

Les biobanques en France : enjeux et contraintes

Véronique Hofman^{a,b,d}, Eric Selva^a, Christian Chabannon^{b,c}, Christelle Bonnetaud^{a,b}, Marie-Clotilde Gaziello^a, Olivier Bordone^a, Virginie Gavric-Tanga^a, Marius Ilie^d, Paul Hofman^{a,b,d,*}

RÉSUMÉ

Les tumorothèques se sont historiquement développées autour de l'activité médicale destinée à collecter et à conserver des échantillons tissulaires et cellulaires permettant d'établir le diagnostic et le pronostic des tumeurs. C'est donc initialement vers une activité de soins que les tumorothèques se sont orientées, pour laquelle les pathologistes jouent un rôle prépondérant. Rapidement, il est apparu que le matériel biologique conservé dans le cadre de cette activité de soins pouvait représenter une source d'études scientifiques dont le potentiel apparaît pleinement aujourd'hui à l'ère des analyses moléculaires à haut débit. Les tumorothèques deviennent donc progressivement des outils pour la recherche clinique et translationnelle en oncologie. Néanmoins, la « re-qualification » d'un échantillon issu des soins en une « ressource biologique » nécessite la réunion de conditions et d'informations faisant appel à des compétences très différentes. Si les pathologistes restent les acteurs indispensables capables d'évaluer la possibilité de congeler un fragment tissulaire sans pénaliser le diagnostic réalisé à partir d'un tissu fixé dans de la formaldéhyde, la réunion des informations administratives et médicales anonymisées, la délivrance d'une information relative à l'existence de la tumorothèque, le recueil de l'accord du patient, et l'association aux échantillons tumoraux d'échantillons d'autres natures, telles que les cellules sanguines, source d'ADN constitutionnel, font intervenir d'autres acteurs, cliniciens, chirurgiens, biologistes, personnels infirmiers et administratifs. En outre ces acteurs doivent être coordonnés dans leurs interventions, de même que doivent être organisées les relations – les interfaces – entre la tumorothèque et les utilisateurs sollicitant un accès aux échantillons. La réunion de ces conditions définit les Centres de ressources biologiques (CRB) au sens de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ou de l'Inserm. Les tumorothèques sont un exemple particulier de CRB, leur particularité

SUMMARY

Biobanks in France: challenges and constraints

The initial mission of the tumor biobanks was to collect and to store frozen tissue and cellular specimens in order to increase the possibilities for the diagnosis and the prognosis of tumors. In this regard, the surgical pathologists play a central role. Rapidly, it was obvious that these different frozen specimens could be an important source of biological products for scientific programs. Therefore, human biobanks have been progressively becoming structures for clinical and translational research projects in oncology. If surgical pathologists are able to evaluate the necessity to freeze a lesion, without hindering the diagnosis made in parallel from a formaldehyde fixed tissue specimen, different actors (physicians, surgeons, biologists, nurses, technicians) must be involved for the different actions existing in a tumor biobank (such as clinical and biological data recording, collect consent of patient, etc.) The Centers for biological resources (CBR), as defined by Inserm and by the OCDE, have for mission to collect miscellaneous biological products, in particular from human origin (tissues, nucleic acids, plasma, etc.) for a research goal only. In this regard, the tumor biobanks are a particular example of CBR. However, in these latter structures, the number of samples is limited, leading the necessity to set up different networks.

Tumor bank – human biobank – pathology.

a Tumorothèque/CRB Inserm

Centre hospitalo-universitaire – Hôpital Pasteur
B.P. 69
06002 Nice cedex

b Réseau des tumorothèques du Cancéropôle PACA

c Tumorothèque/CRB

Institut Paoli-Calmettes (Centre de lutte contre le cancer)
13273 Marseille cedex

d Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale

Centre hospitalo-universitaire – Hôpital Pasteur
B.P. 69
06002 Nice cedex

*Correspondance

hofman.p@chu-nice.fr

étant que la collecte de matériel biologique tumoral non répliquable dans le cadre des soins limite nécessairement leur capacité à constituer des collections de taille significative. Pour répondre à cette difficulté, aggravée par l'usage d'un nombre croissant de paramètres cliniques et biologiques pour définir des groupes homogènes de patients et de maladies néoplasiques, les tumorothèques ont la possibilité de s'organiser en réseaux permettant de mettre en commun leurs ressources.

article reçu le 18 septembre, accepté le 30 septembre 2009.

© 2009 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

**Tumorothèque – pathologie –
Centre de ressources biologiques**

1. Introduction

La mise en place de programmes nationaux permettant de conserver et d'utiliser des échantillons biologiques d'origine humaine, et le soutien apporté par la Direction hospitalière de l'organisation des soins (DHOS), l'Institut national du cancer (INCa), l'Inserm, l'Agence nationale de la recherche (ANR), et maintenant le GIS IBISa (Infrastructures en biologie santé et agronomie), pour la structuration de ces collections, ont permis le développement d'infrastructures identifiées dans les établissements publics de santé, appelées tumorothèques et Centres de ressources biologiques (CRB). Le concept de CRB a initialement été développé par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), pour désigner des structures presque industrielles, censées favoriser le développement des activités scientifiques et des biotechnologies, par la distribution de collections d'échantillons biologiques des trois règnes ou issus d'expérimentations. Ainsi, en particulier dans le domaine de la santé humaine, un CRB peut collecter des échantillons provenant de patients atteints d'une maladie néoplasique, inflammatoire, infectieuse, etc. Ainsi un CRB peut ne pas se cantonner à des projets de recherche en oncologie. La notion de tumorothèque est une notion plus restreinte, et plus prosaïquement issue des pratiques des pathologistes et hématologistes, qui se sont organisés depuis de nombreuses années pour conserver des tissus ou cellules tumoraux, leur permettant de mettre en œuvre les analyses morphologiques, immunologiques et moléculaires aujourd'hui indispensables pour établir le diagnostic et le pronostic des cancers. Les besoins croissants de la recherche clinique et translationnelle en oncologie pour avoir accès à des collections d'échantillons biologiques de grande qualité et bien annotés, a donc conduit certaines tumorothèques à s'organiser et à adopter certains des principes de fonctionnement des CRB, pour assurer leurs missions scientifiques, sans renoncer à leurs missions sanitaires. Les tumorothèques qui ont réussi cette mutation sont donc des exemples particuliers de CRB dans le domaine de la santé humaine. Bien qu'initialement différentes, les missions de ces deux entités se recouvrent maintenant en ce qui concerne les programmes de recherche clinique et translationnelle. Si les échantillons tissulaires ou cellulaires tumoraux constituent toujours un élément essentiel du patrimoine des tumorothèques et des hôpitaux qui assurent leur fonctionnement, les besoins de la science « moderne » conduisent de façon croissante à leur associer d'autres types d'échantillons biologiques (produits dérivés des tissus et des cellules tels que ARN et ADN, plasma, sérum...), et également des informations biologiques et cliniques abondantes et actualisées. Ces annotations, souvent qualifiées de « dynamiques » pour signifier qu'elles font l'objet de procédures d'actualisation, sont ainsi un élément incontournable pour une tumorothèque de grande qualité. Les notions sémantiques sur les missions des tumorothèques – sanitaires et médicales – ne sont pas indifférentes, car les ressources et l'organisation nécessaire pour les assurer varient considérablement,

en particulier en fonction de l'échelle à laquelle les missions scientifiques sont développées.

Le but de cette revue est de montrer les principaux enjeux des biobanques (tumorothèques et CRB), mais aussi de décrire certaines contraintes qui limitent actuellement le développement et le fonctionnement de ces structures.

2. Enjeux des biobanques

La collecte organisée des échantillons biologiques d'origine humaine et le stockage de ces échantillons jouent un rôle central en recherche clinique et translationnelle [1, 2, 3]. C'est pour cette raison que plusieurs centaines de biobanques existent à travers le monde, principalement aux États-Unis et en Europe, différentes dans leurs modes de fonctionnement, leurs buts, leurs dates de mise en place, la nature et la taille des collections qu'elles conservent et distribuent. Dans le domaine de la santé, la plupart des biobanques collectent des échantillons dans le cadre des soins, seule justification acceptable pour des procédures invasives de prélèvement. La constitution de collections par « requalification » de ces échantillons issus du soin relève ensuite de « stratégies » plus ou moins définies, reflétant essentiellement le recrutement principal de l'établissement hôte de la biobanque, et l'antériorité des programmes de recherche dans l'environnement scientifique géographiquement proche. Pour ces raisons, beaucoup de biobanques en santé se sont « spécialisées » sur certaines pathologies bien définies. C'est ainsi le cas pour la biobanque des établissements de santé de la région niçoise, fortement orientée sur la pathologie thoracique, thyroïdienne, et oto-rhino-laryngologique (www.biobank06.com) [4]. Dans certains cas, les collections peuvent être créées dans le cadre de la conduite d'essais cliniques, mais elles sont en général assorties d'un « embargo » en faveur du promoteur de l'étude. Les collections conservées dans ces biobanques peuvent être utilisées pour étudier la physiopathologie des maladies représentées, et identifier de nouveaux biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, ou thérapeutiques.

Très différentes de ces biobanques thématiques sont les biobanques à vocation épidémiologique. Celles-ci ont pour missions l'étude et le suivi de populations sur de longues périodes, afin de surveiller le développement naturel et/ou la progression de différentes maladies. Les cohortes de personnes concernées sont d'un ordre de grandeur très différent de celles représentées dans les biobanques thématiques (de 100 000 à 500 000 personnes), les échantillons étant en général obtenus par des procédures peu invasives (ponction veineuse, écouvillonnage, recueil d'urine...), qui ne menacent pas l'intégrité physique de la personne qui s'y soumet. Le but essentiel est de mettre en évidence des facteurs génétiques et/ou environnementaux favorisant le développement des maladies humaines, ce qui nécessite la possibilité de suivre les personnes incluses sur une période d'au moins 10 à 15 ans.

Les tumorothèques représentent la majorité des biobanques thématiques par pathologie, ce qui témoigne à la fois de la forte intégration de la biologie dans le diagnostic des cancers, et de la vitalité de la recherche

clinique et translationnelle en oncologie. Le défi auquel sont aujourd'hui confrontées les tumorothèques est de pouvoir constituer rapidement des collections de taille suffisante pour accélérer la conduite d'études cliniques ou translationnelles.

La diminution progressive du coût des biotechnologies, en particulier des analyses génomiques à haut débit, impose le développement de biobanques très structurées, « professionnalisées », afin de pouvoir utiliser un volume suffisant d'échantillons de très grande qualité associés à des annotations cliniques complètes et parfaitement orientées sur une thématique prédéfinie. Plusieurs tests évaluant le pronostic des maladies humaines ont pu être établis grâce à la constitution des biobanques [5]. Ainsi, des études réalisées sur de larges séries d'échantillons biologiques de qualité, mis à disposition par des biobanques, devraient permettre de définir de nouvelles approches pour diagnostiquer, prévenir et traiter les maladies humaines. Le développement d'une « médecine personnalisée » pourrait donc dépendre, du moins en partie, de telles plateformes biopathologiques.

Il apparaît très important d'améliorer les coopérations entre les biobanques de plusieurs villes et même de plusieurs nations afin de potentialiser les moyens mis pour un projet de recherche ciblée. Plusieurs exemples récents montrent cette volonté de mettre en commun et de relier les biobanques. L'INCa a développé en 2004 plusieurs programmes nationaux d'excellence spécialisée (PNES), l'un axé sur une tumeur fréquente, le cancer du poumon, l'autre sur une pathologie tumorale plus rare, le cancer du rein (www.e-cancer.fr). Le développement de ces programmes scientifiques n'a été rendu possible que grâce à la constitution en parallèle d'un réseau de tumorothèques fortement orientées sur la pathologie thoracique ou rénale [4]. À titre d'exemple, les tumorothèques de Grenoble, Nancy, Caen, Strasbourg, Tenon et de Nice (www.biobank06.com) participent aux projets du PNES poumon. De la même façon, la structuration des cancéropôles en France a permis une harmonisation des pratiques de « biobanking » et d'optimiser progressivement la qualité des annotations cliniques associées aux échantillons, en sensibilisant les différents responsables des tumorothèques. Un exemple est fourni par le Cancéropôle PACA dans lequel les tumorothèques des différents partenaires institutionnels (centres de lutte contre le cancer et hôpitaux publiques de la région niçoise et de la région marseillaise) ont exporté l'ensemble des données concernant les échantillons biologiques sur un site consultable en ligne par les utilisateurs potentiels des collections à des fins de recherche (www.biobank-paca.com). Un autre exemple de coordination des biobanques est donné à plus grande échelle par le projet « Biobanking and biomolecular resources research infrastructure » (BBMRI) se développant en Europe, dans la continuité des recommandations mises en place antérieurement à l'échelon européen [6, 7, 8]. Longtemps rares, les projets de mise en réseau se multiplient aujourd'hui, avec l'association de tumorothèques géographiquement contiguës, ou réunies par un thème scientifique partagé. L'expérience montrera dans les années à venir quelle est celle de ces approches qui est la plus efficace.

3. Les tumorothèques en France et leurs contraintes

Les programmes financés par la DHOS et par l'INCa ont permis depuis plusieurs années la mise en place de structures professionnalisées pour collecter, stocker, et sécuriser des échantillons tissulaires et cellulaires prélevés chez des patients atteints d'un cancer [9, 10]. L'ensemble des étapes mis en place est soumis à des règles bien définies. Ces règles concernent avant tout le respect de la législation. Ainsi, il est indispensable depuis 2004 d'avoir mis en place une note d'information, et d'obtenir une non opposition, ou mieux un consentement éclairé signé par les patients et par le médecin réalisant le prélèvement. Toute utilisation de produits biologiques humains à des fins de recherche clinique ou translationnelle ne peut plus se faire sans l'obtention d'un tel consentement. L'interprétation pratique de cette obligation telle qu'elle est formulée dans la loi française fait encore débat, d'autant que les obligations diffèrent en fonction de la nature des analyses qui seront conduites. Une recherche génétique réalisée à partir de produits congelés ne peut avoir lieu qu'après l'obtention d'un consentement spécifique mentionnant une telle recherche [11]. Plusieurs incertitudes persistent : 1) doit-on considérer qu'un formulaire de non opposition non signé par le patient et signé par le médecin suffit pour pouvoir utiliser des échantillons humains pour un programme de recherche ? 2) doit-on exiger uniquement un consentement éclairé cosigné par le patient et par le médecin ? 3) doit-on faire signer un premier consentement pour toute congélation, puis doit-on faire signer ultérieurement un deuxième consentement dans le cadre d'un programme de recherche ciblé ? 4) un seul consentement signé par le patient pour un programme de recherche assez « large » suffit-il ? 5) comment procéder si l'on veut utiliser des prélèvements congelés avant 2004 pour un programme de recherche ? 6) l'obtention d'un consentement signé après l'acte de congélation a-t-elle ou pas une valeur légale ? [12, 13]. L'ensemble de ces questions reste à ce jour sans réponse, soulignant l'absence de consensus national ou en tout cas d'information précise transmise aux responsables des tumorothèques pour une action homogène. L'harmonisation des procédures à l'échelon européen est en marche à travers les différents programmes du BBMRI. Toutefois, cette harmonisation prendra un certain temps et les règles d'utilisation des échantillons biologiques humains diffèrent actuellement d'un pays à l'autre. En particulier, les règles sur les consentements ne sont pas toutes les mêmes d'un pays à l'autre [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Il faut y ajouter que les exigences d'éventuels partenaires industriels peuvent également être différentes. Cette situation rend plus complexe les échanges internationaux et les programmes de recherche établis entre plusieurs pays. Les règles d'utilisation et d'échange de produits biologiques peuvent aussi évoluer rapidement, rendant difficile pour les acteurs de terrain, une adaptation immédiate aux nouvelles procédures [22, 23]. Dans ce cadre, il est indispensable mais souvent difficile de maintenir un fonctionnement garantissant le respect des règles de bioéthique et de confidentialité [24].

Il est aussi fortement conseillé, voire quasi obligatoire, de devoir obligatoirement contrôler différents paramètres sanitaires associés aux prélèvements biologiques et de garantir par exemple que les échantillons cédés pour la recherche proviennent de patients séronégatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine et pour les virus des hépatites B et C. Au delà des prélèvements congelés stockés en tumorotheque, il faut souligner que l'utilisation à des fins de recherche de tissus et de cellules humaines fixés, et archivés dans un laboratoire de pathologie, est soumise aux mêmes contraintes réglementaires. Ainsi par extension, l'ensemble des tissus inclus dans des blocs de paraffine archivés dans un laboratoire de pathologie doit parfaitement être intégré à la réflexion sur les collections biologiques et sur leur utilisation à des fins de recherche.

Les programmes mis en place par la DHOS puis par l'INCa sont exemplaires avec plusieurs étapes successives et plusieurs appels d'offres nationaux permettant une organisation sur l'ensemble de notre territoire. Faisant suite aux programmes des tumorothèques lancés par la DHOS en 2001, l'INCa a lancé un appel d'offres concernant la mise en place des tumorothèques en réseau. Ceci a permis de réaliser « un maillage territorial » pour le conditionnement en congélation de pathologies ciblées, entrant dans un cadre sanitaire (sarcomes, tumeurs pédiatriques, tumeurs cérébrales, lymphome-myélome, adénocarcinomes pulmonaires, et adénocarcinomes coliques du sujet jeune). Le stockage de ces lésions ainsi congelées dans les différents établissements sanitaires du secteur public devrait se faire au mieux dans des tumorothèques « labellisées » par la DHOS. Sous l'impulsion de l'INCa, d'autres projets ont été mis en place en liaison avec les tumorothèques, permettant le soutien au développement de plateformes de biologie moléculaire ou pour la gestion préanalytique des échantillons tumoraux en vue de réaliser des analyses moléculaires (www.e-cancer.fr). Ainsi, l'ensemble de ces projets a permis de mieux structurer, d'équiper, et de renforcer en personnel technique, les tumorothèques et les plateformes associées.

Certains domaines restent actuellement difficiles à appréhender, mais sont cruciaux pour optimiser le fonctionnement des tumorothèques en France. Le premier point concerne l'informatisation [25]. Celle-ci nécessite idéalement une articulation très étroite avec le système d'information des établissements de soins, et un dossier patient médical informatisé. La mise en réseau des données cliniques et anatomo-pathologiques est l'une des conditions incontournables pour assurer un échange d'information, et au delà, la structuration de projet de recherche d'envergure nationale et internationale. De ce point de vue, les nombreuses difficultés rencontrées par les tumorothèques pour établir un inventaire de leurs collections témoignent de l'insuffisance de développement des systèmes d'information dans de nombreux établissements hospitaliers. En outre, les différents logiciels conçus pour la gestion des données des tumorothèques sont très hétérogènes quant à leur capacité de développement et d'exploitation des données, et posent le problème de l'inter-opérabilité des inventaires informatisés,

nécessaire pour construire en commun des catalogues interrogeables et requêtables par les utilisateurs potentiels. Le système de la tumorotheque virtuelle du projet PNES Poumon de l'INCa est exemplaire, et pourrait servir de « matrice » pour déployer la tumorotheque virtuelle nationale (TVN). Certaines cancéropôles (PACA : <http://www.biobank-paca.com> et GSO) ont acquis des systèmes commerciaux (Modulbio) autorisant le recueil des items minimums exigés par l'INCa [26]. L'interrogation des différentes données et la visualisation des collections selon les sites de stockage des échantillons est alors possible (www.biobank-paca.com).

Une deuxième difficulté concerne l'assurance qualité et les contraintes imposées pour préparer une démarche de certification ou d'accréditation. Ainsi, plusieurs certifications sont possibles, dont la certification ISO 9001/2000. Une accréditation par le COFRAC (ISO 15189) des tumorothèques pourrait bientôt être exigée. Une norme spécifique a été élaborée par l'AFNOR (NF96-900S), et certaines biobanques françaises se sont fait récemment certifier selon cette norme et ce référentiel. Ceci impliquera que toutes les tumorothèques puissent bénéficier de la présence à temps plein d'ingénieurs qualité et d'une enveloppe financière dédiée et pérenne.

4. Les centres de ressources biologiques (CRB) en France et leurs contraintes

Les CRB ont été mis en place en France par l'Inserm avant le lancement des programmes des tumorothèques. Une grande majorité des CRB ne conserve pas des produits biologiques humains mais des collections de produits végétaux et de pathogènes. Ainsi, il est parfois difficile d'harmoniser les règles de fonctionnement des différents CRB. La vocation unique des CRB est de stocker, sécuriser, et d'utiliser des échantillons biologiques pour des programmes de recherche clinique et transversale. L'utilisation des ressources biologiques d'origine humaine dans le cadre de ces programmes obéit aux mêmes règles définies pour les tumorothèques. Les mêmes points d'interrogation sont également présents. On peut souhaiter à l'avenir qu'un formulaire de consentement éclairé homogène et unique soit finalisé et validé par la DHOS, l'INCa et l'Inserm et distribué à l'ensemble des établissements de santé et des responsables de biobanques. Les contraintes et difficultés concernant l'informatisation des CRB et la certification/accréditation de ces structures sont similaires à celles abordées pour les tumorothèques. Toutefois, en ce qui concerne la certification, une norme spécifique, orientée pour la gestion des CRB, a été créée récemment et est recommandée par l'Inserm. Il s'agit de ce que l'on peut appeler la « norme CRB », dont les modalités ont été définies par l'AFNOR (NF 96 S-900). Cette « certification AFNOR » est particulièrement adaptée à la gestion des produits biologiques, et ici plus spécifiquement à la gestion des ressources biologiques d'origine humaine à des fins de recherche.

5. Perspectives : pérennisation des structures de « stockage et d'exploitation » des produits biologiques d'origine humaine

Le maintien optimal du fonctionnement des tumorothèques et des CRB exige un équilibre budgétaire entre les dépenses et les recettes. Ainsi, l'entretien et l'amélioration des équipements, le fonctionnement, le maintien du personnel initialement mis en place, les démarches de certification et d'accréditation, l'informatisation doivent faire impérativement apprécier l'enveloppe budgétaire que les responsables institutionnels consacrent à ces structures. Ceci impose une décision politique importante qui est d'individualiser une unité fonctionnelle (UF) « tumorothèque » y compris par rapport aux activités qui ont historiquement permis son émergence, en particulier les laboratoires de pathologie. Cette « indépendance » permet plus facilement une évaluation des coûts – même si l'intervention de multiples acteurs rend cette tâche très complexe. Il est bien évidemment nécessaire que les recettes soient supérieures aux dépenses afin de pallier à certains dysfonctionnements toujours possibles, de pouvoir acquérir de nouveaux équipements pour répondre à l'amélioration des techniques, et pour pérenniser le personnel en contrat à durée déterminée. Plusieurs voies sont alors possibles : l'obtention de contrat de recherche dans lesquels une partie budgétaire doit être appréciée pour l'activité de la tumorothèque ou du CRB, et la mise en place d'une « tarification » des échantillons biologiques. L'évaluation du coût de fonctionnement des biobanques et donc la « tarification » des échantillons biologiques stockés dans les tumorothèques et les CRB est une démarche engagée à ce jour par l'INCa, la DHOS et l'Inserm, qui devrait aboutir rapidement à des recommandations nationales. Toutefois, la possibilité de développer des partenariats avec le monde académique et industriel à travers la cession d'échantillons biologiques humains ne peut passer que par l'obtention d'autorisation de cession et après avoir fait une déclaration officiellement reconnue

et enregistrée auprès du ministère de la Santé. Finalement, tout projet de cession d'échantillons biologiques humains doit être évalué par les différentes instances institutionnelles, avec au minimum, l'évaluation d'un comité scientifique institutionnel.

6. Conclusion

La création des tumorothèques et des CRB collectant des produits biologiques humains constitue un enjeu majeur pour le monde scientifique et médical. La finalité de ces structures est de pouvoir optimiser à court ou à plus long terme l'offre de soin [27, 28, 29]. Ainsi, l'utilisation de matériel biologique humain congelé a permis et permettra la découverte de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques, non seulement pour la pathologie néoplasique mais aussi pour des maladies humaines non tumorales. L'avenir de la « médecine personnalisée » passe certainement par une recherche effectuée sur des collections de tissus, de cellules, d'acides nucléiques ou de liquides biologiques correctement conservés et annotés. Ainsi, beaucoup d'approches biotechnologiques nécessitent à ce jour l'utilisation de produits biologiques congelés rapidement après l'exérèse chirurgicale [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. On peut aussi étendre la définition des biobanques pour des collections de tissus fixés à la formaldéhyde et inclus dans des blocs de paraffine. Les procédés de fixation sont donc devenus importants à considérer, dans le but notamment d'optimiser les possibilités d'extraire des acides nucléiques (ARN et ADN) et des microARN de bonne qualité et en quantité suffisante, à partir de tissus inclus en paraffine [37, 38, 39]. Certaines analyses génomiques à haut débit sont maintenant possibles à réaliser à partir de tissus initialement fixés et inclus en paraffine. De plus en plus d'exams et d'études pourront être réalisés dans le futur à partir de ces biobanques conservant les tissus à température ambiante, ce qui pourrait progressivement concurrencer puis remplacer les collections conservées à basse température [40].

Conflit d'intérêt : aucun

Références

- [1] Qualman SJ, Bowen J, Brewer-Swartz S et al. The role of tumor banking and related informatics in molecular research. In: Expression Profiling of Human Tumors: Diagnostic and Research Applications, Ladanyi M, Gerald W (eds) 2003; pp 103-117. Humana Press Inc: Totowa, NJ.
- [2] Meade T. The future of biobank. *Lancet* 2003;362(9382):492.
- [3] Morente MM, Fernandez PL, de Alava E. Biobanking: old activity or young discipline? *Semin Diagn Pathol* 2008;25(4):317-22.
- [4] Hofman P. La tumorothèque/tissuthèque CHU-CRLCC-UNSA de la région niçoise. *Med/Sci* 2006;22(S1):21-5.
- [5] Naber SP. Continuing role of a frozen-tissue bank in molecular pathology. *Diagn Mol Pathol* 1996;5(4):253-9.
- [6] Teodorovic I, Therasse P, Spatz A et al. Human tissue research: EORTC recommendations on its practical consequences. *Eur J Cancer* 2003;39(16):2256-63.
- [7] Trouet C. New European guidelines for the use of stored human biological materials in biomedical research. *J Med Ethics* 2004;30(1):99-103.
- [8] Yuille M, Van Ommen GJ, Bréchet C et al. Biobanking for Europe. *Brief Bioinform* 2008;9(1):14-24.
- [9] Chabannon C, Penault-Llorca F, Cambon-Thomsen A et al. Etat des lieux des tumorothèques françaises au premier trimestre de l'année 2005. *Bull Cancer* 2006;93:S221-S8.
- [10] Coindre JM, Sigaux F, Delsol G. Tumorothèques à visée sanitaire : définition, intérêts et recommandations. *Bull Cancer* 2006; 93:S213-S20.
- [11] Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ et al. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefit. A professional perspective. *Eur J Hum Genet* 2003;11:S88-S122.
- [12] Hansson MG, Dillner J, Bartram CR et al. Should donors be allowed to give broad consent to future biobank research? *Lancet Oncol* 2006;7(3):266-9.
- [13] Hewitt R, Watson PH, Dhir R et al. Timing of consent for the research use of surgically removed tissue: is postoperative consenting acceptable? *Cancer* 2009;115(1):4-9.
- [14] Anderson JR, Schonfeld TL. Patient consent in the era of de-identified research databases. *J Clin Oncol* 2006;24(4):720-1.

- [15] Elger BS, Caplan AL. Consent and anonymization in research involving biobanks: differing terms and norms present serious barriers to an international framework. *EMBO Rep* 2006;7(7):661-6.
- [16] Furness PN, Nicholson ML. Obtaining explicit consent for the use of archival tissue samples: practical issues. *J Med Ethics* 2004;30(6):561-4.
- [17] Grizzle W, Grody WW, Noll WW et al. Recommended policies for uses of human tissue in research, education, and quality control. Ad Hoc Committee on Stored Tissue, College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(4):296-300.
- [18] Hansson MG. For the safety and benefit of current and future patients. *Pathobiology* 2007;74(4):198-205.
- [19] Malone T, Catalano PJ, O'Dwyer PJ et al. High rate of consent to bank biologic samples for future research: the Eastern [1] Cooperative Oncology Group experience. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(10):769-71.
- [20] Maschke KJ. Alternative consent approaches for biobank research. *Lancet Oncol* 2006;7(3):193-4.
- [21] Nilstun T, Hermerén G. Human tissue samples and ethics-attitudes of the general public in Sweden to biobank research. *Med Health Care Philos* 2006;9(1):81-6.
- [22] Maschke KJ, Murray TH. Ethical issues in tissue banking for research: the prospects and pitfalls of setting international standards. *Theor Med Bioeth* 2004;25(2):143-55.
- [23] Morente MM, Alonso S. Current challenges of human tumour banking. *Hematol Oncol* 2005;23(2):54-6.
- [24] Auray-Blais C, Patenaude J. A biobank management model applicable to biomedical research. *BMC Med Ethics* 2006;7:1-9.
- [25] Becich MJ. The role of the pathologist as tissue refiner and data miner: the impact of functional genomics on the modern pathology laboratory and the critical roles of pathology informatics and bioinformatics. *Mol Diagn* 2000;5(4):287-99.
- [26] Copin MC, Bibeau F, Durand T et al. Visibilité nationale des tumoro-thèques et cadre d'interopérabilité. Principes généraux et critères standards de description des échantillons cryopréservés. *Bull Cancer* 2006;93:S241-S5.
- [27] Oosterhuis JW, Coebergh JW, Van Veen EB. Tumour banks: well-garded treasures in the interest of patients. *Nat Rev Cancer* 2003;3:73-7.
- [28] Riegman PHJ, Morente MM, Betsou F, et al. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol* 2008;2 (3):213-22.
- [29] Sebire NJ, Dixon-Woods M. Towards a new era of tissue-based diagnosis and research. *Chronic Illness* 2007;3(4):301-9.
- [30] Bova GS, Eltoum IA, Kiernan JA et al. Optimal molecular profiling of tissue and tissue components: defining the best processing and microdissection methods for biomedical applications. *Mol Biotechnol* 2005;29:119-52.
- [31] Dash A, Maine IP, Varambally S et al. Changes in differential gene expression because of warm ischemia time of radical prostatectomy specimens. *Am J Pathol* 2002;161(5):1743-8.
- [32] Florell SR, Coffin CM, Holden JA et al. Preservation of RNA for functional genomic studies: a multidisciplinary tumor bank protocol. *Mod Pathol* 2001;14 (2):116-28.
- [33] Hofman P. DNA microarrays. *Nephron Physiol* 2005;99:85-9.
- [34] Huang J, Qi R, Quackenbush J, et al. Effects of ischemia on gene expression. *J Surg Res* 2001;99 (2):222-7.
- [35] Jackson D, Rowlinson RA, Eaton CK, et al. Prostatic tissue protein alterations due to delayed time to freezing. *Proteomics* 2006;6(13):3901-8.
- [36] 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(5):733-41.
- [37] Hofman P. Quels fixateurs ? Pour quelles indications ? Principaux critères d'évaluation des méthodes alternatives à la fixation par le formol. *Rev Fr Lab* 2009;408:45-8.
- [38] Lassalle L, Hofman V, Ilie M. Assessment of morphology, antigenicity, and nucleic acid integrity for diagnostic thyroid pathology using formalin substitute fixatives. *Thyroid* 2009, sous presse.
- [39] Le Guellec S, Lacroix-Triki M, Delord JP, et al. Les nouveaux fixateurs tissulaires. *Rev Fr Lab* 2009;408:25-32.
- [40] Camp RL, Neumeister V, Rimm DL. A decade of tissue microarrays: progress in the discovery and validation of cancer biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5630-7.