


This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

L'expérience de la tumorothèque du CHU de Nice pour le recueil des consentements éclairés dans le cadre de la recherche (2004–2009)

The Nice CHU biobank experience to collect patients' informed consent for research context (2004–2009)

Véronique Hofman^{a,b}, Christelle Bonnetaud^b,
 Marie Clotilde Gaziello^b, Marius Ilie^{a,b},
 Sandra Lassalle^{a,b}, Catherine Butori^{a,b},
 Nathalie Lerda^b, Eric Selva^b, Virginie Gavric-Tanga^b,
 Laurent Castillo^c, Nicolas Guevara^c, José Santini^c,
 Daniel Pop^d, Nicolas Vénissac^d, Jérôme Mouroux^d,
 Christian Chabannon^{e,1}, Paul Hofman^{a,*,b}

^a Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, hôpital Pasteur, BP 69, CHU de Nice, 30, avenue de la voie romaine, 06002 Nice cedex 2, France

^b Tumorothèque-centre de ressources biologiques, université de Nice-Sophia-Antipolis, hôpital Pasteur, 06002 Nice cedex 2, France

^c Service d'oto-rhino-laryngologie, hôpital Pasteur, 06002 Nice cedex 2, France

^d Service de chirurgie thoracique, hôpital Pasteur, 06002 Nice cedex 2, France

^e Tumorothèque, institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

Accepté pour publication le 6 septembre 2010

Disponible sur Internet le 16 octobre 2010

MOTS CLÉS

Tumorothèque ;
 Centre de ressources
 biologiques ;
 Non-opposition ;
 Consentement
 éclairé ;
 Recherche clinique ;
 Recherche
 translationnelle

Résumé Les programmes financés par l'Institut national du cancer (INCa), la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) devenue avec la loi HPST, Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ont contribué depuis le début de la décennie à consolider les tumorothèques, un des exemples les mieux développés de biobanques hospitalières. Dans ce mouvement de restructuration, certaines tumorothèques ont évolué au point d'adopter les règles de fonctionnement des Centres de ressources biologiques au sens défini par l'OCDE. Ainsi ces tumorothèques constituent à ce jour des plateformes importantes pour la recherche biomédicale, à travers les collections qu'elles constituent, stockent et distribuent de façon systématique. Dans ce contexte, l'utilisation d'échantillons biologiques d'origine humaine est subordonnée au respect de règles de bioéthique. Toutefois, malgré l'établissement de ces règles, de la nécessité

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : HOFMAN.P@chu-nice.fr (P. Hofman).

¹ CC a reçu le soutien du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2006 pour ce travail.

d'obtenir une autorisation et/ou de faire une déclaration des collections biologiques au ministère de la Recherche, certaines incertitudes persistent. Le recueil d'une non opposition, tel qu'il est inscrit dans la réglementation française, à la suite de la révision des lois de bioéthique, soulève des questions à la fois pratiques et théoriques au regard de l'internationalisation des échanges d'échantillons biologiques, des différences entre les réglementations nationales, en particulier de la perception différente du respect de la vie privée et du libre arbitre en droit Anglo-saxon et dans d'autres formes de droits, des exigences des partenaires industriels des biobanques ou des comités éditoriaux des journaux scientifiques. Les gestionnaires de biobanques et de tumorothèques sont aujourd'hui confrontés à ces différences ou incohérences lorsqu'ils doivent élaborer des contrats de cession ou de transfert avec des partenaires nationaux ou internationaux du secteur académique ou industriel. Le but de cet article est (1) de décrire la procédure mise en place dans la tumorothèque du CHU de Nice pour le recueil des consentements; (2) d'établir le bilan du nombre des consentements obtenus comparativement au nombre d'échantillons collectionnés entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 décembre 2009, du nombre de consentements obtenus de façon prospective (avant le prélèvement) ou rétrospective et du nombre de refus manifestés par les patients. Ce bilan est établi pour les trois collections principales (pathologie thoracique, thyroïdienne et oto-rhino-laryngologique) de la tumorothèque du CHU de Nice. Les résultats montrent que 88% de consentements sont obtenus pendant cette période (82% de façon prospective et 6% de façon rétrospective). Un refus a été notifié par écrit dans neuf cas. Le pourcentage de consentements obtenus varie légèrement selon la collection concernée et se maintient entre 2004 et 2009. Au total, la mise en place de notre procédure de recueil systématique permet une optimisation du pourcentage de consentements éclairés obtenus. Ce fort pourcentage doit ainsi permettre une utilisation maximale des échantillons collectés dans le cadre de l'ensemble des projets de recherche proposés à l'échelon national et international.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Biobank;
Biological Resource
Center;
Consent;
Informed consent;
Clinical research;
Translational
research

Summary Over the last 10 years, significant financial support from the French National Institute of Cancer (INCa), the Ministry of Health (DGOS), and the Health and Research National Institute (Inserm) helped biobanks – of which tumour banks represent a prominent example of hospital-based infrastructures – to improve their operations, and in some instances to adopt the rules of Biological Resource Centers as defined by OECD. Nowadays, the use of biological samples of human origin is strictly subordinated to regulations that integrate bioethical principles. However, in spite of the establishment of these regulations, requirement to obtain an authorisation and/or to register the biological collections with the Ministry of Research, many uncertainties persist. While French regulations mandate that samples can be used for research as long as patients did not oppose to such use, many biobank curators face practical and theoretical issues when establishing a Material Transfer Agreement with scientists, due to the lack of harmonization between national regulations – particularly due to a different perception of privacy and free will in anglo-american and other countries – and different demands on the side of private industry or editorial boards of scientific journals. The goal of this article is (1) to describe the procedure followed to collect patients' informed consent at the Biobank of CHU de Nice and (2) to assess the number of obtained consents in comparison to the number of collected samples between 01/09/2004 and 31/12/2009, the number of consents obtained before or after collecting the samples, and the number of patients' refusal to collect their biological resources. This balance-sheet is settled for the three major collections (thoracic, thyroid and head and neck tissues) from the Biobank of CHU de Nice. Results show that 88% of consents were obtained during this period (82% in a prospective manner and 6% in a retrospective manner). Refusal was notified by writing in nine cases only. The percentage of consents varies slightly according to the collection involved and is stable from 2004 to 2009. Overall, our procedure is quite efficient at obtaining informed consents from a majority of patients for whom the tumour bank stores biological samples. This situation provides optimal conditions for the use of collected samples in the context of national and international research projects.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les programmes établis par la DGOS, l'INCa et l'Inserm, afin d'organiser les tumorothèques et autres biobanques en France ont permis la création de structures permettant le recueil d'échantillons biologiques humains dans le but de développer des projets de recherche [1]. L'essor

de ces structures s'est fait rapidement, en particulier depuis 2001, et a permis le développement de projets médico-scientifiques locaux, régionaux, nationaux, et internationaux. L'organisation des tumorothèques et leur évolution vers de véritables CRB en oncologie s'appuient sur la mise en place de procédures de qualité, nécessaires pour obtenir une certification selon différentes normes (NF ISO

9001 ou NF S 96-900 en particulier). Toutefois, l'utilisation d'échantillons biologiques d'origine humaine à des fins de recherche nécessite un préalable incontournable, leur gestion selon des règles bioéthiques établies pour le respect des patients.

Malgré le développement des collections biologiques, leur importance croissante, en particulier en recherche translationnelle, l'application des règles bioéthiques est difficile. Cela tient probablement à différentes raisons :

- le recueil de l'avis du patient se fait souvent par le clinicien, dans le cadre du temps consacré à la consultation, représentant une charge de travail supplémentaire ;
- un document homogène pour ce recueil n'a pas été diffusé par les organismes institutionnel (DHOS, INCa et Inserm), laissant donc le soin aux responsables des tumorothèques ou des institutions hôtes de s'organiser ;
- les avis divergent entre la nécessité d'obtenir un consentement « éclairé » signé par le patient et par le médecin responsable et le fait qu'une non-opposition du patient puisse suffire ;
- la « charge administrative » imposée a freiné le temps de réactivité pour la mise en place de projets collaboratifs, notamment avec le secteur industriel [2] ;
- les règles légales établies en France (*the French-style bioethics*) pour l'utilisation des ressources biologiques à des fins de recherche diffèrent de celles existant dans la plupart des autres pays [3–5].

Ainsi, il est certain que depuis cette dernière décennie, les échantillons collectés dans les tumorothèques françaises à des fins de recherche ne sont probablement pas tous associés à « une trace » écrite prouvant que le patient a été tenu informé que certains des prélèvements effectués lors d'une hospitalisation pouvaient être utilisés à des fins de recherche. La nécessité d'une réflexion institutionnelle est donc cruciale afin de respecter les règles juridiques établies en France ou d'entrevoir les perspectives à venir dans ce domaine.

Afin de pallier à certaines incertitudes énoncées plus haut, nous avons mis en place dès la création de la tumorothèque du CHU de Nice en 2004, une procédure permettant d'optimiser le recueil de l'avis des patients pour l'utilisation potentielle de leurs échantillons biologiques à des fins de recherche. Le but de cet article est de décrire les différentes actions initialement actées pour obtenir un maximum d'avis des patients et les résultats obtenus entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 décembre 2009 en tenant compte de l'activité globale de la tumorothèque et de chaque collection spécifiquement mise en place.

Méthodes, patients et collections

Patients et collections

Cette étude a été réalisée entre le 1^{er} septembre 2004 et 31 décembre 2009 et concerne les trois principales collections mises en place au sein de la tumorothèque du CHU de Nice orientées sur la pathologie thyroïdienne, thoracique et oto-rhino-laryngologique (<http://www.biobank06.com>). Ces trois collections entrent dans le périmètre de la certification NF S96-900 obtenue par la tumorothèque du CHU de Nice (organisme certificateur : Afnor). Ces échantillons collectionnés concernent les pathologies tumorales et non tumorales opérées et inclus les tissus, plasmas et sérums des patients. Ces échantillons sont tous transmis par pneu-

matique du bloc central de chirurgie (Bloc Barraya, Pavillon H, hôpital Pasteur) au Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale (Pavillon J, hôpital Pasteur), avant d'être enregistrés dans l'unité tumorothèque du CHU de Nice.

Méthodes

Un consentement éclairé a été établi en concertation avec les différents partenaires du comité scientifique de la tumorothèque et a été soumis pour approbation au Comité de protection des personnes (CPP) du CHU de Nice en octobre 2003. Ce consentement est associé à une note d'information destinée au patient. Il fait l'objet d'une double signature, celle du patient et celle du médecin responsable du patient. Ce consentement est établi en double exemplaire, l'un étant remis au patient. Un exemple est disponible sur le site <http://www.biobank06.com/Cession et Consentement>.

Ce consentement est recueilli avant l'intervention chirurgicale. Les prélèvements arrivant dans le laboratoire de pathologie (Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, hôpital Pasteur, CHU de Nice) et nécessitant d'être collectionnés, sont techniqués, puis conservés en tumorothèque. La vérification de l'obtention des consentements des patients se fait a posteriori. Les différents consentements sont transmis par les unités fonctionnelles des services cliniques ayant pris en charge les patients. L'original du consentement est adressé dans le secteur de la tumorothèque, puis centralisé avec les autres consentements dans un local sécurisé unique de la tumorothèque, et un double (photocopie) est gardé dans le dossier patient. Tous les consentements originaux centralisés dans la tumorothèque sont « scannés » et sont archivés sur le serveur hospitalier dans un dossier informatique dont l'accès est restreint au personnel de la tumorothèque. L'original est ensuite archivé dans un local sécurisé de la tumorothèque. Lorsque secondairement l'original du consentement n'est pas arrivé dans la tumorothèque, un formulaire est adressé au domicile du patient, associé à une enveloppe préimbrée et à une explication sur le recueil des prélèvements ayant été réalisés. L'absence de retour de ce consentement (patient « perdu de vue »), rend initialement les échantillons non exploitables pour des projets de recherche pendant une période d'embargo. Cette période d'embargo est « levée », six mois après avoir pris connaissance du décès du patient, et en l'absence d'opposition de la famille pendant cette période. Le refus de consentement du patient entraîne dans tous les cas, la destruction systématique des prélèvements congelés, sauf ceux qui concernent des prélèvements pouvant présenter un intérêt pour le patient dans un cadre sanitaire selon les recommandations formulées par l'INCa (pour les collections de la tumorothèque du CHU de Nice, cela concerne : les lymphomes, myélomes, adénocarcinomes pulmonaires, et sarcomes). Ces prélèvements non détruits, référencés « base sanitaire » ne seront pas utilisés dans le cadre d'un programme de recherche. L'ensemble de cette procédure de recueil et d'utilisation des échantillons est détaillé sur la Fig. 1. Afin de maintenir cette procédure, le taux de consentements obtenus par unité fonctionnelle est transmis tous les trois mois dans les différents services, aux cliniciens responsables. Ce taux de consentement constitue l'un des indicateurs de suivi mis en place lors de l'obtention de la certification selon la norme NF S96-900 du CRB-Tumorothèque du CHU de Nice (<http://www.biobank06.com/centre de ressources biologiques/indicateurs>).

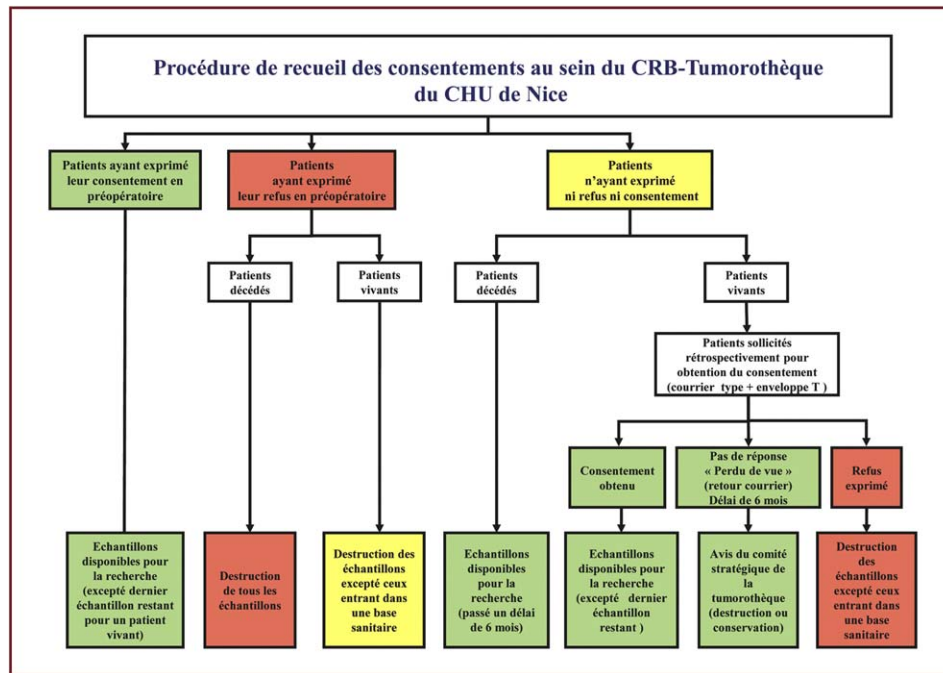


Figure 1. Les différentes situations conduisant à l'utilisation possible d'échantillons biologiques à des fins de recherche, mises en place au sein de la tumorotheque du CHU de Nice, selon l'obtention ou non d'un consentement éclairé. *Different situations allowing possible use of biological samples for research purposes, settled at the Biobank of CHU de Nice, according to the obtainment or not of an informed consent.*

Nous avons étudié le nombre total de consentements éclairés obtenus par rapport à l'ensemble des prélèvements inclus dans la tumorotheque, de façon globale, et année par année. Nous avons considéré :

- le nombre de consentements obtenus de façon prospective (avant l'intervention chirurgicale) ou de façon rétrospective (après l'intervention chirurgicale) ;
- le nombre de refus (en prospectif et rétrospectif), et donc le nombre d'échantillons ayant dû être détruits ;
- le nombre d'absence de consentements recueillis (en prospectif ou rétrospectif) ;
- le nombre d'échantillons ayant fait l'objet d'un embargo et le nombre d'échantillons pour lesquels cet embargo a été « levé » secondairement par décès des patients.

L'ensemble de ces indicateurs a été comparé de façon globale, unité fonctionnelle par unité fonctionnelle et pour les différentes collections, année par année.

Résultats

L'ensemble des résultats est représenté sur les Fig. 2–4. Le nombre total de dossiers inclus dans la tumorotheque a été de 3534. Globalement, 88 % (3111/3534) des patients ont signé un consentement éclairé entre septembre 2004 et décembre 2009. Le pourcentage de consentements obtenus par rapport aux nombres d'inclusions apparaît variable d'une collection à l'autre, relativement élevé pour les collections thyroïde (1354/1468 [92%]) et thoracique

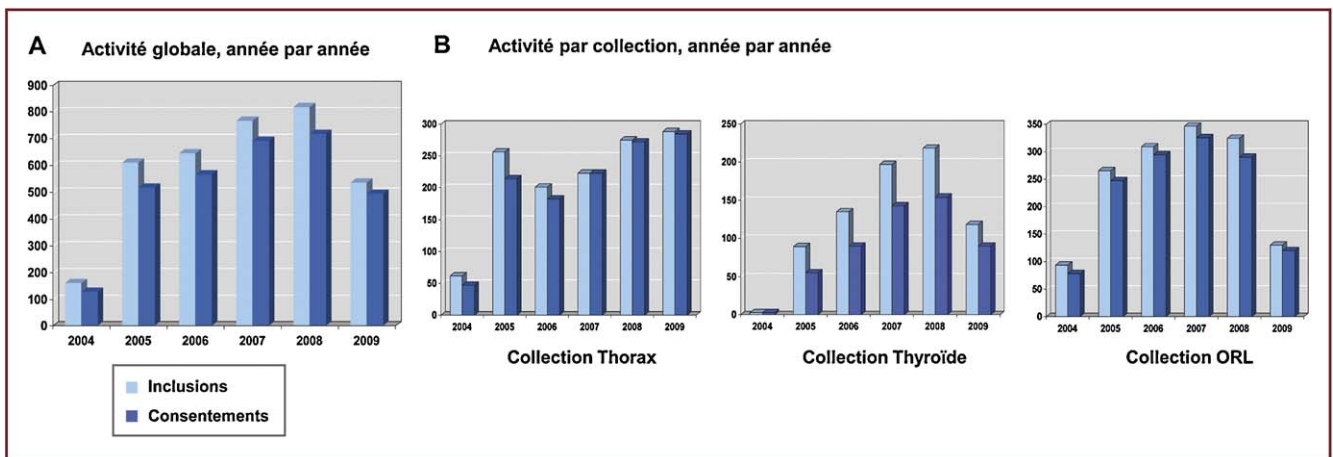


Figure 2. A. Bilan global des consentements obtenus, année par année. B. Bilan des consentements obtenus, collection par collection et année par année. *A. Global balance sheet of informed consents gathered, year to year. B. Balance-sheet of gathered informed consents, collection-to-collection and year-to-year.*

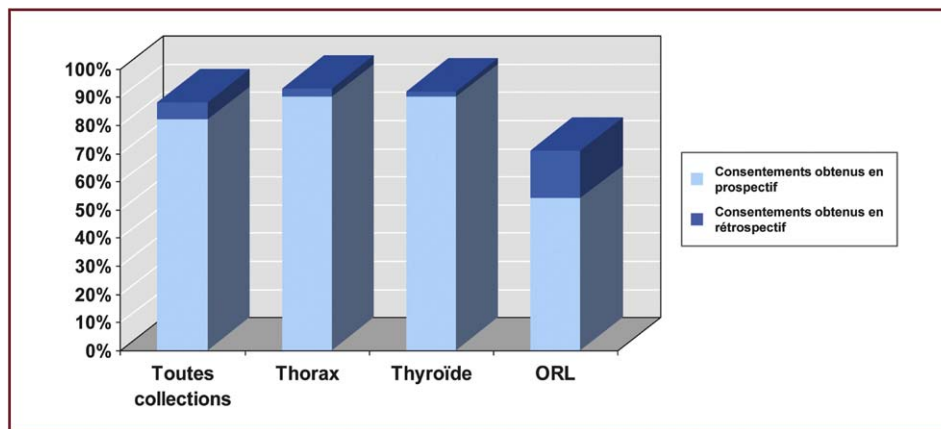


Figure 3. Pourcentage de consentements obtenus de façon prospective et retrospective (période 2004–2009).
Percentage of informed consents gathered in a prospective and retrospective manner (period 2004–2009).

(1222/1306 [94%]) et plus faible pour la collection ORL (535/760 [70%]). Ces chiffres restent dans l'ensemble très stables d'une année sur l'autre (Fig. 2). La grande majorité des consentements a été obtenue avant l'intervention chirurgicale (2899/3534 [82%]), alors que l'obtention de consentements signés rétrospectivement est peu fréquente (212/3534 [6%]) (Fig. 3). Ces différents pourcentages varient selon la collection (Fig. 3). Les refus de signature de consentements éclairés ont été obtenus uniquement lors des demandes réalisées en prospectif (neuf patients). À noter que ces refus n'ont pas été comptabilisés dans le chiffre global des 3534 dossiers inclus en tumorotheque car ils ne sont plus ensuite repertoriés comme potentiellement utilisables pour un projet de recherche clinique. Ces refus, concernent uniquement les collections thyroïde (deux patients) et ORL (sept patients). Le motif de ces refus n'a pas été retrouvé. La destruction des échantillons tissulaires a été alors réalisée si les échantillons collectionnés ne correspondaient pas aux pathologies entrant dans le cadre de base sanitaire, telles que définies par l'INCa. Le nombre total d'échantillons détruits a été de 62 si l'on tient compte des tissus et des échantillons sanguins). Les échantillons appartenant à des bases sanitaires telles qu'elles ont été définies par l'INCa, n'ont pas été détruits, mais ont donc été «requalifiés»

de la base recherche à la base sanitaire. Cela concerne 12 échantillons correspondant à un lymphome (cinq échantillons) et à un sarcome (sept échantillons). Le nombre total d'absence de consentements malgré une sollicitation rétrospective des patients est de 423/3534 (12%). Pour 49 (11%) patients sur 423, des échantillons aliquotés ont été re-qualifiés pour la recherche, compte tenu du décès des patients et de la non opposition des familles dans la période de six mois définie initialement de façon arbitraire. Si l'on compare le pourcentage de «retour» de consentements signés comparativement au nombre de patients sollicités rétrospectivement, le chiffre est de 33% (213 patients sur 635). L'ensemble de ce bilan établi sur six ans est représenté sur la Fig. 4.

Discussion

La collecte, le stockage et le transfert des échantillons biologiques d'origine humaine vers les laboratoires de recherche est actuellement une étape clé de la recherche clinique et translationnelle [6–8]. Beaucoup de biobanques humaines, en particulier les tumorotheques hospitalières, collectent des échantillons dans le cadre des soins,

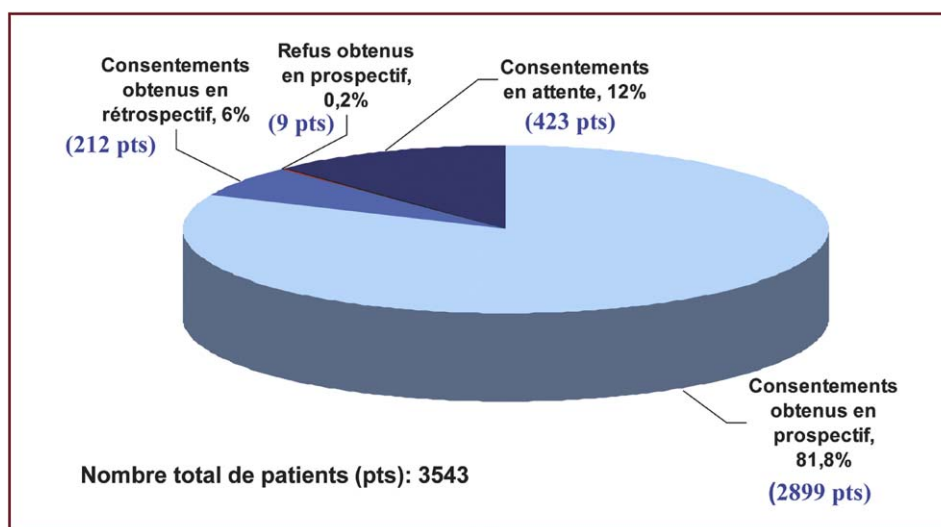


Figure 4. Bilan global des consentements obtenus de façon prospective et retrospective, des refus, de l'absence d'information obtenue.
Global balance sheet of informed consents gathered in a prospective and retrospective manner, refusal to consent, and lack of obtained data.

seule justification acceptable pour des procédures invasives de prélèvement. La constitution de collections par «requalification» pour une activité de recherche, de ces échantillons issus du soin relève ensuite de «stratégies» reflétant essentiellement le recrutement principal de l'établissement hôte de la biobanque. Beaucoup de biobanques en santé, comme celle du CHU de Nice, se sont ainsi «spécialisées» sur des pathologies bien définies (<http://www.biobank06.com>) [9,10]. Les collections conservées dans ces biobanques peuvent être utilisées pour étudier la physiopathologie des maladies représentées et identifier de nouveaux biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, ou «théranostiques». Ces collections représentent ainsi des «trésors» considérables, très convoités par les chercheurs du secteur académique et/ou de l'industrie pharmaceutique.

L'utilisation des ressources biologiques d'origine humaine pour des projets de recherche est soumise aux contraintes des règles de bioéthique. Ainsi, il est indispensable, notamment depuis 2004, d'avoir mis en place une note d'information, et d'obtenir une non-opposition des patients, ou mieux selon notre avis un consentement «éclairé» signé par les patients et par le médecin réalisant le prélèvement. En fait, une partie de ce débat relève de la nécessité d'apporter la preuve que le patient a bien été informé et qu'il a eu l'opportunité d'exprimer son opposition. Ainsi la signature expresse d'un consentement écrit et archivé est probablement l'organisation la plus solide de ce point de vue. 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 recueil d'information. Cependant, 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 (par exemple sur l'ADN d'origine somatique ou sur l'ADN constitutionnel). Seule certitude, 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, cela étant imposé dans tous les pays [11].

Plusieurs incertitudes persistent pour les responsables de tumorothèque/CRB en France. L'une d'entre elles consiste à savoir si un formulaire de non-opposition suffit pour pouvoir utiliser des échantillons humains dans le cadre d'un programme de recherche. Certains établissements de santé ont en effet «glissé» dans les dossiers de chaque patient hospitalisé, un formulaire de non opposition, associé à une note d'information. On peut alors se poser les questions suivantes: le patient prend-il réellement la peine de lire ce formulaire? Le comprend-t-il? Comment s'assurer de cette compréhension (notamment pour les patients non francophones)? Doit-on exiger que ce formulaire soit signé par le patient et le transmettre à la tumorothèque? Ce formulaire de non-opposition doit-il également être signé par le médecin? Ainsi la devise, «qui ne dit mot consent», parfois utilisée dans ce cas de figure, nous paraît inadaptée aux exigences actuelles de la recherche translationnelle. Doit-on exiger plutôt un consentement signé par le patient et par le médecin, notamment lors de la consultation? Le personnel paramédical est-il en droit de transmettre l'information et de faire signer ce consentement?

Au sein de la tumorothèque du CHU de Nice, nous avons opté pour l'obtention d'un consentement éclairé co-signé par le patient et le médecin, bien que cela ne soit pas exigé dans la législation française. Cette procédure nécessite un temps médical supplémentaire dans le cadre de

la consultation, mais il nous semble que ce moyen permet de bien faire comprendre aux patients les objectifs des prélèvements destinés à être archivés dans la tumorothèque. L'obtention de consentements éclairés ainsi signés facilite grandement la cession des échantillons, notamment dans le secteur industriel, mais aussi le transfert de ces échantillons dans le cadre d'un partenariat académique ou privé. Les autorisations d'exportation des échantillons au-delà de nos frontières sont «suspendues» à l'obtention de ces consentements éclairés. Enfin, la grande majorité des revues scientifiques exige à ce jour que les études cliniques ou translationnelles ayant utilisé des échantillons biologiques humains, soient liées à l'obtention de consentements éclairés et une vérification est parfois sollicitée par l'éditeur de ces revues. Ainsi, seul le terme *informed consent* apparaît dans les revues Anglo-saxonnes. Doit-on faire signer un premier consentement pour tout recueil potentiel dans la tumorothèque, puis doit-on faire signer ultérieurement un deuxième consentement plus orienté dans le cadre d'un programme de recherche ciblé? Certains pays, comme l'Angleterre, exigent une telle procédure qui nous paraît extrêmement contraignante. Elle nous semblerait toutefois applicable en cas d'utilisation secondaire visant à déterminer certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles des patients, les patients devant alors être impérativement à nouveau sollicités et avertis. Un seul consentement assez «large» (*blank consent* des Anglo-saxons) signé par le patient pour un programme de recherche suffit-il? [12]. Il nous paraît difficile de concevoir qu'un consentement peu détaillé puisse être satisfaisant. En particulier, l'utilisation de prélèvements à l'état «frais» pour le développement de xénogreffes à partir de cultures cellulaires primaires devrait être mentionnée dans le formulaire de consentement. Toutefois, il n'existe probablement pas de consentement formulé de façon idéale et les différents consentements ainsi établis devraient a minima recevoir l'approbation d'un CPP. Le décret formulé en 2004 s'applique de façon prospective mais comment procéder si l'on veut utiliser des prélèvements congelés avant 2004 pour un programme de recherche sans consentement ou sans non opposition signés? Il faut certainement au mieux essayer d'obtenir rétrospectivement le consentement (voir la non-opposition signée) du patient. L'absence de retour d'information devrait conduire le responsable du projet de recherche à saisir un CPP afin d'obtenir l'autorisation d'utilisation de ces échantillons à des fins de recherche. L'obtention d'un consentement signé après l'acte de congélation a-t-elle ou pas une valeur légale? [13]. Bien que potentiellement discutable et en l'absence d'information précise dans la loi française, cette procédure nous a semblé adaptée. Ainsi, l'ensemble de ces questions reste à ce jour, au moins dans leur grande majorité, sans réponse, soulignant l'absence de consensus national ou en tout cas d'information précise transmise aux responsables des tumorothèques pour une action homogène sur le territoire national. L'harmonisation des procédures à l'échelon européen est en marche à travers les différents programmes du *biobanking and biomolecular resources research infrastructure* (BBMRI) [14]. Cette harmonisation prendra un certain temps car les règles d'utilisation des échantillons biologiques humains diffèrent actuellement d'un pays à l'autre [15–22]. Cette situation complique fortement, voire rend impossible, les échanges internationaux et la réalisation des programmes de recherche établis entre différents pays. Les règles d'utilisation des produits biologiques peuvent aussi évoluer rapidement, rendant difficile pour les acteurs de terrain, une adaptation quasi «en temps

réel » aux nouvelles procédures [23,24]. Il est toutefois indispensable de maintenir dans tous les cas un fonctionnement garantissant le respect des patients, les règles de bioéthique et de confidentialité [25–27]. Au-delà des prélèvements congelés, il faut insister sur le fait que l'utilisation à des fins de recherche de tissus fixés, inclus en paraffine et archivés dans un laboratoire de pathologie, est soumise aux mêmes contraintes réglementaires. Nous avons ainsi adapté notre formulaire de consentement en conséquence.

Les résultats de cette étude montrent que la procédure mise en place au CHU de Nice pour l'obtention systématique de consentements éclairés permet globalement d'atteindre plus de 88 % de recueils positifs. Un certain nombre de refus, représentant toutefois une proportion infime de patients, a été colligé. De façon globale, il est exceptionnel que ce type de refus soit noté, notamment si le clinicien a pris le temps d'expliquer les raisons de collectionner des échantillons biologiques [28,29]. Finalement, il nous a semblé important de centraliser l'ensemble des consentements dans un même lieu, pour les rendre accessibles immédiatement en cas de nécessité. Nous avons ainsi sécurisé les formulaires de consentements signés, non seulement en les archivant dans un local accessible par un nombre restreint de personnes, mais aussi en les « scannant » et en les archivant sur le serveur informatique de l'hôpital avec un accès codifié.

Les procédures mises en place pour la gestion du recueil des consentements éclairés dans notre tumorotheque peuvent paraître très contraignantes pour tous les acteurs impliqués. Cependant, nous pensons que l'optimisation des programmes de recherche translationnelle passe de façon incontournable par l'association de tous les échantillons biologiques humains à un formulaire de recueil signé par les patients (consentement ou à défaut non opposition). On peut ainsi se demander comment utiliser pour la recherche des échantillons biologiques prélevés sans l'accord des patients (en particulier depuis 2004) et se poser la question de leur destruction, malgré l'investissement financier et humain ayant nécessité leur collection.

Conflit d'intérêt

Le professeur Paul Hofman déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt dans le cadre de ce travail.

Références

- [1] Hofman V, Selva E, Chabannon C, Bonnetaud C, Gaziello MC, Bordone O, et al. Les biobanques en France : enjeux et contraintes. *Rev Fr Lab* 2010;418:67–72.
- [2] Womack C, Gray NM. Banking human tissue for research: vision to reality. *Cell Tissue Bank* 2009;10:267–70.
- [3] Allen J, McNamara B. Reconsidering the value of consent in biobank research. *Bioethics* 2009 [Epub ahead of print].
- [4] Commin V. Legal issues surrounding French research-focused biobanks. *J Int Bioethique* 2009;20:69–86.
- [5] Hansson MG. Ethics and biobanks. *Br J Cancer* 2009;100:8–12.
- [6] Qualman SJ, Bowen J, Brewer-Swartz S. The role of tumor banking and related informatics in molecular research. In: Ladanyi M, Gerald W, editors. *Expression profiling of human tumors: diagnostic and research applications*. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2003. p. 103–17.
- [7] Meade T. The future of biobank. *Lancet* 2003;362:492.
- [8] Morente MM, Fernandez PL, de Alava E. Biobanking: old activity or young discipline? *Semin Diagn Pathol* 2008;25:317–22.
- [9] Hofman P. La tumorotheque/tissuthèque CHU-CRLCC-UNSA de la région niçoise. *Med Sci* 2006;22:S21–5.
- [10] Hofman P. Intérêt d'une collection tissulaire ciblée dans le programme recherche des tumorotheques : l'exemple des carcinomes pulmonaires. *Ann Pathol* 2007;15:120–1.
- [11] Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ, Aymé S. 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: S88–122.
- [12] Hansson MG, Dillner J, Bartram CR, Carlson JA, Helgesson G. Should donors be allowed to give broad consent to future biobank research? *Lancet Oncol* 2006;7:266–9.
- [13] Hewitt R, Watson PH, Dhir R, Aamodt R, Thomas G, Mercola D, et al. Timing of consent for the research use of surgically removed tissue: is postoperative consenting acceptable? *Cancer* 2009;115:4–9.
- [14] Bevilacqua G, Bosman F, Dassel T, Höfler H, Janin A, Langer R, et al. The role of pathologist in tissue banking: European consensus expert group report. *Virchows Arch* 2010;456:449–54.
- [15] Anderson JR, Schonfeld TL. Patient consent in the era of de-identified research databases. *J Clin Oncol* 2006;24:720–1.
- [16] 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;7:661–6.
- [17] Furness PN, Nicholson ML. Obtaining explicit consent for the use of archival tissue samples: practical issues. *J Med Ethics* 2004;30:561–4.
- [18] Grizzle W, Grody WW, Noll WW, Sobel ME, Stass SA, Trainer T, 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;123:296–300.
- [19] Hansson MG. For the safety and benefit of current and future patients. *Pathobiology* 2007;74:198–205.
- [20] Malone T, Catalano PJ, O'Dwyer PJ, Giantonio B. High rate of consent to bank biologic samples for future research: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:769–71.
- [21] Maschke KJ. Alternative consent approaches for biobank research. *Lancet Oncol* 2006;7:193–4.
- [22] Nilstun T, Hermerén G. Human tissue samples and ethics-attitudes of the general public in Sweden to biobank research. *Med Health Care Philos* 2006;9:81–6.
- [23] Maschke KJ, Murray TH. Ethical issues in tissue banking for research: the prospects and pitfalls of setting international standards. *Theor Med Bioeth* 2004;25:143–55.
- [24] Morente MM, Alonso S. Current challenges of human tumour banking. *Hematol Oncol* 2005;23:54–6.
- [25] Auray-Blais C, Patenaude J. A biobank management model applicable to biomedical research. *BMC Med Ethics* 2006;7:1–9.
- [26] Oosterhuis JW, Coebergh JW, Van Veen EB. Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients. *Nat Rev Cancer* 2003;3:73–7.
- [27] Kaufman DJ, Murphy-Bollinger J, Scott J, Hudson KL. Public opinion about the importance of privacy in biobank research. *Am J Hum Genet* 2009;85:643–54.
- [28] Johnsson L, Hansson MG, Eriksson S, Helgesson G. Patients' refusal to consent to storage and use of samples in Swedish biobanks: cross sectional study. *BMJ* 2008;337:a345.
- [29] Murphy J, Scott J, Kaufman D, Geller G, LeRoy L, Hudson K. Public perspectives on informed consent for biobanking. *Am J Public Health* 2009;99:2128–34.