mais elle écarte *de facto* les acteurs impliqués dans l'annotation, l'exploitation et la valorisation des échantillons biologiques, notamment les universités et les *Etablissements publics à caractère scientifique et technologique* (EPST).

Des collections d'échantillons biologiques existent dans des unités de recherches ou dans d'autres entités académiques mais elles ne répondent pas toujours à la définition des CRB. Leur périmètre est parfois réduit à la collecte ciblée d'échantillons biologiques spécifiques, la gouvernance ne repose pas sur un organigramme précis et les règles de fonctionnement et d'accès aux échantillons ne sont pas toujours clairement établis. Enfin, certains établissements privés détiennent des collections d'échantillons biologiques, mais ils se heurtent aux principes éthiques de non-patrimonialité et de libre accès, et au modèle économique des CRB.

Le morcellement dans la gouvernance des CRB présente des risques dont les effets sont aujourd'hui perceptibles :

- (i) En l'absence de stratégie scientifique, certains CRB sont mal gérés. Leur stock augmente sans limite du fait d'entrées non contrôlées et de sorties faibles ou absentes : l'importance des entrées peut être la conséquence d'une collecte non sélective d'échantillons biologiques ; la rareté des sorties est due au défaut de mises à disposition et d'élimination des échantillons de mauvaise qualité. De trop nombreux échantillons sont ainsi accumulés dans l'attente de demandes hypothétiques de chercheurs, avec l'espoir infondé de les valoriser. La cession à des officines privées sans réel projet de recherche peut être la conséquence de cette absence de politique scientifique. L'accumulation indiscriminée conduit à un apparent excès de l'offre : il s'agit en réalité d'une offre de piètre qualité, à l'origine de résultats douteux. Cette dérive est amplifiée par la diminution des besoins des chercheurs du fait de la sensibilité accrue des techniques. L'échantillon acquis au CRB pour un projet spécifique peut être utilisé pour plusieurs autres et de véritables sous-banques sont ainsi créées dans les laboratoires, à partir des spécimens fournis par les CRB ou de leurs produits dérivés (ADN, ARN, cellules...).
- (ii) Si des progrès importants ont été réalisés pour la mise en place de circuit de collecte, de stockage et de distribution des échantillons biologiques selon des procédures standardisées,¹⁰ l'accès aux données épidémiologiques, biocliniques et génomiques demeure mal aisé. Dans la plupart des sites, ces données sont ressaisies manuellement dans les bases de données propres au CRB, ce qui induit des surcoûts et des risques d'erreur importants. A l'exception de quelques expériences encore trop localisées,¹¹ la France accuse un retard considérable comparé à d'autres pays développés de l'OCDE pour le transfert aux CRB des données associées aux échantillons biologiques.
- (iii) Le clivage entre les activités propres à la recherche et les activités de soins est contraire à l'évolution de la recherche biomédicale et de la pratique médicale, en particulier pour certaines disciplines comme l'anatomie pathologique, la biologie ou la génétique. Le délai entre la découverte de nouveaux marqueurs, leur application en clinique et leur intégration dans les critères internationaux de consensus est si rapide aujourd'hui qu'il est de plus en plus difficile de tracer une frontière entre la bonne pratique clinique et la recherche. Un exemple est fourni par la génomique à haut débit où l'information diagnostique sera de plus en plus obtenue en associant les résultats de la recherche réalisée sur l'échantillon

biologique et sur les données massives qui en seront extraites. Cela a pour conséquence la nécessité de garantir une continuité dans l'assurance-qualité des échantillons biologiques.[Ⓟ]

- (iv) Malgré les efforts déployés par plusieurs organisations telles que l'Infrastructure nationale *BIOBANQUES*, le *Comité National de Coordination de la Recherche des Etablissements Publics de Santé* (CNCR), ou encore la *Conférence des Directeurs Généraux* de CHU, force est de constater l'absence de pilotage du réseau national des CRB. Dans la pratique, les établissements mettent en route des stratégies individuelles de développement, parfois concurrentielles à la notable exception des réseaux thématiques de CRB. Le partenariat avec les universités et les EPST est insuffisant, parfois conflictuel. L'absence de coordination a pour corollaire l'absence de mutualisation des moyens.

→ UN MODELE ECONOMIQUE INSTABLE QUI FRAGILISE LES CRB

Les CRB sont des infrastructures de recherche qui rassemblent des équipements spécialisés nécessaires au stockage, à la transformation des échantillons biologiques et à leur mise à disposition, et qui fonctionnent avec des personnels dédiés. Les coûts sont élevés, environ 500 000€ à 1 M€ par an pour un CRB pluri-thématique de CHU, avec prédominance des dépenses de personnels.^{♦2,12,13} De plus, le maintien de collections biologiques pour des durées indéterminées entraîne des surcoûts de fonctionnement et d'amortissement qui sont le plus souvent sous-évalués.

La plupart des études réalisées dans différents pays de l'OCDE ont souligné la difficulté d'établir un modèle économique assurant la continuité des CRB. Il n'existe aucun exemple de CRB ayant atteint un réel équilibre budgétaire par la seule cession ou valorisation des échantillons biologiques. Des actions de soutien à la création de CRB ont été lancées : outre celles entreprises en France^f on peut citer comme exemple les investissements massifs réalisés par les Etats-Unis d'Amérique dans le cadre du programme *All of Us*.[‡] Ces actions, quoique très significatives ne répondent pas au besoin d'établir un modèle économique pérenne pour les CRB.

Le mode de comptabilité et de financement propre aux établissements publics de soin est appliqué aux CRB. Les directions hospitalières encouragent donc les CRB à augmenter leur volume d'activité. En effet, grâce aux recettes des *Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation* (MERRI) les établissements bénéficient d'un financement spécifique pour les CRB reconnus par la DGOS. Ce financement est réparti en dotation *socle* et en dotation

[Ⓟ] Le règlement (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro renforce les exigences en matière de certification des biomarqueurs (entré en vigueur le 26 mai 2017, il sera d'application obligatoire à compter du 26 mai 2022). Le règlement définit les requis nécessaires pour garantir la qualité de l'échantillon biologique, indispensable au développement des biomarqueurs et à la robustesse des analyses dans le cadre du diagnostic.

[♦] En 2017, les dépenses annuelles se répartissaient en : personnels, 65,7% et 70,3% ; fonctionnement, 21,5% et 20,3% ; amortissements, 12,7% et 9,3%, respectivement pour le CRB de Rennes et la Biobanque de Nice.

^f Au cours de la dernière décennie les CRB ont été financés à hauteur d'environ 190 M€, répartis en : Ministère chargé de la recherche : 7 M€, y compris IBiSA et normalisation ; PIA : 13 M€ ; INCa : 14,5 M€ ; Ministère chargé de la santé (dotations MERRI) : 5,2 M€/an (tumorothèques : 2008-2013) puis 25 M€/an depuis 2014. S'y ajoutent les dons de fondations et associations, les contributions des collectivités territoriales et Contrats de projets Etat-Régions, et les prélèvements sur les projets de recherche ANR, INCa, ANRS et EU.

[‡] Le programme *All of Us* du NIH (anciennement *United States Precision Medicine Initiative*) est doté de 1,45 Md\$. Il vise à constituer une cohorte d'1 million de volontaires et coordonne 3 sous-programmes : Biobanque (centralisée à la Mayo Clinic) ; Plateformes de génomique et bases de données ; et Communication.

activité laquelle prend notamment en considération les flux déclarés d'échantillons biologiques.[∞] Plusieurs points peuvent être soulignés : (i) environ la moitié des établissements déclare une faible activité, avec une dotation socle prééminente ; (ii) certains sites cumulent les dotations, car l'établissement peut déclarer plusieurs CRB ; (iii) l'évaluation de l'activité, purement déclarative, est influencée par les modalités de comptabilité : sous le terme d'échantillons peuvent être considérés aussi bien un prélèvement de sang (requérant quelques minutes) qu'un prélèvement d'encéphale post mortem (nécessitant de nombreuses heures de travail) ; (iv) la participation des CRB à la recherche n'entre pas dans la formule d'attribution des dotations. Cette évaluation demanderait une expertise contradictoire et indépendante par les pairs.

Les CRB perçoivent d'autres ressources, notamment par la mise à disposition ou cession d'échantillons biologiques à des partenaires externes, académiques ou privés. Le plus souvent, la facturation ne prend pas en considération le coût réel (consolidé) de l'échantillon qui serait prohibitif.^{12,13} Le risque est en effet que le CRB soit perçu comme un frein et non une aide aux projets scientifiques ; les chercheurs pourraient alors s'orienter vers les CRB pratiquant le moins disant financier sans égard à la qualité des échantillons. Si certains CRB proposent des tarifs bas c'est qu'ils perçoivent par ailleurs des dotations élevées de la part de leurs institutions et pratiquent *de facto* un dumping commercial. En dépit des recommandations d'institutions nationales et internationales, tous les efforts d'harmonisation ont à ce jour échoué.

Au total, le réseau dense des CRB n'est pas soutenable à long terme sans une profonde refonte de son organisation et de son mode de financement, qui induit aujourd'hui un effet d'aubaine pour certains établissements. Les dotations allouées par les Ministères chargés de la santé et de la recherche et les différentes agences de financement sont déjà conséquentes, alors qu'une évaluation réelle de ces investissements et de leur impact sur la recherche et la connaissance médicale n'a pas été réalisée. Dans un rapport publié récemment, la Cour des Comptes souligne la complexité du financement de la recherche biomédicale et déplore le manque de pilotage au plan national.¹⁴ La Cour préconise de concentrer les efforts sur des sites à visibilité internationale, notamment les plates-formes de haut niveau et les moyens de soutien spécialisés, et de réformer les MERRI pour les rapprocher des modes de financement de la recherche publique.

CONCLUSIONS

Les efforts entrepris en France au cours des 15 dernières années en faveur des CRB et l'adoption d'un cadre normatif et législatif ont permis d'améliorer considérablement l'accès aux échantillons biologiques et ont indiscutablement favorisé le développement de la recherche biomédicale. Cependant, l'évolution de la recherche et des biotechnologies, l'environnement budgétaire contraint, et la réforme hospitalière nécessitent de s'interroger sur l'efficacité et la pérennité d'un tel dispositif.

L'Académie nationale de médecine a produit par deux fois des recommandations sur les missions et l'organisation des CRB et sur l'adaptation nécessaire du cadre législatif. Force est de constater l'actualité de ces recommandations.

Il convient donc en premier lieu de rappeler que:

[∞] 25 M€ de dotations annuelles MERRI, répartis en 9,8 M€ de "Dotation socle" : CRB certifiés (150 000€ ou non certifiés (100 000€) et 14,8 M€ de "Dotation activité" calculée à partir de 6 indicateurs déclarés par les établissements (nombre d'actes, nombre d'échantillons biologiques entrés et sortis du CRB)

- L'appellation *Centre de Ressources Biologiques*, ou *Biobanque* est réservée aux seuls centres collectant, stockant et distribuant des échantillons biologiques aux fins de recherche, selon la définition internationale de l'OCDE ;
- Les CRB ont pour mission la gestion d'échantillons biologiques annotés aux fins de recherche, dans le respect des principes éthiques de confidentialité, d'intégrité, d'autonomie et de dignité des personnes malades et volontaires qui ont consenti à participer à la recherche ;
- Les échantillons biologiques humains sont mis à disposition pour tous projets scientifiques validés par un comité *ad hoc*, sans qu'aucun bénéfice financier direct puisse en être tiré par quiconque des participants de la chaîne qui conduit du malade au chercheur (personnels et établissements) ;
- La stratégie scientifique des CRB doit être autonome et indépendante des administrations de tutelle, et s'appuyer sur un collège d'experts techniques, scientifiques et médicaux ; les CRB doivent disposer de moyens humains et financiers qui leur sont propres ;
- L'apport intellectuel des cliniciens et chercheurs qui contribuent à l'annotation et à la valorisation des échantillons biologiques doit être protégé.

La pérennisation des CRB impose leur réorganisation :

- Le pilotage du réseau des CRB de référence doit être confié à une instance unique regroupant les membres de l'*Alliance pour les sciences de la vie et de la santé* (AVIESAN) : Centres hospitaliers universitaires, Universités, EPST, Unicancer, Institut Pasteur, *Etablissement français du sang* (EFS)...
- Des CRB de référence, thématiques, mono- ou multicentriques feront l'objet d'une labellisation par ce comité. Ce label pourra intéresser tout ou partie d'un CRB de site.
- Les CRB référence mettront en œuvre la norme internationale ISO-20387 relative aux activités des CRB, afin d'améliorer la qualité des échantillons biologiques mis à disposition pour la recherche.
- L'évaluation de l'activité des CRB et de leur participation effective aux progrès de la recherche biomédicale sera périodique, spécifique et menée par des experts indépendants des organismes de tutelles (par exemple tous les 5 ans) en coordination avec les évaluations de site réalisées par le *Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur* (HCERES).
- La loi et les règlements relatifs aux activités des CRB doivent être adaptés à la mission de conservation au long cours et de mise à disposition des échantillons, y compris ceux prélevés post-mortem pour des projets scientifiques multiples. L'information fournie aux personnes malades et aux volontaires doit les inciter à donner un consentement à la recherche autorisant l'utilisation multiple et indéfinie dans le temps de leurs échantillons biologiques et des données qui leur sont associées.* Cela implique une traçabilité sans défaut et le suivi des recherches effectuées, permettant une information régulière sur leur avancement à la demande expresse de la personne qui doit pouvoir retirer son consentement.

* Le formulaire de consentement pourra comporter plusieurs options : un consentement à un programme spécifique de recherche ; un consentement à toutes recherches portant sur la maladie qui a motivé la collecte des échantillons biologiques ; un consentement à toutes recherches biomédicales ; un consentement aux recherches génétiques ; un consentement à une utilisation des échantillons biologiques par des équipes de recherche non-académiques, y compris industrielles.

- Des campagnes d'information régulières du public doivent expliquer les enjeux de la recherche biomédicale permise par les échantillons biologiques et l'importance de l'utilisation multiple et indéfinie de ces échantillons.
- Les établissements de soins, les universités et l'INSERM doivent être incités à établir des plateformes qui rassemblent CRB, entrepôts de données cliniques et génomiques, et Centres d'investigation ou de recherche clinique.

En conséquence, l'Académie nationale de médecine recommande de créer un Comité national de pilotage des CRB, sous couvert d'AVIESAN dont les missions seront :

(i) de définir une stratégie nationale pour les CRB, en concertation avec les établissements de soins ; (ii) d'établir un dispositif d'évaluation des CRB, en partenariat avec l'HCERES ; (iii) de proposer un mode de financement unique basé sur l'évaluation de l'activité et de la participation du CRB à la recherche, par redéploiement des dotations MERRI et PIA ; (iv) et de faire des propositions en matière législative et réglementaire pour l'utilisation des ressources biologiques humaines à des fins de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Biological Resources Centres : underpinning the future of life sciences and biotechnology. Organisation de coopération et de développement économiques, 2001.
<https://www.oecd.org/sti/biotech/2487422.pdf>
2. Lignes directrices de l'OCDE relatives aux pratiques exemplaires concernant les centres de ressources biologiques. Organisation de coopération et de développement économiques, 2007.
<http://www.sfr-biosciences.fr/medias/documents/documents-cellulonet/ocde-crb.pdf?lang=fr>
3. Bellivier F et Noiville C. Les Biobanques, Collection *Que sais-je ?*, PUF, 2009, 128 p.
4. Chassang G., Cambon-Thomsen A. et Rial-Sebbag E. Ethique et réglementation des biobanques de recherche, Inserm, Biobanques, France ISBN 978-2-85598-908-2, Paris, 2016
5. Bourel M et Ardaillou R. Les centres de ressources biologiques dans les établissements de soin. Bull Acad Natl Med. 2002; 186:1551-1564.
6. Hauw J.J. et Ardaillou R. Modifications à apporter à la législation sur les CRB. Bull Acad Natl Med 2009; 193: 729-733
7. Kaye J, Briceño Moraia L, Curren L, Bell J, Mitchell C, Soini S, Hoppe N, Øien M, Rial-Sebbag E. Consent for Biobanking: The Legal Frameworks of Countries in the BioSHaRE-EU Project. Biopreserv Biobank. 2016; 14:195-200.
8. Déclaration de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données et les biobanques. Association Médicale Mondiale, 2016. <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-lamm-sur-les-considerations-ethiques-concernant-les-bases-de-donnees-de-sante-et-les-biobanques/>
9. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains. Council for International Organizations of Medical

Sciences, 2016. <https://cioms.ch/shop/product/lignes-directrices-internationales-dethique-pour-la-recherche-en-matiere-de-sante-impliquant-des-participants-humains/>

10. Clément B, Hofman P, Desille M, Dagher G. La normalisation des techniques d'ingénierie en recherche biomédicale : l'exemple des centres de ressources biologiques. *Annales des Mines - Réalités Industrielles*, Février 2017, p 24-28.
11. Bouzille G, Jouhet V, Turlin B, Clément B, Desille M, Riou C, Hajjar M, Delamarre D, Le Quilleuc D, Thiessard F, Cuggia M. Integrating Biobank data into a clinical data research network: the IBCB project. *Stud Health Technol Inform*. 2018; 247:16-20.
12. Clément B, Yuille M, Zaltoukal K, Wichmann HE, Anton G, Parodi B, Kozera L, Bréchet C, Hofman P, Dagher. Public biobanks: a tool for the calculation and recovery of costs. *Sci Transl Med* 2014; 6: 261fs45.
13. Vaught J, Rogers J, Carolin T, Compton C. Biobankonomics: Developing a sustainable business model approach for the formation of a human tissue biobank. *JNCI Monographs*, 2011; 2011:24–31.
14. Le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche médicale. Rapport de la Cour des Comptes, 2018. <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/le-role-des-chu-dans-lenseignement-superieur-et-la-recherche-medicale>

Annexe

Liste des experts consultés

Ministère des Solidarités et de la Santé : Gregory Emery, François Lemoine, Anne-Marie Gallo, François Bruneaux ; CNCR : Antoine Magnan ; Inserm : Georges Dagher, Emmanuelle Rial-Sebbag, Daniel Fagret, Frédérique Bulle ; Cnrs : Daniel Boujard ; INCa : Christine Chomienne, Pascal Boucher, Frédérique Nowack ; CRB de Rennes : Bruno Turlin, Mireille Desille ; CRB de Nice : Paul Hofman ; CRB Saint-Antoine : Tabassome Simon ; Cohorte CONSTANCES : Marie Zins, Marcel Goldberg