

# Les tumorothèques et les centres de ressources biologiques : intérêt, obligations et fonctionnement

*Tissue banks and biological resources centers.  
Interest, obligations and functioning*

C. Badoual\*, P. Bruneval\*, C. de Toma\*\*, B. Védie\*\*



C. Badoual

## Historique

Depuis plusieurs années, la prise en charge des échantillons biologiques dans les tumorothèques ou les centres de ressources biologiques (CRB) a beaucoup évolué, dans le but de protéger les patients et leurs prélèvements (1). Après la loi Huriet de 1988, puis celle de 1994 sur le respect du corps humain et l'utilisation des produits du corps humain, et enfin celle de bioéthique de 2004, il est apparu que la conservation d'échantillons biologiques congelés provenant de patients hospitalisés devenait indispensable et devait être coordonnée au sein d'une tumorothèque ou d'un CRB. Ces structures doivent permettre d'éviter des congélations réalisées dans des conditions non optimales, d'instaurer une traçabilité des prélèvements, de garantir leur bonne conservation, tout en respectant les aspects réglementaires relatifs à ces activités. Pour les tumorothèques, les exigences de l'Institut national du cancer (INCa) sont les suivantes (1, 2) : *"Les tumorothèques sont des infrastructures organisées pour la cryoconservation d'échantillons tumoraux de patients atteints de cancer, en réponse à des obligations médicales et sanitaires, et à des objectifs scientifiques. [...] la cryopréservation doit être garantie dans le cas où elle s'avère être un pré-requis à la réalisation des examens moléculaires permettant d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. En parallèle, la mission scientifique relève d'une démarche stratégique visant à préserver des échantillons biologiques destinés à des programmes*

*de recherche en cancérologie.*" En fonction des sites et des équipes, des tumorothèques et des centres de ressources biologiques ont été créés avec des interactions plus ou moins importantes (3, 4).

## Les centres de ressources biologiques

Les premières banques d'échantillons biologiques, bien que très précieuses pour la recherche médicale, ont malheureusement souvent été constituées et gérées dans de mauvaises conditions, faute de moyens, de contrôle et de formation spécifique. Aujourd'hui, ces infrastructures sont de mieux en mieux organisées, surveillées et reconnues tant au niveau national qu'international, ce qui leur permet d'assurer leur activité et d'être un véritable partenaire scientifique. La définition des CRB est apparue en 1999 à l'issue du travail de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur les infrastructures gestionnaires des ressources biologiques (*workshop* de Tokyo, 1999). Cette appellation a été entérinée en 2001 avec la création du comité consultatif des CRB par le ministère chargé de la Recherche. L'obligation d'autorisation de ces infrastructures par ce même ministère est devenue effective avec la parution du décret 2007-1220, le 10 août 2007, et de l'arrêté du 16 août fixant le modèle de dossier accompagnant la demande d'autorisation.

\* Service d'anatomie pathologique, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris ; faculté Paris-Descartes, Paris.

\*\* Centre de ressources biologiques de l'hôpital européen Georges-Pompidou, Paris ; faculté Paris-Descartes, Paris.

# Résumé

Les structures dédiées à la gestion des ressources biologiques sont en plein essor et de mieux en mieux organisées. Les centres de ressources biologiques (CRB) et les tumorothèques sont devenus les garants de la bonne utilisation des échantillons d'origine humaine. Les prélèvements effectués (tissus congelés, sang, etc.), accompagnés d'un consentement, pourront permettre, à terme, de rechercher de nouveaux facteurs pronostiques pour le patient ou de proposer des thérapies ciblées en fonction de l'évolution des connaissances sur sa pathologie. Ces banques d'échantillons établissent souvent des partenariats étroits avec des établissements de recherche, ces collaborations étant régies par des conventions et chartes.

Les CRB ont pour principales missions le recueil, la transformation, la conservation et la mise à disposition pour un usage scientifique d'échantillons biologiques. Leur organisation est très variable selon les sites. On trouve à la fois des CRB spécialisés, dont les collections concernent une thématique définie (maladies auto-immunes, maladies génétiques, maladies neurologiques, maladies cardiovasculaires, etc.), et d'autres plus généralistes ou regroupant plusieurs biothèques spécialisées au sein d'une infrastructure commune. Parmi ces différents CRB, les tumorothèques occupent une place très particulière. Ainsi, le plus souvent, elles sont indépendantes tant sur le plan financier qu'organisationnel – nous en reparlerons.

Sous l'impulsion du ministère chargé de la Recherche et des institutions concernées, la norme française NF S96-900 "Qualité des centres de ressources biologiques" a vu le jour en juillet 2008, fournissant les prescriptions générales pour la mise en place d'un système de management de la qualité. L'objectif est de permettre aux CRB de conserver, échanger et distribuer des échantillons biologiques de qualité.

Mieux structurés et encadrés par cette norme, les CRB peuvent jouer pleinement leur rôle de garant des droits des différents intervenants, tant au niveau éthique que réglementaire, que ce soit pour :

- les patients dont sont issues les ressources biologiques, en veillant à la gestion des consentements (avec la possibilité de les révoquer), le maintien de la confidentialité des données, la gestion des mises à disposition en tenant compte des consentements, de la justification scientifique et éthique des projets et en assurant la communication de leurs résultats aux niveaux collectif et individuel ;
- les déposants des collections, en assurant une gestion et une conservation de qualité de leurs échantillons biologiques. Ils bénéficient d'un droit de priorité sur leur utilisation. La mise à la disposition d'autres équipes scientifiques des collections, strictement encadrée, peut être l'occasion de collaborations ;
- les utilisateurs extérieurs à la constitution de la collection, en garantissant un accès à des ressources biologiques de qualité grâce à la publication d'un

catalogue des collections gérées par le CRB. Ce partenariat doit se faire dans le cadre d'un contrat ou d'une convention précisant les droits et devoirs de chacune des 2 parties.

Les CRB jouent également un rôle très important dans la veille réglementaire en apportant notamment un support pour le dossier de déclaration des collections et pour les demandes d'importation ou d'exportation des ressources biologiques. Grâce à cette structuration commencée il y a plus de 10 ans, les CRB sont devenus un élément essentiel de l'infrastructure sur laquelle s'appuient les biotechnologies et, en particulier, celles utilisant les techniques "omiques".

## Les tumorothèques

Les tumorothèques sont des infrastructures ayant pour mission la cryoconservation d'échantillons tumoraux issus de patients atteints de cancer, en réponse à des obligations médicales et sanitaires ainsi qu'à des objectifs scientifiques.

Il convient de distinguer la conservation à visée sanitaire, pour la prise en charge individuelle du patient, de celle destinée à la mise à disposition d'échantillons pour des projets de recherche en cancérologie. Une des missions des tumorothèques est de garantir une bonne gestion entre les prélèvements tumoraux à visée sanitaire et à visée scientifique.

## Les tumorothèques sanitaires

Les tumorothèques sanitaires ont pour finalité de cryoconserver des prélèvements qui ont un intérêt pour le diagnostic, le pronostic et le choix thérapeutique. Dans le contexte d'une évolution vers une médecine personnalisée et le développement de thérapies ciblées, la conservation des ressources biologiques adaptées pour analyser la spécificité génétique et biologique des tumeurs constitue un enjeu majeur pour le bénéfice individuel du patient. La liste des lésions pour lesquelles une congélation systématique est nécessaire est fournie par l'INCa, dans l'objectif de conserver du matériel biologique

## Mots-clés

Tumorothèque  
Centre de ressources biologiques  
Recherche translationnelle

## Summary

*Structures dedicated to the management of biological resources are booming and are getting more and more developed. Biological resource centers and tissue banks have become the guarantee for the proper use of human samples. Samples (frozen tissue sections, blood), accompanied by a consent, may eventually allow to find new prognostic factors for the patient or to design targeted therapies based on the evolution of knowledge about the patient's disease. These biobanking structures can often have close partnerships with research institutions, these collaborations being governed by rules and agreements.*

## Keywords

Tissue banks  
Biobanking  
Translational research

adapté à la réalisation d'examens moléculaires des marqueurs diagnostiques et pronostiques. Depuis 2011 (2), les tumeurs nécessitant une congélation réglementaire sont les sarcomes, les lymphomes et les tumeurs pédiatriques. Comme la cryoconservation est un acte coûteux, le stockage d'échantillons biologiques dans les tumorothèques ne peut pas et ne doit pas être systématique.

La mission "sanitaire" des tumorothèques est inscrite au sein du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement du cancer. Le cinquième critère d'agrément pour la pratique de la chirurgie des cancers stipule que, en cas de besoin pour la prise en charge d'un malade, l'accès à une tumorothèque doit être organisé sur place ou garanti par une convention, selon les recommandations de conservation des prélèvements définies par l'INCa.

### Les tumorothèques scientifiques

L'autre aspect des tumorothèques est la cryoconservation des tumeurs à visée scientifique, qui représente un enjeu majeur pour la constitution de collections spécifiques répondant à une stratégie définie au sein des établissements et dans le cadre de réseaux de recherche (5-11).

Les échantillons issus du soin peuvent être utilisés en recherche dans le respect des conditions suivantes :

- information du patient et obtention de son consentement à l'utilisation d'une partie de ses échantillons pour la recherche (avec la possibilité de révoquer à tout moment ce consentement) ;
- garantie de la confidentialité des données associées.

Dans ce contexte, il ne faut pas oublier les prérogatives de la charte éthique des tumorothèques, qui stipule notamment que :

- une partie de la tumeur doit être réservée au bénéfice individuel du patient ;
- lorsque l'utilisation des échantillons tumoraux est susceptible de comprendre un examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles de la personne, le patient doit être dûment informé, préalablement à cet examen, de la nature et de la finalité dudit examen et doit donner un consentement exprès ;
- la mise à disposition d'échantillons tumoraux humains pour la recherche doit se faire de préférence sous forme de produits dérivés, en quantité définie, de qualité contrôlée et pour un programme de recherche défini.

Toute mise à disposition doit être encadrée par des conventions définissant les droits et devoirs de chaque partie.

### Le consentement

Conformément à ce qui a été indiqué précédemment, l'obtention du consentement signé du patient est une démarche essentielle. En France, la signature d'un consentement "non-opposition" peut être acceptée dans certains cas, mais est le plus souvent rejetée dans le cadre de collaborations et de publications internationales.

Tout projet de recherche utilisant des échantillons cryoconservés doit être soumis à un comité de protection des personnes (CPP), qui rendra un avis favorable à la réalisation de la recherche en tenant compte, notamment, des conditions d'information du patient et de recueil des échantillons.

Deux textes internationaux traitent des droits des patients et des questions éthiques concernant l'utilisation de prélèvements du corps humain :

- la convention dite d'Oviedo, signée par la France en 1997 ;
- la recommandation du Conseil de l'Europe du 15 mars 2006.

Ces deux textes recommandent un "consentement approprié" pour l'utilisation à des fins de recherche de prélèvements biologiques issus du soin.

### Conclusion

Les structures dépositaires des ressources biologiques doivent répondre aux exigences institutionnelles et légales.

Leur mission est de conserver les échantillons biologiques d'origine humaine et de garantir leur accessibilité pour :

- les patients, dans le but d'améliorer leur prise en charge diagnostique et thérapeutique ;
- les besoins de la recherche scientifique fondamentale et translationnelle. En particulier, les structures ou les tumorothèques peuvent constituer un enjeu majeur dans le cadre de pathologies rares.

La valorisation et la pérennisation de ces structures passent par l'obtention de la certification prévue dans le cadre de la norme NF S96-900. ■

*C. Badoual déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.  
Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.*

## Références bibliographiques

1. <http://www.e-cancer.fr>
2. Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie. Actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques. Collection Référentiels et recommandations. Boulogne-Billancourt : INCa, 2011.
3. Chabannon C, Lassailly F, Romain S et al. Le réseau des centres de ressources biologiques (CRB) et tumorothèques de l'agglomération marseillaise. *Med Sci (Paris)* 2006;22 Spec No 1:26-31.
4. Hofman V, Gaziello MC, Bonnetaud C et al. Mise en place d'indicateurs de suivi au sein d'une tumorothèque et/ou d'un centre de ressources biologiques : pourquoi et comment ? *Ann Pathol* 2012;32(2):91-101.
5. [www.canceropole-idf.fr](http://www.canceropole-idf.fr)
6. Rial-Sebbag E. Conditions d'utilisation d'échantillons biologiques d'origine humaine pour des recherches scientifiques. Aspects éthiques et réglementaires. *Med Sci (Paris)* 2006;22 Spec No 1:8-14.
7. Womack C, Gray NM. Banking human tissue for research: vision to reality. *Cell Tissue Bank* 2009;10(3):267-70.
8. Hewitt R, Hainaut P. Biobanking in a fast moving world: an international perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011;2011(42):50-1.
9. Cambon-Thomsen A, Thorisson GA, Mabile L et al.; BRIF Workshop Group. The role of a bioresource research impact factor as an incentive to share human bioresources. *Nat Genet* 2011;43(6):503-4.
10. Mancini J, Chabannon C, Vey N, Billard-Daufresne LM, Pellegrini I, Julian-Reynier C. La recherche biomédicale à l'ère des tumorothèques. Point de vue des patients atteints de cancer. *Med Sci* 2012;28:28-32.

## Discussion

P. Leroy<sup>1</sup>, F. Scotté<sup>1,2</sup>

Il se pose aujourd'hui la question de la généralisation de la notion, typiquement française, de non-opposition pour étendre la recherche du consentement, qui est maintenant incontournable pour la publication de travaux. Cette question est le point de départ d'une volonté grandissante des praticiens, chercheurs et patients d'obtenir une meilleure information pour un meilleur consentement.

Il faut tenir compte de la vulnérabilité du patient, qui devient une personne malade. Il doit intégrer une masse d'informations colossale à sa connaissance et à ses représentations de la maladie pour permettre le cheminement de sa réflexion, qui est en décalage avec la temporalité de sa prise en charge "dans l'urgence".

Les chirurgiens rapportent leurs difficultés à gérer la lourdeur de l'information à donner au patient qui va être opéré,

concernant tant la procédure chirurgicale que ses risques. Ce à quoi il faut ajouter l'information et la recherche du consentement pour la conservation des échantillons en tumorothèque. Cette réflexion amène inévitablement à s'interroger sur la frontière entre soins et recherche. Peut-on considérer qu'il y a une perte de chances pour le patient en cas de refus de participation à la tissuthèque, à l'heure où les progrès de la recherche dans le cadre de la médecine personnalisée sont exponentiels ?

<sup>1</sup> Unité fonctionnelle de soins oncologiques de support, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris ; laboratoire d'éthique médicale, université Paris Sorbonne Cité, Paris.

<sup>2</sup> Service d'oncologie médicale, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.



4<sup>èmes</sup> Journées Inter-régionales  
de mise en commun des référentiels  
en Soins Oncologiques de Support

19&20 décembre 2013 > Espace Tête d'Or - LYON

Renseignements et inscription : [www.afsos.org](http://www.afsos.org)

