

Réseau de banques de tumeurs : le modèle espagnol

Manuel Morente

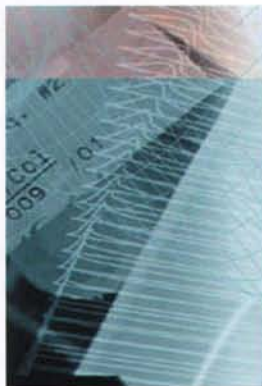
► Les banques de tumeurs existent depuis que les laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques conservent des échantillons de tissus, en particulier par inclusion en paraffine. Néanmoins, les avancées biotechnologiques actuelles ont changé nos exigences d'accès à des tissus et autres échantillons biologiques. ◀

► La capacité de répliquer l'ARN et l'ADN, ainsi que d'établir des profils d'expression de protéines, tout autant que la demande urgente de recherche « translationnelle » (ou recherche de transfert, c'est-à-dire une application la plus rapide possible des découvertes scientifiques fondamentales à la recherche clinique), avec des implications cliniques immédiates, conduisent à réfléchir sur l'organisation des banques de tissus et cellules dédiées à la recherche.

La définition actuelle d'une banque de tumeurs ne se limite pas à une structure de stockage et de conservation d'échantillons de tissus, mais inclut également :

- l'élaboration et la mise en œuvre de protocoles hospitaliers dans la phase pré-analytique qui permettront ultérieurement la réalisation d'études moléculaires de qualité sur les échantillons de tumeurs ;
- la constitution de collections structurées d'échantillons biologiques, axées sur la qualité et l'excellence et guidées par des objectifs scientifiques définis ;
- l'implication non seulement de médecins biologistes, mais également un engagement institutionnel de l'hôpital associant les chirurgiens, les cliniciens, les directeurs d'hôpitaux et bien évidemment les biologistes ;
- des protocoles homogènes et adaptés à la collecte, la manipulation, le stockage et l'utilisation d'échantillons congelés destinés à la recherche, à l'enseignement et aux soins donnés aux malades cancéreux ;
- la mise en œuvre d'une politique d'assurance de la qualité pour l'organisation de la banque, et de contrôles de qualité pour les échantillons conservés dans la banque.

Pour répondre à ces besoins, les banques de tumeurs ne doivent pas contenir que des échantillons provenant de « tumeurs solides ». La diversité des techniques analytiques maintenant disponibles pour des besoins



Directeur du Réseau espagnol des banques de tumeurs, Centre National de Recherche en oncologie (CNIO), Madrid, Espagne.
mmorente@cnio.es

médicaux ou pour des projets scientifiques conduit à organiser la collecte et la conservation d'une grande variété d'échantillons biologiques et d'informations associées :

- tumeurs solides ;
- néoplasies hématologiques ;
- échantillons de sérums et plasmas ;
- tissus normaux appariés ;
- *tissue-microarrays* représentatifs de pathologies spécifiques ;
- cultures et immortalisation de cellules ;
- banques de données cliniques, en particulier dans le cadre de protocoles de recherche biomédicale internationaux, multicentriques.

Les banques de tissus, cellules et autres échantillons ont peu de valeur en elles-mêmes. Elles ne représentent pas un but, mais un outil, et ne sont utiles qu'en fonction de l'objectif visé et de la capacité des utilisateurs/chercheurs à atteindre cet objectif. La véritable valeur de la banque de tumeurs apparaît lors de la réalisation de projets scientifiques, et plus spécialement par l'intégration de l'activité de banques de tumeurs à des projets de recherche translationnelle, dans le cadre d'essais cliniques. C'est cette intégration qui représente le défi actuel le plus urgent et le plus critique pour le succès de la recherche translationnelle sur le cancer. Les principales difficultés à résoudre dans ce défi sont le travail en réseau et un encadrement juridique adapté (« scénario juridique à jour »).



Pourquoi un travail en réseau des banques de tumeur ?

Les modifications des pratiques dans la médecine clinique - pour accepter la valeur clinique d'un nouveau marqueur ou d'un nouveau médicament - s'appuient aujourd'hui sur une évaluation précise et méthodique des « évidences » : des preuves scientifiques et médicales disponibles dans la littérature. Cette démarche méthodologique d'évaluation de « la preuve du concept » disponible est d'autant plus puissante qu'elle peut prendre en compte des essais multiples et de grande taille, regroupant donc un grand nombre de cas. Pour beaucoup de situations et de pathologies, il n'existe aucune institution au monde, et pratiquement aucun pays, capables de réaliser une étude comportant un nombre et une variété de cas suffisants. Le travail en réseau des banques de tumeurs constitue donc une réponse possible à ce défi. Une politique de travail en réseau permet théoriquement d'avoir accès à des séries homogènes plus importantes de cas communs analogues et/ou à des cas exceptionnels, d'avoir un accès unique aux cas inclus dans les essais cliniques multicentriques et traités par des équipes cliniques internationales, en facilitant de véritables échanges - les connexions réelles et de partage entre les centres - et en facilitant l'implication des sociétés scientifiques nationales et internationales dans des projets de recherche.

Le travail en réseau des banques de tumeurs implique :

- un système documentaire partagé, un ensemble de techniques standardisées, objectif facile à atteindre ;
- un programme commun de contrôle de qualité, également facile à mettre en place ;
- un centre de coordination - comité de pilotage ou comité scientifique - bien structuré, outil de base.
- des règles éthiques homogènes, défi principal, enjeu indispensable ;
- une volonté des investigateurs et des institutions de partager, collaborer... parfois difficile à obtenir.

De multiples exemples de réseaux existent, avec des structures différentes, imposant des objectifs spécifiques et des modes d'organisation particuliers. Il est donc indispensable de mettre en place une conception spécifique adaptée répondant aux besoins du réseau : quelques hôpitaux ou centres sélectionnés, une banque unique ou un réseau de banques de tumeurs hospitalières au niveau national (« réseau virtuel »).

Un réseau bien organisé a tout d'abord besoin d'une structure de coordination, de pilotage, bien structurée, garante de la stabilité du réseau, de la confidentialité des informations, du déploiement d'une politique d'assurance de qualité, de l'existence de protocoles homogènes et d'une reconnaissance permanente de la part des organismes de recherche pérennes et des commissions d'éthique. En d'autres termes, un concept de « négociant/médiateur honnête », un organisme de « bons offices ».

Un bureau de coordination efficace a besoin d'un personnel adéquat en nombre et en expertise (médecins biologistes, experts en informatique et en documentation sanitaire), d'un budget indépendant et stable (en particulier des agences gouvernementales ou supra-gouvernementales) et d'une plate-forme informatique conçue pour le projet.

Le réseau espagnol des banques de tumeurs

En Espagne, le réseau de banques de tumeurs (TBN), créé et coordonné par le programme de pathologie moléculaire (CNIO), a pour objectif de répondre à ces besoins en développant les banques de tumeur dans les hôpitaux espagnols. Chaque hôpital, ou groupe d'hôpitaux, en Espagne, est invité à contribuer au réseau et à cette activité collaborative, en utilisant des procédures homogènes de collecte, de traitement et de stockage d'échantillons de tissus néoplasiques et normaux, avec un programme de contrôle de qualité unique et une coordination centrale, de façon à rendre homogènes les analyses et permettre la conduite d'études moléculaires limitant les biais intrinsèques des études multicentriques.

Les banques de tumeurs des hôpitaux associés sont interconnectées par l'intermédiaire d'un réseau informatique, mais les tissus de chaque centre restent *in situ* dans l'hôpital et jouent ainsi un rôle clé dans le développement et l'amélioration de l'état de santé des patients, de la formation et des activités de recherche à l'intérieur de l'hôpital. Dans le même temps, elles constituent un outil favorisant une recherche multicentrique et multi-hospitalière sur le cancer.

Notre projet ne représente donc pas une banque de tumeurs centralisée, mais plutôt un réseau coopératif et coordonné de banques d'hôpitaux, où chaque hôpital reste seul « propriétaire » et responsable de ses propres échantillons.

Compte tenu du système de santé espagnol décentralisé, notre réseau est conçu comme un « réseau de réseaux », où les initiatives régionales et territoriales peuvent s'interconnecter par l'intermédiaire du réseau de la banque de tumeurs CNIO. Dans ce mode d'organisation, chaque réseau régional est autonome, mais tous utilisent des protocoles homogènes et des procédures techniques ayant fait l'objet d'un accord préalable ; ils répondent tous aux mêmes règles éthiques, ont le même code d'échantillons et un programme de contrôle de qualité unique.

Actuellement, le réseau des banques de tumeurs du CNIO regroupe 20 hôpitaux, couvrant ainsi plus de 8 millions de personnes, et son fichier informatique, partagé et unique, décrit plus de 27 500 échantillons congelés correspondant à 16 000 cas. En 2003-2004, plus de 150 projets ont reçu un soutien - la plupart d'entre eux étant des projets de coopération multicentriques qui portaient tant sur des développements biotechnologiques que sur des activités éducatives (ce dernier type d'activités n'est pas évalué ni enregistré par un système d'*impact factor* utilisé pour la littérature médicale et scientifique).

Le système de santé espagnol est décentralisé en 17 régions autonomes, et plusieurs réseaux régionaux de banques de tumeurs émergent dans certains territoires : Catalogne, Castille et León, Andalousie et Asturies. Le réseau CNIO entretient des accords de collaboration avec ces réseaux régionaux émergents et d'autres banques de tumeurs d'hôpitaux espagnols.

Nous espérons que, dans 2 ou 3 ans, plus de 50 banques de tumeurs associées à des hôpitaux nous rejoindront sur ce concept de « réseau de réseaux », couvrant ainsi plus de 20 millions de personnes, avec des protocoles techniques et éthiques similaires, un système d'enregistrement de référencement des échantillons unique, et un programme commun de contrôle de qualité.

Au niveau européen, il existe des réseaux de banques de tumeurs monothématiques très efficaces (tumeurs pédiatriques en Grande-Bretagne, cancers de la vessie pour un réseau international, entre autres, et bien d'autres), des banques de tumeurs nationales et régionales en Espagne (CNIO et RTICCC), Grande-Bretagne (NCTR-NTRAC), Pays de Galles, République d'Irlande et autres, y compris les Cancéropoles en France, et, enfin, des plates-formes internationales (TuBaFrost). Le défi sera d'essayer de construire une banque de tumeurs européenne.

Les développements techniques ont renouvelé l'exigence d'accès à des échantillons de tissus de grande qualité, d'autant plus que les biotechnologies ont de toute évidence une valeur clinique croissante. Le transfert de la recherche fondamentale à la recherche clinique exige la constitution de collections d'échantillons biologiques homogènes et de grande qualité pour que les études multicentriques identifient les nouveaux paramètres ayant une valeur clinique, par exemple ceux prédisant la réponse thérapeutique. Pour constituer des collections permettant de conduire des études moléculaires à grande échelle - sous-tendues par des essais cliniques de grande taille - des problèmes importants devront être résolus.

Un réseau européen de banques de tumeurs nécessitera :

- de favoriser l'émergence et le développement de banques de tumeurs hospitalières de grande qualité ;
- de permettre l'émergence de réseaux régionaux et nationaux bien organisés de banques de tumeurs ;
- des procédures techniques standardisées ;
- des contraintes éthiques homogènes ;
- un programme commun d'assurance de qualité ;
- un bureau de coordination/pilotage bien structuré (concept « médiation honnête ») ;
- une stabilité, en particulier financière ;
- une volonté et une attitude des investigateurs ouverte au partage.

Les solutions suivantes sont envisageables :

- un engagement actif de l'OCDE et/ou d'autres institutions pour promouvoir des réseaux d'excellence, nationaux et régionaux, de banques de tumeurs ;
- des cours et des ateliers internationaux et/ou régionaux ;
- des relations étroites avec les projets d'études cliniques internationales ;
- un « programme commun de bonnes pratiques » (TuBaFrost) ;
- un système « accord/refus » pour les divergences juridiques ;
- un bureau de coordination bien structuré, dépendant d'une organisation internationale (OCDE, EORTC, etc.). ♦

SUMMARY

Tumour banks network: the Spanish model

The banks of tumours exist since the pathological anatomy and cytology laboratories preserve tissue samples, in particular by paraffin inclusion. Nevertheless, the current biotechnological projections changed our needs to access to tissues and other biological samples. ♦

TIRÉS À PART

M. Morente