MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 (n° spécial) : 26-31

Le réseau des Centres de Ressources Biologiques (CRB) et tumorothèques de l'agglomération marseillaise

Christian Chabannon[1,2], François Lassailly[1,2], Sylvie Romain[1,3], Luc Xerri[1,2], Marie-José Bonavita[1,4], Véronique Atger[5], Jean-Paul Bernard[6], Dominique Maraninchi[2,5], Dominique Figarella-Branger[1,7], Pierre-Marie Martin[1,3]

> L'objectif de cette communication est de décrire les aspects actuels et en devenir du fonctionnement du réseau des Centres de Ressources Biologiques et Tumorothèques (CRB) de l'agglomération marseillaise. Ce réseau s'est constitué depuis l'année 2001 en intégrant des acteurs marseillais engagés depuis plusieurs années dans une politique de cryopréservation de tissus et de cellules d'origine humaine à des fins de recherche. Les collections constituées ne sont pas exclusivement des collections de matériel tumoral, mais les deux tumorothèques du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer et du Centre Hospitalier et Universitaire hébergent une part importante des collections du réseau. Le travail mené en commun a conduit à la reconnaissance et au financement de ce réseau par l'Inserm dans le cadre des appels d'offre « Collections 2003 ». Le réseau travaille à la définition d'une politique scientifique complémentaire entre les établissements, à un partage des pratiques professionnelles pour les aspects logistiques et informatiques, à la mise en place d'une politique commune d'assurance de la qualité, et à la construction d'un catalogue commun des ressources, l'ensemble de ces efforts ayant pour but de mettre progressivement en conformité les banques de tissus et cellules avec les règles de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) qui définissent les CRB. <

[1]Réseau des Centres de Ressources Biologiques et Tumorothèques de l'agglomération marseillaise, Biothèque/Tumorothèque/
[2]Centre de Ressources Biologiques en Oncologie, Centre de Thérapie Cellulaire et Génique, Institut Paoli-Calmettes, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur, 232, boulevard Sainte Marguerite, 13273 Marseille Cedex 9, France.
[3]Tumorothèque de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Laboratoire d'Oncologie Biologique, Faculté de Médecine de Marseille, France.
[4]Direction à la Recherche Clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, France.
[5]Cancéropôle PACA, Marseille, France.
[6]Centre d'Investigations Cliniques de Marseille, France.
[7]Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Hôpital de la Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, France.
coordinationbiotheque@marseille.fnclcc.fr
chabannonc@marseille.fnclcc.fr

Le texte qui suit correspond au contenu d'une présentation faite à l'occasion de la journée du cancéropôle PACA consacrée aux différents aspects qui confèrent de la valeur à des collections de matériels biologiques obtenus de patients atteints de cancers, et aux biobanques qui constituent, organisent et hébergent ces collections. Le mot « valeur » doit être entendu à plusieurs sens : intellectuel, scientifique, social et financier. Nous présentons ici le fonctionnement d'un réseau de biobanques – dont deux sont des tumorothèques – géographiquement localisées au sein de l'agglomération marseillaise, en insistant sur les progrès accomplis depuis plusieurs années au sein de ce réseau, et sur les gains de valeurs qu'a pu apporter la mise en commun d'expérience au sein du réseau par rapport à un fonctionnement plus individuel.

Article disponible sur le site http://www.medecinesciences.org ou http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2006221s26

Contrairement à la démarche empreinte d'une extrême précision mise en place à Nice (la mise en place prospective d'une structure commune et centralisée), et qui fait l'objet d'une autre communication, la politique mise en place autour des tumorothèques à Marseille s'est construite en s'appuyant sur un certain nombre de structures existantes. La configuration historique et géographique de notre ville n'est pas celle d'un lieu et d'une structure uniques, mais celle de collections disséminées sur une agglomération, l'une des plus grandes communes urbanisées de France. Plusieurs kilomètres séparent la tumorothèque de l'Hôpital Nord, un des établissements de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, de celle du site sud qui est localisée au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer. Notre réseau s'est donc construit en intégrant ces deux tumorothèques, auxquelles sont associées deux autres banques de matériels biologiques d'origine humaine, représentatifs de pathologies non cancéreuses (des collections de matériels génétiques pour des pathologies constitutionnelles, et une collection de petite taille constituée de tissus nerveux, prélevés en particulier dans le cadre de pathologies épileptiques). Bien entendu, l'un des premiers efforts du réseau a été un effort de recensement, d'inventaire des ressources et des données cliniques associées.

L'existence de ce réseau trouve son origine dans de multiples facteurs, mais en particulier dans la conviction de ses différents acteurs que les banques de cellules et tissus et leurs collections n'ont de valeur et ne peuvent s'améliorer qu'à travers l'utilisation et l'échange des échantillons biologiques et des données associées. Ceci a déjà été montré à différentes échelles [1-6]. Ces approches de réseaux visant à favoriser l'accès aux ressources biologiques pour les chercheurs se justifient en partie par l'apparition des techniques d'analyses moléculaires à haut débit ; des travaux récents mettent l'accent sur la nécessité de disposer d'un nombre important d'échantillons pour pouvoir tirer des conclusions significatives et relevantes sur le plan clinique [7].

Nous avons donc essayé de faire de ce réseau un laboratoire expérimental à l'échelle d'une agglomération pour promouvoir ces échanges, et démontrer la possibilité d'une politique qui est aujourd'hui promue et défendue à l'échelle nationale par nos tutelles, et en particulier par l'Institut National du Cancer (INCa). C'est cette démarche qui nous a valu, après de nombreux efforts, d'être « labellisés » par l'Inserm. Le point de vue du réseau est donc délibérément celui de la recherche : sans mésestimer l'intérêt potentiel que peut représenter la cryopréservation de tissus, cellules ou espèces sub-cellulaires pour le patient, en particulier en oncologie [8], le travail du réseau s'est concentré sur les conditions nécessaires à la constitution de collections de matériels biologiques humains valorisables par la conduite de projets scientifiques [9].

Ce texte adopte délibérément le point de vue du logisticien « gestionnaire » de la banque de cellules et tissus, pour décrire quelques uns des aspects logistiques sur lesquels nous avons travaillé en commun au cours des dernières années, sans mentionner les programmes scientifiques dont certains font l'objet d'une présentation dans ce numéro spécial consacré aux tumorothèques : les projets scientifiques sont cependant la seule justification à l'effort considérable nécessaire pour la constitution des collections.

Objectifs du réseau

Deux objectifs principaux ont guidé l'action du réseau des Centres de Ressources Biologiques et Tumorothèques de Marseille :

- d'une part, le souhait de professionnaliser nos banques de cellules et tissus, et de les faire évoluer progressivement vers le statut de CRB ;
- d'autre part, la nécessité d'ouvrir les collections vers la communauté des chercheurs, de favoriser leur usage de façon à valoriser l'effort entrepris pour leur constitution.

Nous avons ensuite fait l'hypothèse que l'atteinte des ces objectifs pourrait être plus facile dans le cadre d'un travail en commun, que dans le cadre de démarches individuelles et isolées. En conséquence, nous avons mis en place des réunions de travail régulières pour :

- travailler à la constitution d'un catalogue commun des ressources disponibles dans l'ensemble des sites. Dans cette démarche, nous avons dû faire face aux problèmes de communication de systèmes informatiques et de bases de données disparates. Il est fort probable qu'aujourd'hui ces difficultés puissent être résolues, à condition de disposer de compétences - et donc de ressources humaines - importantes en matière d'informatique et de gestion de bases de données. Sous l'impulsion de l'Institut National du Cancer en particulier, cet objectif pourrait être atteint d'emblée au niveau national au cours des prochains mois. Localement, nous avons dû à ce jour nous satisfaire d'une approche plus modeste, ne disposant que de moyens et de compétences limités au sein du réseau pour résoudre les problèmes de communication entre bases de données ;
- mettre en place un plan d'action pour nous préparer à une démarche de certification : cette activité de « biobanque », de « biothèque », se prête bien à des démarches de certification de type COFRAC ou ISO, et le référentiel qui définit les CRB est progressivement défini, par l'OCDE en particulier [10, 11].

Partager des pratiques

Les banques de cellules et tissus font face à des problèmes qui sont souvent communs. Tous ces problèmes ne peuvent pas être résolus à l'identique, compte-tenu des particularités des fonctionnements de chaque site. Néanmoins, certains de ces problèmes peuvent trouver des solutions communes. Quelques exemples peuvent illustrer l'intérêt d'une démarche collective.

La vie d'un échantillon biologique qui va enrichir une tumorothèque peut être scindée en plusieurs étapes. La collecte de l'échantillon et son inclusion - ou sa non-inclusion - dans une collection, est la première étape qui impose des règles et des exigences vis-à-vis des personnes qui « déposent » des échantillons à la banque ; cette démarche nécessite la définition d'un cahier des charges précis sur les modalités de prise en charge et de conservation des échantillons, incluant la notion d'une période de « quaran-

taine » permettant de réunir les conditions indispensables pour attribuer à un échantillon un intérêt scientifique. La sortie de l'échantillon hors de la banque vers un utilisateur scientifique, chercheur, médecin, obéît à d'autres règles et d'autres exigences vis-à-vis de ces « clients ». L'étape intermédiaire - la conservation de l'échantillon dans la banque - impose la mise en œuvre d'un certain nombre d'actes techniques qui peuvent être décrits dans des procédures et modes opératoires. Les règles ou « instructions », la réalisation des actes techniques peuvent être formalisés par des documents de diverses natures dont l'ensemble constitue le système documentaire de la banque : une des premières actions communes que nous avons mené a été de prendre connaissance et d'échanger les systèmes documentaires qui existaient à des degrés de développement divers dans nos structures afin d'accélérer sur les deux sites l'écriture de ces documents.

Si l'on considère la première étape : celle qui conduit à inclure un échantillon tumoral dans une collection, il nous apparaît de plus en plus clairement que les caractéristiques définissant une collection, et donc les critères permettant l'inclusion d'un échantillon dans la collection ou à l'inverse conduisant à rejeter l'échantillon, ne peuvent être élaborées que sur la base d'un programme scientifique. Cette notion est d'ailleurs à la base même de la définition d'une « collection » au sein des CRB tels qu'énoncé par le Comité Consultatif sur les Ressources Biologiques, et en accord avec la législation française pour ce qui concerne les prélèvements d'origine humaine [11]. Le degré de précision avec lequel un programme scientifique est défini doit certainement permettre la mise en place d'une politique prospective de collecte et de conservation qui tire avantage du recrutement préférentiel d'institutions comme les nôtres. Néanmoins, une politique d'accumulation non-discriminée et non-discriminante d'échantillons provenant du bloc opératoire conduit à l'agrégation d'échantillons biologiques plus qu'à la constitution de véritables collections qui soient valorisables sur le plan scientifique : une telle politique peut être justifiée par la préoccupation de préserver pour chaque patient, et dans son intérêt, la possibilité d'analyses ultérieures du matériel tumoral - donc par des préoccupations médicales et sanitaires, qui devront alors être conjuguées avec les objectifs scientifiques. Nous plaidons donc aujourd'hui à l'échelle de nos établissements, pour une politique ciblée et concertée sur des programmes scientifiques prioritaires. Deux structures « transversales » nous aident et nous accompagnent aujourd'hui dans cette politique : l'émergence du Cancéropôle PACA et le travail de définition d'une politique régionale en matière de recherches sur le cancer, et le Centre d'Investigations Cliniques qui coordonne à l'échelle marseillaise la définition des objectifs et des programmes en cancérologie, comme dans d'autres disciplines médicales.

Un deuxième exemple est celui des relations entre les banques de cellules et tissus d'origine humaine, et les individus - les patients dans le cas des tumorothèques - chez lesquels ces cellules ou tissus ont été prélevés. Nous avons mis en place, communément, une démarche d'information et de recueil de consentements, - même si le mot « consentement » n'est, juridiquement, pas tout à fait exact - à l'intention des patients concernés. Dès l'année 2001 à l'Institut Paoli-Calmettes, nous avions demandé une analyse juridique à une juriste spécialisée dans ce champ d'activité. À cette époque, l'analyse de la législation française existante avait permis de faire émerger à partir de textes complexes et confus pour des médecins et scientifiques, un certain nombre de principes qui ont été précisés depuis, en particulier dans la révision des lois de bioéthique, et qu'Emmanuelle Rial-Sebbag expose et discute dans un autre article de ce numéro (→). Deux de ces principes fondamentaux sont la nécessité d'informer les patients de l'existence d'une tumorothèque au sein de l'établissement, dont la mission est de collecter des échantillons biologiques et des données associées, pour une finalité qui n'est pas la finalité médicale ayant justifié l'acte de prélèvement initial, et la possibilité qui est offerte au patient de s'opposer à l'utilisation de ces échantillons et des données médicales associées à des fins scientifiques. Au-delà des aspects juridiques, nous sommes également convaincus de la nécessité d'établir une relation de confiance individuelle et collective avec les patients ; nous souhaitons les impliquer - de façon simple et compréhensible - dans une politique de recherche : il est donc nécessaire de les informer qu'il en existe une, à l'intérieur d'un établissement qu'ils considèrent *a priori* comme un hôpital. Depuis 2002, nous avons mis en place à l'Institut Paoli-Calmettes une démarche d'information qui permet aux patients de donner leur accord ou de s'opposer à l'utilisation de leurs échantillons biologiques et de leurs données médicales à des fins de recherche. Nous avons partagé ces documents avec la tumorothèque de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, afin de mettre en place une politique commune et homogène sur ce sujet.

(→) m/s janvier 2006, n° spécial, p. 8

Le document distribué à l'Institut Paoli-Calmettes explique à nos patients que, lorsqu'ils viennent dans cet hôpital, ils ont face à eux des interlocuteurs médecins, mais aussi - indirectement - des chercheurs... Un document très similaire sur le fond, mais qui reprend la forme et les codes de communication propres à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille est progressivement diffusé dans cet établissement. Sur le *verso* du document, les malades ont la possibilité d'exprimer leur accord ou leur opposition : à travers l'autorisation d'utiliser leurs échantillons, nous leur demandons de contribuer à l'effort de recherche sur le cancer. Cette information est consignée dans le dossier médical commun informatisé du patient, rendue publique pour la communauté des chercheurs, et la biothèque ne déstocke et ne transmet à ce jour que des échantillons biologiques pour lesquels nous avons un consentement associé. Cette démarche suscite très peu de refus de la part des malades (0,9 à 1,5 % des patients nouvellement admis dans l'établissement depuis 3 ans). Trente à 40 % des nouveaux patients que nous accueillons chaque année dans l'établissement nous accordent le droit d'utiliser leurs échantillons dans une finalité de recherche. Le plus souvent, nous nous heurtons à une non-expression de l'opinion du patient qui est confronté à un diagnostic qui va bouleverser sa vie, et à de multiples informations et sollicitations pendant le déroulement de son programme thérapeutique. Bien que ceci nous soit rarement apparu comme

un facteur limitant dans la conduite des programmes de recherche jusqu'à présent, cette analyse mérite d'être entreprise pour mieux comprendre les raisons qui vont conduire un patient à prendre conscience du nécessaire effort de recherche sur le cancer et à donner son accord pour l'utilisation de ses échantillons biologiques et de ses informations médicales à des fins de recherche ; la compréhension des raisons qui conduisent les patients à exprimer ou ne pas exprimer leur position sur ce sujet nous permettra de mieux définir et d'améliorer la mobilisation de la collectivité médicale pour obtenir cet accord.

Un troisième exemple de coopération au sein de notre réseau porte sur la diffusion de nouvelles technologies. Les deux tumorothèques ont mis, pour l'une, et sont en train de mettre en place, pour l'autre, une plate-forme d'extraction d'acides nucléiques, parce que cela participe à une démarche de qualité et d'optimisation de l'utilisation des ressources biologiques. Dans le cadre de cette démarche, nous avons évalué en commun un certain nombre d'automates et, en particulier, nous avons pu bénéficier de l'expérience déjà acquise avec un automate fonctionnant depuis plusieurs mois au sein du laboratoire d'oncologie biologique de Pierre-Marie Martin.

Nous avons également choisi de poursuivre en commun l'évaluation de l'introduction de la technologie RFID (*radio frequency identification*) : des transpondeurs vont être installés dans les banques de cellules et tissus de notre réseau, dans la continuité de l'expérience pilote conduite à l'Institut Paoli-Calmettes [12]. Cette technologie de stockage et de transfert d'information est une alternative et une amélioration potentielle aux modalités actuelles d'identification des échantillons : annotations manuscrites ou étiquettes code-à-barre. Les puces utilisées sont susceptibles d'être inscrites avec une quantité d'information significativement plus importantes que celle qui est présente sur une étiquette code-à-barre et donc de porter des informations administratives et médicales relatives au patient dont provient l'échantillon ; en outre, ces informations - ces annotations - peuvent être modifiées au cours du temps, actualisées. La RFID s'introduit aujourd'hui dans de nombreux secteurs d'activité, en particulier, dans l'industrie pharmaceutique, où entre autres avantages, elle permet de lutter contre la contrefaçon. Le projet pilote que nous avons mené à l'Institut Paoli-Calmettes, en association avec nos partenaires industriels : Cybernetix et Tagsys, a été de nous assurer que l'information inscrite sur les puces avec une micro-antenne résistait après un séjour de plusieurs mois à des très basses températures (azote liquide ou congélateur mécanique à - 80 °C) [12]. Cette évaluation à poursuivre avec un nombre plus grand de transpondeurs et sur une durée plus prolongée, et la possibilité d'échanger l'information inscrite sur les transpondeurs entre différents sites sont les objectifs du projet commun aux différentes banques du réseau, projet financé par le Conseil Régional PACA, pour nous permettre d'acquérir le matériel nécessaire au déploiement de la technologie RFID.

Construire un catalogue commun de ressources disponibles sur différents sites

Notre réseau a affiché comme un de ses objectifs principaux d'établir un catalogue commun des ressources biologiques conservées sur les différents sites. Plusieurs étapes peuvent être identifiées dans cette démarche. La première consiste pour chaque site à faire l'inventaire de ses propres collections. La seconde consiste ensuite à associer, fusionner et homogénéiser ces informations pour disposer d'un inventaire commun. La troisième étape enfin consiste à diffuser ces informations, à les rendre publiques sous un mode qui soit le plus large, le plus convivial et le plus simple possible.

Comme précédemment mentionné, la réalisation de chacune de ces étapes apparaît aujourd'hui étroitement dépendante de la qualité de l'outil informatique mis en place par chaque banque pour identifier les échantillons biologiques qu'elle conserve, et pour y associer des informations cliniques et biologiques. Un aspect important du travail effectué en commun au sein du réseau a donc été d'analyser les qualités et les faiblesses des différents outils informatiques présents sur chacun des sites, de faire l'inventaire des produits informatiques qui sont actuellement distribués commercialement, dans le cadre d'une démarche de *benchmarking*, et finalement de proposer une solution adaptée aux besoins de chacun des sites et de ceux du réseau.

L'harmonisation des outils informatiques - justifiée par leur inter-opérabilité - a été l'objet d'un débat important, en particulier pour préparer l'étape n° 2 de la construction d'un catalogue commun. Cette réflexion nous a convaincu que les outils informatiques modernes peuvent échanger des informations, même lorsque ces outils informatiques ne sont pas identiques. Les facteurs clés du succès dans cette démarche sont davantage l'existence des données et leur qualité, et la volonté politique de les partager. Par conséquent, les deux institutions partenaires du réseau : Institut Paoli-Calmettes et Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille ont à ce jour fait des choix différents en matière d'outils informatiques, choix qui prennent en compte les particularités du fonctionnement de chaque établissement. L'Institut Paoli-Calmettes a récemment fait évoluer sa base de données « Biothèque » vers une base de données sous *Oracle* ; l'interface entre la base de données « Biothèque », le dossier médical commun informatisé des patients et les autres bases de données de l'établissement est possible grâce à l'identification de chaque malade par un numéro unique : un *identifiant permanent patient* (IPP). Un « univers informatique recherche » permet aux utilisateurs autorisés d'identifier des groupes homogènes de patients pour lesquels la biothèque dispose d'échantillons tumoraux potentiellement informatifs pour un projet de recherche. L'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille a fait le choix d'acquérir un outil informatique commercialisé, qui devrait être déployé au sein des différentes banques de matériels biologiques de l'établissement au cours des prochains mois. Malgré le choix d'outils informatiques différents, et en utilisant ceux qui sont actuellement

en opération, notre réseau a travaillé à mettre en commun des informations provenant des deux tumorothèques. Les catalogues des deux tumorothèques : IPC et AP-HM sont à ce jour accessibles sur le site internet du cancéropôle PACA (http://www.canceropole-paca.com).

Un travail important doit être conduit pour construire un catalogue commun à partir de ces deux catalogues indépendants. Celui-ci devrait être réalisé au cours des prochaines semaines, grâce à l'aide de la structure de coordination du cancéropôle PACA, avec comme objectif de présenter une vision synthétique des collections de matériels tumoraux présents au sein des banques de l'agglomération marseillaise, et en y associant nos collègues niçois, du cancéropôle PACA.

Un travail plus important encore reste à faire pour transformer cet outil descriptif en une base de données interrogeable à distance et sur le réseau. Ceci nécessitera des investissements en outils informatiques et en ressources humaines pour lesquelles notre réseau devra trouver des financements supplémentaires. Le succès de cette dernière étape devrait être facilité par la volonté de nos tutelles - Ministère de la Santé et Institut National du Cancer (INCa) - de constituer un catalogue commun des tumorothèques à l'échelle nationale. Cette démarche a fait l'objet de multiples débats au sein de plusieurs groupes de travail depuis plusieurs années. Une des décisions concrètes issue de ces réflexions a été la définition d'une information minimale, un plus petit dénominateur commun considéré comme nécessaire pour construire un catalogue commun des tumorothèques françaises : il s'agit d'une liste d'une quarantaine d'informations, établie par un groupe de travail à la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins au Ministère de la Santé. Cette liste est sujette à de nombreuses critiques dont beaucoup sont parfaitement recevables ; elle constitue néanmoins les fondations sur lesquelles mettre en place cette procédure d'échanges d'information entre établissements et tutelles. Emmanuel Reyrat expose dans un autre article (→) de ce numéro l'expérience pilote qui a été conduite au sein de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) à ce sujet. Lorsque les services informatiques des établissements hospitaliers hébergeant une tumorothèque auront mis en place les procédures d'extraction et de transfert de données nécessaires à la constitution d'un catalogue commun, l'enrichissement et l'amélioration de la liste minimaliste d'items établie par la DHOS sera alors légitime et facile, et le travail de réseaux comme le nôtre pour constituer un catalogue commun riche en annotations cliniques et biologiques justifiées par des programmes scientifiques devrait être considérablement facilité.

En l'état, les catalogues des tumorothèques de l'Institut Paoli-Calmettes et de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille permettent d'énoncer quelques observations :

- il existe une cohérence entre les collections annotées existantes sur chaque site et les recrutements majoritaires pour les différentes pathologies cancéreuses au sein des établissements ;
- certaines des collections sont constituées depuis de très nombreuses années ; le nombre des échantillons au sein de certaines collections peut paraître faible au regard du recrutement annuel de nouveaux patients pour ces pathologies. Une réflexion doit être conduite sur l'efficience de la démarche de constitution des collections par les établissements et leurs tumorothèques ;
- la politique de constitution de collections pour les deux tumorothèques est parfois complémentaire - hémopathies malignes à l'Institut Paoli-Calmettes, tumeurs cérébrales à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille - parfois redondante. Il est nécessaire de s'interroger sur l'intérêt scientifique d'une telle redondance lorsqu'elle existe, en prenant en compte également des éléments logistiques, par exemple les conséquences d'un sinistre majeur sur l'un des sites qui aurait pour conséquence avec notre organisation actuelle de faire disparaître la totalité des collections pour certaines pathologies ;
- certaines collections comportent des annotations assez riches et assez précises : l'Institut Paoli-Calmettes dispose par exemple des courbes de survie des patients dont les échantillons sont inclus dans la collection de cancers du sein, de lymphomes, de leucémies aiguës ou de cancers colorectaux, d'informations sur la réponse à la chimiothérapie de première ligne, le délai moyen entre le diagnostic et la rechute... Toutes les collections au sein du réseau ne sont pas annotées avec un certain nombre d'informations cliniques pouvant être considérées comme pertinentes pour la recherche clinique, et un effort devra être fait en ce sens ;
- notre état des lieux doit être confronté à l'état des lieux des tumorothèques nationales tel qu'il est révélé par la récente enquête conduite à l'instigation de l'INCa. Certaines collections marseillaises - comme celles de cancers de prostate - sont potentiellement très intéressantes puisqu'elles concernent une pathologie pour laquelle il y a peu de collections recensées. À l'inverse, un total au moins égal à 38 000 tumeurs du sein a été recensé au sein de multiples tumorothèques françaises : la poursuite de la collecte de tumeurs du sein - pour des objectifs scientifiques - doit donc intégrer des considérations qualitatives plus que quantitatives : quel est l'intérêt d'ajouter 200 tumeurs du sein à cet inventaire, sauf si cette nouvelle collection de tumeurs du sein apporte une qualité, une richesse des données associées qui n'existent pas pour celles actuellement recensées ?

(→) m/s janvier 2006, n° spécial, p. 35

Se préparer à une démarche de certification

Comme cela a été précédemment mentionné, l'objectifs des banques de cellules et tissus qui se sont associées au sein de notre réseau marseillais est de se rapprocher progressivement des critères qui définissent un Centre de Ressources Biologiques, au sens où l'entend l'OCDE. La reconnaissance de la conformité du fonctionnement de nos banques avec le référentiel des CRB passera par une démarche de certification ou éventuellement d'accréditation. La tumorothèque de l'AP-HM est déjà engagée dans le cadre d'un projet AP-HM, dans une démarche de certification COFRAC. Nous avons mis en place au sein du réseau, et grâce au financement qui nous a été accordé par l'Inserm dans le cadre de l'appel d'offres « Collections 2003 », une démarche d'audit qui porte sur la base de données des différentes banques du réseau. Ces audits ont été conduits par un auditeur

au cours du deuxième trimestre de l'année 2005, et un plan d'action est en cours d'élaboration par le réseau pour améliorer et homogénéiser le fonctionnement des différents sites.

Le champ de l'audit inclut la conception de la base de données, son contenu et les modifications de sa structure, les modalités de saisie et de vérifications des données, la sécurité de la base de données. Cette démarche illustre l'évolution récente des tumorothèques, pour lesquelles il y a peu encore, les données étaient gérées et sauvegardées dans des fichiers « artisanaux » faisant appel à des tableurs, plus qu'à de véritables logiciels de gestion de bases de données, sur des ordinateurs personnels et sans intervention des services informatiques hospitaliers pour assurer la sécurité de ces données dont on comprend mieux aujourd'hui l'importance critique. L'enquête nationale rétrospective sur les tumorothèques conduite par l'INCa a d'ailleurs bien mis en évidence la principale faiblesse de nombreuses collections en France, à savoir l'absence ou la pauvreté des données cliniques associées aux échantillons biologiques, situation qui résulte pour une part de l'usage d'outils informatiques inappropriés, et de la faiblesse de l'organisation de cette démarche de collecte et de gestion de données au sein de nombreux établissements hospitaliers.

Conclusion

L'expérience pilote de fonctionnement en réseau qui s'est mise en place depuis plusieurs années entre plusieurs banques de cellules et tissus à usage scientifique de l'agglomération marseillaise, nous a conduit à définir une politique de développement et d'amélioration plus ambitieuse que celle qui aurait pu être individuellement établie à l'échelle de chacune des biobanques, avec comme objectif final d'évoluer vers le statut de Centre de Ressources Biologiques. Pour ce qui concerne les deux tumorothèques, cette politique commune a tout naturellement trouvé sa place au sein du cancéropôle PACA. ◊

SUMMARY

The Consortium of Biological Resource Centres (BRC) and Tumour Cell and Tissue banks in the Marseilles metropolitan area

The goal of this presentation is to describe current and future aspects of the operations within the consortium of Biological Resource Centres (BRC) and Tumour cell and tissue banks of the Marseilles metropolitan area. The consortium was created in year 2001, through the association of several tissue and cell banks that were operating for many years in Marseilles. Existing collections are not exclusively collections of tumour cells or tissues ; however, the two tumour cell and tissue banks located at the Regional Cancer Research Centre and at the University Hospital account for a very significant proportion of the collections. Our collective work leads to the recognition and funding of the consortium by Inserm, through the "Collections 2003" grant. The consortium objectives are to define a common scientific strategy, to share professional practices in the logistics and database management of the banks, to establish a quality management program, and to build a common catalogue that describes existing biological resources. Through these efforts, the ultimate goal is to adopt rules that define BRC, as defined by the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). ◊

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé en partie par l'Institut Paoli-Calmettes, par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, par la DHOS - Ministère de la Santé (appels d'offre « Tumorothèques »), par l'Inserm et le Ministère de la Recherche (Appel d'Offre « Collections 2003 »). Les auteurs remercient le Pr Dominique Thouvenin pour les multiples discussions relatives aux aspects législatifs et réglementaires concernant les banques de cellules et tissus et la recherche biomédicale.

ABRÉVIATIONS

CIC : Centre d'Investigations Cliniques
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
CRB : Centres de Ressources Biologiques
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer
INCa : Institut National du Cancer
OCDE : Organisation de Coopération Économique et de Développement
RFID : *Radio Frequency Identification*

RÉFÉRENCES

1. Clausen KP, Grizzle WE, Livolsi V, *et al.* Special communication. The Cooperative Human Tissue Network. *Cancer* 1989 ; 63 : 1452-5.
2. Grizzle WE, Aamodt R, Clausen K, *et al.* Providing human tissues for research : how to establish a program. *Arch Pathol Lab Med* 1998 ; 122 : 1065-76.
3. Jewell SD, Srinivasan M, McCart LM, *et al.* Analysis of the molecular quality of human tissues : an experience from the Cooperative Human Tissue Network. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 118 : 733-41.
4. LiVolsi VA, Clausen KP, Grizzle W, *et al.* The Cooperative Human Tissue Network. An update. *Cancer* 1993 ; 71 : 1391-4.
5. Qualman SJ, France M, Grizzle WE, *et al.* Establishing a tumour bank : banking, informatics and ethics. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 1115-9.
6. Spaventi R, Pecur L, Pavelic K, *et al.* Human tumour bank in Croatia : a possible model for a small bank as part of the future European tumour bank network. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 419.
7. Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays : a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005 ; 365 : 488-92.
8. Oosterhuis JW, Coebergh JW, van Veen EB. Tumour banks : well-guarded treasures in the interest of patients. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 73-7.
9. Chabannon C, Thouvenin D, Jacquemier J, *et al.* Tumor cell banks and their usefulness for the comprehension of breast cancer : why and how ? *Oncologie* 2004 ; 6 : 93-8.
10. OECD global forum on knowledge economy : Biotechnology-Guidance for the operation of Biological Research Centres (BRCs) : certification and quality criteria for BRCs. http://www.oecd.org 2004.
11. OECD global forum on knowledge econimy : Biotechnology-Guidance for the operation of Biological Research Centres (BRCs) part I : general requirements for all BRCs. http://www.oecd.org 2004
12. Bettendorf E, Malenfant C, Chabannon C. RFID Technology and electronic tags to identify cryopreserved materials. *Cell Preservation Technology* 2005 ; 3 : 112-4.

TIRÉS À PART
C. Chabannon