

Joseph Henny
en collaboration avec Marie Zins et Marcel Goldberg
et avec la participation de Georges Dagher et Bruno Clément

GUIDE POUR LA CONSTITUTION D'UNE

Biobanque associée aux études
épidémiologiques en population
générale

A blurred, high-angle photograph of a crowd of people walking on a light-colored floor. The motion blur is horizontal, suggesting a busy public space. The colors of the clothing are muted and soft due to the blur.

 **Inserm**

Lavoisier

**GUIDE POUR LA CONSTITUTION
D'UNE BIOBANQUE ASSOCIÉE
AUX ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES
EN POPULATION GÉNÉRALE**

Chez le même éditeur

Surveillance épidémiologique, par P. Astagneau et Th. Ancelle

Traité de prévention, par F. Bourdillon

Traité de santé publique, par F. Bourdillon, G. Brücker et D. Tabuteau

Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives, par J. Bouyer (réimpression 2009)

L'équilibre nutritionnel. Concepts de base et nouveaux indicateurs. Le SAIN et le LIM,
par M. et N. Darmon

Le vieillissement : rythmes biologiques et hormonaux, par J. Epelbaum

Le placenta humain, par D. Évain-Brion et A. Malssiné

Enfants maltraités. Les chiffres et leur base juridique en France, par A. Tursz et
P. Gerbouin-Rerolle

Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson et J.-Ch. Piette

Principes de médecine interne Harrison, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper,
S.L. Hauser, D.L. Longo et J.L. Jameson

La Petite Encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier

Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin

Le Flammarion médical, par M. Leporrier

*Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et
des médicaments*, par G.S. Hill

L'anglais médical : spoken and written medical english, par C. Coudé et X.-F. Coudé

GUIDE POUR LA CONSTITUTION D'UNE BIOBANQUE ASSOCIÉE AUX ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN POPULATION GÉNÉRALE

Joseph HENNY

en collaboration avec Marie ZINS et Marcel GOLDBERG
avec la participation de Georges DAGHER et Bruno CLÉMENT

Lavoisier

www.editions.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc

Édition : Béatrice Brottier

Fabrication : Estelle Perez

Couverture : Isabelle Godenèche

Composition : Softwin, Bucarest (Roumanie)

Impression : EMD, Lassay-les-Châteaux

***Ouvrage réalisé avec le concours de l'Inserm
(Institut national de la santé et de la recherche médicale)***

Les auteurs

Joseph HENNY, Pharmacien, Docteur d'État ès Sciences pharmaceutiques, responsable biologie et biobanque cohorte Constances, plateforme de recherche Cohortes en population, UMR 1018 Inserm-UVSQ, Villejuif.

Marie ZINS, Docteur en Médecine et en Épidémiologie, Maître de conférences, Praticien hospitalier, faculté de Médecine Paris-Île-de-France-Ouest ; plateforme de recherche Cohortes en population, UMR 1018 Inserm-UVSQ, Villejuif

Marcel GOLDBERG, Docteur en Médecine, en Mathématiques appliquées et en Biologie humaine, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, faculté de Médecine Paris-Île-de-France-Ouest ; plateforme de recherche Cohortes en population, UMR 1018 Inserm-UVSQ, Villejuif.

Georges DAGHER, Coordonnateur de l'infrastructure nationale BIOBANQUES, Inserm US 13, Paris.

Bruno CLÉMENT, Responsable scientifique de l'infrastructure nationale BIOBANQUES, Inserm UMR 991, Rennes.

Sommaire

Préface	XI
Pourquoi ce document ?	XIII

L'INGÉNIERIE DE LA BIOBANQUE

1. Objectifs et solutions techniques pour une biobanque associée à une étude en population	3
Objectifs d'une biobanque	3
Objectifs scientifiques	5
Objectifs opérationnels et techniques	5
Méthode de travail pour la préparation de ce document	6
2. Analyse des fonctions et recommandations de solutions techniques pour une biobanque	9
Prélèvements et recueil d'échantillons biologiques	9
<i>Prélèvement sanguin</i>	10
<i>Recueil urinaire</i>	13
<i>Recueil salivaire</i>	13
<i>Recueil des selles</i>	13
<i>Autres matériaux biologiques</i>	14
<i>Cas particuliers de composés labiles</i>	14
<i>Identification des prélèvements</i>	14
Transport	15
<i>Périodicité</i>	15
Réception des échantillons	15
Aliquotage	16
<i>Cryotubes</i>	16
<i>Paillettes haute sécurité</i>	17
Identification des aliquots	18
<i>Numéro d'identification</i>	18
<i>Équipements nécessaires (cas particulier de l'aliquotage manuel)</i>	19
<i>Systèmes d'identification du futur : radio-identification</i>	19
Stockage : conservation des échantillons biologiques	20
<i>Froid mécanique</i>	21
<i>Azote liquide</i>	23
Modes de rangement	24
Retrait d'échantillons	25
<i>Recherche d'échantillons</i>	26
<i>Récupération d'échantillons</i>	26

Expédition des échantillons aux laboratoires utilisateurs	27
<i>Sécurité biologique</i>	27
<i>Règles de transport</i>	27
<i>Modalités de transport</i>	27
<i>Étiquetage</i>	28
Fonctions support.	28
<i>Système informatisé de gestion des stocks</i>	28
Politique de qualité.	31
<i>Assurance qualité</i>	31
<i>Maintenance</i>	32
<i>Élimination des déchets</i>	33
Management de la biobanque	33
<i>Ressources humaines</i>	33
<i>Modèle économique</i>	34
<i>Accès aux matériaux biologiques conservés</i>	34
Gouvernance de la biobanque	34
<i>Aspects organisationnels</i>	35
<i>Aspects juridiques</i>	36
<i>Propriété des échantillons biologiques</i>	36
<i>Règles de fonctionnement</i>	36
<i>Accès aux matériaux biologiques conservés</i>	37
Infrastructures	37
<i>Descriptif des postes de travail</i>	38
<i>Descriptif des installations de stockage</i>	39
<i>Administration</i>	41
<i>Sécurité</i>	42
Biobanque miroir	42
<i>Analyse critique</i>	42
<i>Conclusion</i>	43
Certification	43
Biosécurité	44

PROPOSITIONS DE STRATÉGIES

3. Options techniques pour le traitement des échantillons	47
Problèmes généraux	47
<i>Traitement centralisé versus traitement délocalisé sur sites de</i> <i>prélèvement de la « phase préconservation »</i>	47
Les grands choix.	49
Scénario 1 : aliquotage délocalisé manuel en cryotubes	50
<i>Principe</i>	50
<i>Ressources humaines</i>	51
<i>Locaux</i>	52

<i>Étude critique</i>	52
<i>Conclusion</i>	53
Scénario 2 : aliquotage centralisé robotisé en cryotubes	54
<i>Principe</i>	54
<i>Variante : utilisation d'un trieur de tubes (tube sorter)</i>	55
<i>Ressources humaines</i>	55
<i>Locaux</i>	56
<i>Étude critique</i>	56
<i>Conclusion</i>	58
Scénario 3 : aliquotage, stockage et retrait d'échantillons robotisés. . .	59
<i>Principe</i>	59
<i>Ressources humaines</i>	60
<i>Locaux</i>	60
<i>Étude critique</i>	60
<i>Conclusion</i>	62
Scénario 4 : aliquotage centralisé robotisé en paillettes	63
<i>Principe</i>	63
<i>Ressources humaines</i>	64
<i>Locaux</i>	65
<i>Étude critique</i>	65
<i>Conclusion</i>	66
Options	67
<i>Option n° 1 : aliquotage centralisé robotisé en cryotubes ;</i> <i>robotisation partielle du retrait des aliquots</i> <i>(compatible avec le scénario n° 2)</i>	67
<i>Option n° 2 : conservation partielle en cryotubes et en vapeur d'azote</i> <i>liquide (compatible avec les scénarii n° 2 et n° 3, voire n° 4)</i>	68
<i>Option n° 3 : cas particulier de la conservation</i> <i>des acides nucléiques (ADN)</i>	69
<i>Option n° 4 : démultiplication du nombre des aliquots</i> <i>(compatible avec les scénarii n° 2 et n° 3)</i>	74
<i>Option n° 5 : aliquotage robotisé sur chaque site de prélèvement</i> <i>(compatible avec les scénarii n° 2 et n° 3,</i> <i>possible avec limites avec le scénario n° 4)</i>	74
4. Choix de la structure chargée de la conservation des échantillons . . .	77
Stratégie interne	77
<i>Principe</i>	77
<i>Étude critique</i>	78
<i>Conclusion</i>	78
Stratégie externe	78
<i>Principe</i>	78
<i>Étude critique</i>	80
<i>Conclusion</i>	80

5. Création et valorisation d'une biobanque	81
Chronologie simplifiée des opérations pour la création d'une biobanque associée à une étude en population	81
Valorisation de la biobanque	82
<i>Biobanque associée à une étude épidémiologique</i>	82
<i>Mutualisation de biobanques</i>	83
Encadré : limites de ce document	85
Concernant les orientations	85
Concernant les solutions techniques présentées	85
Concernant la faisabilité des différentes solutions	85
Concernant la gestion des données	85
Concernant le traitement préanalytique (ou préconservation)	86
Concernant les ressources humaines	86
Concernant l'utilisation de spécimens biologiques par les laboratoires demandeurs	86
Concernant le plan de financement	86
6. L'infrastructure nationale BIOBANQUES	87
Objectifs stratégiques de biobanques	88
Structuration de biobanques	88
<i>Coordination, dissémination et formation</i>	88
<i>Qualité et biosécurité</i>	89
<i>Plate-forme réglementaire, éthique et sociétale</i>	90
<i>Méthodologie et outils statistiques</i>	90
<i>Bioinformatique et interopérabilité des bases de données</i>	91
<i>Développement technologique</i>	91
<i>Partenariats public-privés</i>	92
Conclusion générale	95
Références bibliographiques	99
Documents généraux : recommandations d'organismes officiels ou professionnels	99
Publications scientifiques	100
Annexes	107
Annexe 1 : exemple de cahier des charges pour la pré-étude d'une biobanque (résumé)	109
Annexe 2 : analyse financière des différents scénarii proposés	112
Annexe 3 : fiche de renseignement à compléter par les équipes de recherche utilisatrices d'échantillons	115
Annexe 4 : monitoring des prélèvements (exemple)	116
Annexe 5 : critères de décision pour les choix à effectuer	117
Annexe 6 : fournisseurs potentiels contactés. Remerciements	120

Préface

En 2020, 75 p. 100 des décès au niveau mondial seront dus à des maladies chroniques complexes. Les avancées au niveau des technologies de haut débit, notamment en génomique, ont permis des avancées importantes, notamment en termes de définitions de sous-groupes de pathologies. Par ailleurs, on a vu apparaître des pandémies au cours des dernières décennies. À titre d'exemple, le SRAS, le VIH ou encore la réémergence de pathologies telles que la dengue ou le chikungunya. Les conséquences de ces pathologies en termes de santé publique et d'économie sont considérables. Les grands défis de la recherche biomédicale consistent à mieux comprendre et combattre les maladies complexes, les nouvelles pandémies et à déchiffrer les ressorts de nos différences individuelles afin de mieux comprendre les causes des maladies et de développer des traitements plus efficaces.

De nombreuses recherches sont articulées autour d'études de caractéristiques, de différences et de singularités génétiques. Dans le champ thérapeutique, les travaux visent à développer une médecine personnalisée qui répond efficacement et rapidement aux besoins des patients. Dans ce cadre, les échantillons biologiques et leurs données associées sont essentiels pour :

- élucider les interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux responsables de pathologies, comprendre les mécanismes des maladies complexes et des maladies rares ;
- développer des programmes médicaux ajustés aux particularités des patients et savoir, en fonction de facteurs de risques identifiés, adapter la prévention, diagnostiquer précocement et orienter vers un traitement adapté ;
- déterminer les influences des facteurs génétiques sur les effets et les résultats des traitements, prévenir les effets délétères, fournir des médicaments sûrs, efficaces et adaptés en fonction des particularités individuelles ;
- identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, développer de nouveaux médicaments ou améliorer ceux existants.

La recherche, en utilisant ces ressources telles que la génomique, la protéomique ou encore l'imagerie, a accompli des avancées majeures dans la compréhension des facteurs physiopathologiques qui sous-tendent les maladies complexes et rares. Les études d'associations génétiques (GWA) ont permis l'identification d'associations génétiques dans le diabète de type 1 et de type 2, la pathologie coronarienne, le cancer colorectal, du sein, ou de la prostate, la dégénérescence maculaire, la maladie de Crohn, l'autisme, les maladies neurodégénératives.

Malgré ces avancées dans différents domaines, la recherche biomédicale rencontre différents obstacles qui limitent le développement de la recherche étiologique, de la recherche translationnelle ou du développement de nouvelles molécules thérapeutiques. Parmi ces obstacles figure l'accès aux échantillons biologiques provenant de cohortes d'individus bien définis sur le plan clinique et, en particulier dans le domaine de l'épidémiologie génétique, la nécessité d'accès à un grand nombre de sujets pour identifier des

associations génétiques dans les maladies complexes significatives sur le plan statistique. Pour relever ces défis, il est indispensable de s'assurer de la qualité des échantillons, de la standardisation ou de l'harmonisation de leur collecte, transformation et conservation. De plus, il est nécessaire d'élargir le champ des pathologies concernées, d'aboutir à une interopérabilité des bases de données et, bien entendu, de garder la confiance qu'accordent les citoyens à ces activités.

Il est donc important que la communauté de la recherche biomédicale coordonne mieux ses efforts pour assurer le recueil et la conservation d'échantillons biologiques dans des conditions techniques qui en garantissent la qualité et la possibilité de mise en commun pour des analyses groupées. C'est l'objectif majeur de l'infrastructure nationale BIOBANQUES récemment créée. Dans ce contexte, il faut spécifiquement prendre en considération le cas particulier des biobanques associées à des études épidémiologiques en population. On voit en effet se développer de très grandes études épidémiologiques incluant des dizaines, voire des centaines de milliers de sujets a priori non malades, recrutés en dehors du contexte hospitalier, et qui associent des biobanques aux données épidémiologiques recueillies sur les participants. Ce contexte particulier de constitution des biobanques a des conséquences importantes en termes méthodologiques et techniques.

L'ambition du présent ouvrage est d'apporter une contribution orientée vers le contexte des études épidémiologiques en population générale, pour un public scientifique qui n'a pas toujours les compétences techniques pour faire les meilleurs choix concernant les différentes étapes de la constitution, de la maintenance et de l'utilisation d'une biobanque. Il est prévu ultérieurement, dans le cadre de l'infrastructure nationale BIOBANQUES (présentée au chapitre 6), de mettre régulièrement au point des procédures opératoires standardisées (POS) détaillées pour chacune des opérations afférentes aux biobanques.

Georges DAGHER et Bruno CLÉMENT

Pourquoi ce document ?

Les grandes études en population (cohortes, cas-témoins, enquêtes transversales) s'accompagnent de plus en plus souvent de la constitution d'une biobanque, associant ainsi aux données cliniques, biologiques, environnementales et comportementales collectées, la conservation d'échantillons biologiques. Les biobanques constituent ainsi un élément indispensable des dispositifs d'information sur l'état de santé lié aux phénotypes, aux génotypes et aux facteurs d'environnement.

Dans ce cadre, il est indispensable de conserver les informations recueillies durant plusieurs années, voire plusieurs décennies. En effet, l'évolution des connaissances scientifiques, l'apparition de nouveaux problèmes de santé publique renouvellent rapidement les questions auxquelles il faut apporter des réponses dans les meilleurs délais : pouvoir disposer de données déjà recueillies que l'on peut analyser à la lumière de nouvelles questions est alors un avantage décisif. D'autre part, les techniques analytiques évoluent également de façon très rapide : une biobanque permettra de mesurer des paramètres biologiques au moyen de méthodes améliorées par rapport au moment du recueil du matériel biologique, ou des paramètres inconnus à cette époque.

Le but de ce document est de faire le point sur les principaux aspects de la constitution, du fonctionnement et de l'utilisation des biobanques associées à des études en population générale, et de proposer les éléments à prendre en compte pour l'établissement du cahier des charges d'une biobanque associée à une étude épidémiologique en population.

Une première version a été rédigée dans le cadre de la préparation du projet Constances, qui est une importante cohorte épidémiologique prospective en population générale (www.constances.fr/). La mise en place d'un tel projet de grande ampleur suppose d'établir une infrastructure lourde et complexe. Celle-ci a été conçue comme une structure ouverte aux équipes de recherche qui y trouveront matière pour leurs travaux. Elle cherche à répondre, autant que faire se peut, aux demandes actuelles et futures, tout en garantissant une confidentialité absolue sur les informations et les spécimens conservés, chaque partenaire conservant une totale maîtrise sur l'ensemble des données et échantillons qu'il confie. Ce concept est particulièrement novateur en France, mais courant dans d'autres pays. De ce fait, les solutions techniques et les modalités d'organisation retenues pour Constances se trouvent ne pas être spécifiques du projet Constances lui-même.

Il est en effet apparu que l'important travail scientifique et technique exploratoire réalisé pour la préparation de la biobanque de Constances pouvait être utile à des équipes qui envisagent, dans d'autres contextes, la constitution d'une biobanque associée à une étude de santé en population générale. Ce document a donc une portée plus générale, et tout initiateur d'un projet de biobanque peut en tirer profit en l'adaptant à ses propres objectifs. Dans cet esprit ce document a pour objet :

- de préciser les différentes solutions techniques possibles pour la constitution d'une biobanque appliquée à des fins de recherche scientifique ;
- de dégager la ou les solutions techniques les plus innovantes à l'heure actuelle pour les différents éléments constituant une biobanque ;

- et, enfin, de proposer des stratégies de valorisation de l'activité ainsi créée. En effet, il convient de prévoir, dès leur conception, la valorisation des collections entreposées afin qu'elles soient aisément utilisées par la communauté scientifique, tout en respectant les règles déontologiques et éthiques de non-financiarisation des produits conservés.

Remarque importante : dans ce document, on envisage la constitution d'une biobanque dans un contexte de collecte de spécimens biologiques décentralisée multi-centrique à distance d'une biobanque centrale, ce qui est le cas de beaucoup d'études épidémiologiques en population générale, et impose des contraintes particulières (standardisation intercentres, transport, etc.). Cependant, les recommandations proposées sont tout à fait compatibles avec un recueil dans un centre unique.

La mise en place d'une biobanque engage l'avenir à long terme. Ce doit être un outil conçu pour être utilisable pendant au moins vingt ans dans un monde particulièrement évolutif. Il est généralement reconnu que les technologies dans le domaine de la biologie moléculaire changent tous les trois ans. Par conséquent, cet outil doit être très flexible et en mesure d'anticiper les besoins futurs.

Toute étude de population s'adresse en général à une multitude d'utilisateurs potentiels susceptibles d'exprimer des besoins très variés et diversifiés et, de plus, variables dans le temps. À ce jour, il se révèle impossible de recenser avec précision tous les domaines d'applications potentiels : c'est pourquoi le choix d'un programme de base a été privilégié dans ce document, en laissant la porte ouverte à une extension pour des programmes de recherche plus spécialisés qui feraient appel à des matériaux biologiques nécessitant des traitements ou des précautions particuliers lors du prélèvement et/ou lors des étapes préconservation.

Ce document est composé de plusieurs parties :

- des recommandations générales, qui reflètent l'état de l'art en matière d'ingénierie de biobanques. C'est un domaine en évolution très rapide, et de nombreux industriels s'intéressent actuellement de près à ce marché en pleine expansion. Il convient toutefois d'être vigilant, à la fois sur le choix des solutions techniques proposées et des fournisseurs. En raison de la durée de vie d'une biobanque, ces derniers devront apporter les meilleures garanties de pérennité ;
- des éléments relatifs aux principaux choix de stratégie concernant deux aspects essentiels : la structure chargée de la conservation des échantillons biologiques ; les options techniques pouvant être retenues pour le traitement et la conservation des échantillons ;
- une présentation succincte de l'infrastructure nationale BIOBANQUES, qui coordonne l'ensemble des biobanques en France et assure le lien avec les structures scientifiques équivalentes à l'échelle européenne et internationale.

L'ouvrage est le fruit d'une longue collaboration entre **Joseph Henny**, biologiste pionnier des biobanques en France, et de **Marie Zins** et **Marcel Goldberg**, épidémiologistes, responsables de grandes cohortes en population. Joseph Henny a dirigé le laboratoire de Biologie clinique du Centre de médecine

préventive de Vandœuvre-lès-Nancy. Marie Zins et Marcel Goldberg sont responsables des cohortes GAZEL et CONSTANCES.

Georges Dagher et **Bruno Clément** sont respectivement coordonnateur et responsable scientifique de l'infrastructure nationale BIOBANQUES.

Les grandes études en population s'accompagnent de plus en plus souvent de la constitution d'une biobanque, associant aux données cliniques, biologiques, environnementales et comportementales collectées la conservation d'échantillons biologiques. Les biobanques sont ainsi un élément indispensable des dispositifs d'information sur l'état de santé lié aux phénotypes, aux génotypes et aux facteurs d'environnement.

La conservation des informations recueillies devient alors indispensable, permettant de disposer de données déjà collectées pour apporter une réponse rapide lorsque surgit une nouvelle question de santé publique ou pour mesurer les paramètres biologiques à l'aide de méthodes plus performantes qu'au moment du recueil des informations ou selon de nouveaux de paramètres.

L'objectif de ce livre est de faire le point sur les principaux aspects de la constitution, du fonctionnement et de l'utilisation de biobanques associées à des études en population générale et d'apporter une aide pour l'établissement du cahier des charges d'une biobanque.

L'ouvrage comporte :

- des recommandations générales qui reflètent l'état de l'art en matière d'ingénierie de biobanques ;
- des éléments relatifs aux principaux choix stratégiques concernant la structure chargée de la conservation des échantillons biologiques et les options techniques pouvant être retenues pour le traitement et la conservation des échantillons ;
- une présentation de l'infrastructure nationale BIOBANQUES, qui coordonne l'ensemble des biobanques en France et assure le lien avec les structures scientifiques équivalentes à l'échelle européenne et internationale.

L'ouvrage s'adresse aux médecins, biologistes et chercheurs impliqués dans la collecte et l'exploitation des ressources biologiques.

www.editions.lavoisier.fr



978-2-7430-1448-3

