



Comment réaliser une collection biologique?

Dr Sophie GUYETANT – Coordinatrice de la Cellule RNI et
Collections biologiques DRC-I
Coraline GADRAS – Responsable Opérationnel du CRB de Touraine

Les lundis du GIRCI GO – 21 sept 2015



Définitions, contexte et réglementation

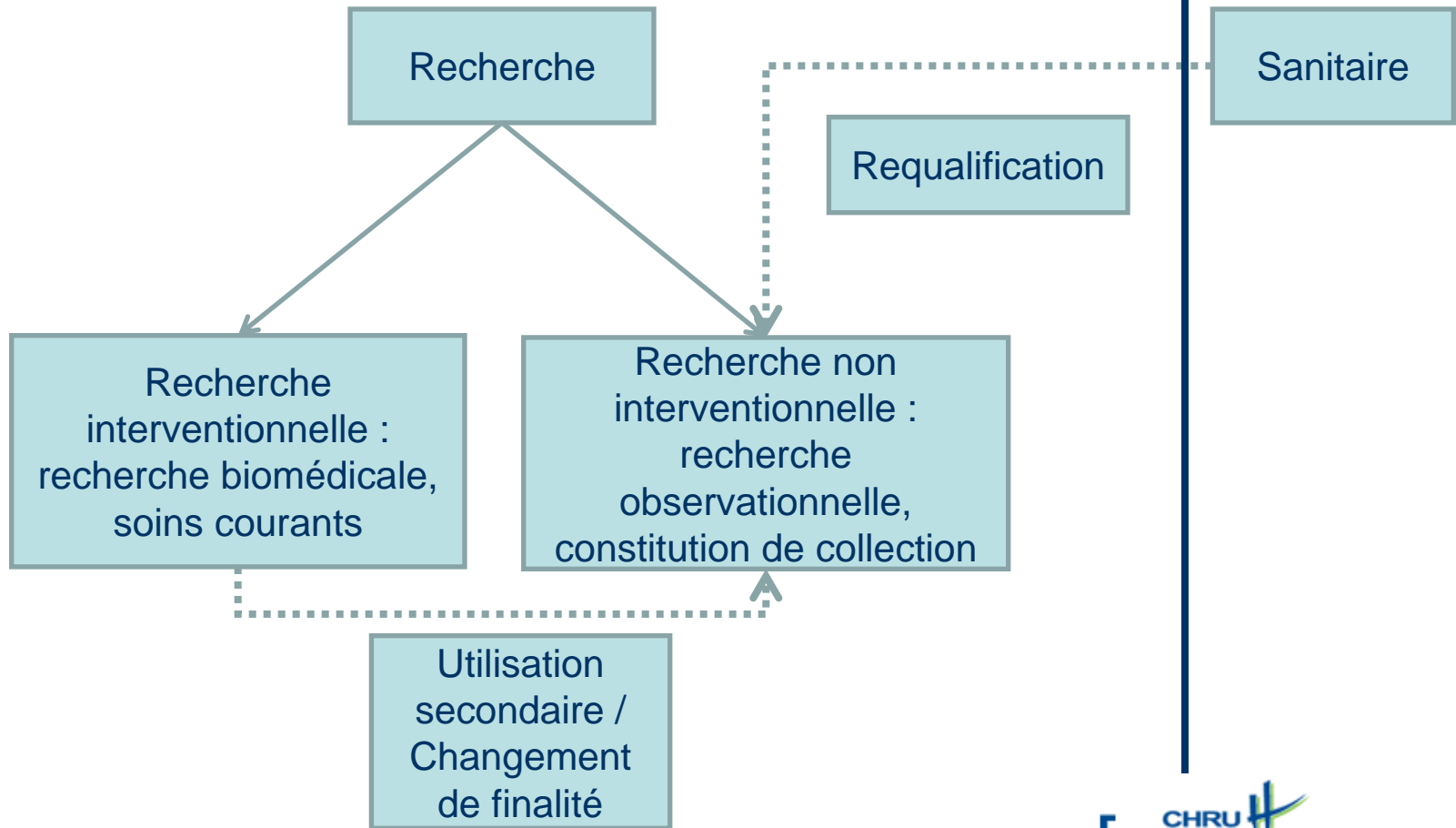
Chronologie de la constitution d'une collection

Définitions (CSP)

- **Échantillons biologiques** : tissus et cellules issus du corps humain et leurs dérivés, des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés (art L1243-3 CSP)
 - Prélevés dans soin, don, pour les besoins d'une RBM...
- **Collection d'échantillons biologiques humains** : réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques, effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membre du groupe ainsi que des dérivés de ces prélèvements (art L1243-3 CSP)
- **Cohérente et avec finalité de recherche**

Comment réaliser une collection biologique?

Constitution d'une collection : plusieurs situations pratiques



Constitution d'une collection

Recherche interventionnelle

- **Recherche biomédicale** (art L1121-1 du CSP – loi 2004-806) : recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales

- Exemple : sérothèque et DNAtèque dans une étude comparant Méthotrexate+Adalimumab vs Adalimumab sur la réduction de l'immunisation au cours de la SPA

- **Soins courants** (art L1121-1 du CSP) : recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole

- Exemple : collection tissu rénal + sérothèque dans une étude comparant 2 techniques de perfusion rénale prétransplantation sur l'évolution de la fonction rénale

Constitution d'une collection

Recherche non-interventionnelle

- (art L1121-1 du CSP) : recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance
 - Seule tolérance dans la recherche non-interventionnelle : prise de sang supplémentaire d'un volume raisonnable car risque minime lié au prélèvement

– Constitution de collection : 3 cas de figure

- **D'emblée** : prélèvement de sang pour la recherche
- **A posteriori** :
 - requalification d'échantillons d'origine sanitaire
 - Utilisation à la suite d'une RBM



Contexte réglementaire

- **Loi bioéthique 2004-800 du 6 août 2004** fixe un cadre réglementaire à la préparation et la conservation des éléments biologiques d'origine humaine à des fins scientifiques.

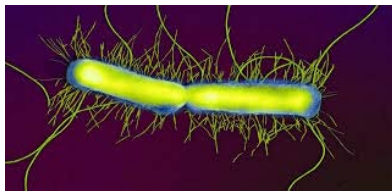
- **Décret d'application n°2007-1220 du 10/08/2007**

- **Arrêté du 16/08/2008**, fixe le modèle de dossier de déclaration au Ministère de la Recherche (critères techniques, scientifiques, éthiques).

Types d'échantillons à déclarer

- Echantillons courants : sérum, tissus, LCR...
- mais aussi : larmes, sueur, salive, urines, selles, lait maternel, pus...
 - Exclus : Cheveux, ongles, poils, dents, bactéries, mycose

Remarque : bactéries non considérées comme des éléments humains. Toutefois, si les collections bactériennes sont conservées sur «des supports humains», entrent dans le champ de la réglementation relative aux éléments (avis cellule bioéthique)



Chronologie d'une collection

- **Déclaration de la collection**
 - Information de la personne
 - Recueil prélèvements + données
 - Préparation et conservation
 - Utilisation par l'initiateur de la collection
- ↓ Transport
- Mise à disposition/cession à d'autres équipes

Déclaration de la collection

- Collection constituée dans le cadre d'une **recherche biomédicale**
 - **ANSM : Simplification**
 - le formulaire de déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains n'est plus requis (depuis version de juin 2015 de l'avis aux promoteurs)
 - **Déclaration au CPP** (via formulaire habituel)
 - A la fin de la recherche : obligation de déclarer la collection au **Ministère de la Recherche** (+ au CPP + à l'ARS) si conservation et utilisation pour d'autres programmes de recherche

Déclaration de la collection

- Collection constituée **hors recherche biomédicale** (soins courants, RNI)
 - Obligation de déclarer la collection au Ministère de la Recherche (+ CPP + ARS)
 - En cas d'absence de déclaration, le Code Pénal prévoit 5 ans d'emprisonnement et 75.000€ d'amende (Art. 511-5-2)
 - *NB : Les collections existantes sont aussi à déclarer !*
 - *théoriquement dans un délai d'un an à compter de la publication du décret d'août 2007. ...*



Comment réaliser une collection biologique?

1

Déclaration de la collection

Formulaire à compléter par le responsable de la collection

(partie scientifique seulement)

- Nom de la collection
- Nature des échantillons
- Modalités d'obtention (provenance)
- Procédure recueil consentement/absence d'opposition
- Données cliniques, biologiques, anapath
- Programme de recherche
- Lieu de conservation et devenir

1. INTITULE DE LA COLLECTION :

2. Nature des échantillons :

ORIGINE	ORGANES	TISSUS, COMPOSANTS ou produits dérivés (préciser)	CELLULES, LIGNÉES, COMPOSANTS ou produits dérivés, fluides (préciser)
Cerveau.			
Coeur-poumons.			
Foie.			
Pancreas.			
Intestins.			
Reins.			
Muscles.			
Cornées.			
Os massifs/fragments osseux.			
Tendons, ligaments.			
Valves cardiaques.			
Vaisseaux, veines, artères.			
Vessie.			
Peau.			
Sang : - périphérique ; - de cordon.			
Moelle osseuse.			
Placenta.			
Autres (préciser).			
Embryons issus d'interruption de grossesse.			
Fœtus issus d'interruption de grossesse.			

Notes - Les cellules souches embryonnaires humaines provenant d'embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et pour lesquels il n'existe plus de projet parental font l'objet d'une procédure distincte (autorisation de conservation prévue par les articles L. 2151-7 et R. 2151-18 et suivants du code de la santé publique).

3. Modalités d'obtention des échantillons :

(Préciser notamment si leur provenance est interne ou externe à l'organisme ou s'il s'agit d'échantillons importés).....

4. Consentement des donneurs :

- Recueil du consentement (description de la procédure) :
- Vérification de l'absence d'opposition (description de la procédure) :
- Échantillons anonymisés de façon irréversible (préciser) :

5. Existence de données associées :

- Cliniques.
- Anatomopathologiques.
- Biologiques.

6. Programme(s) de recherche :

Description succincte (4 000 caractères maximum) :

Si l'activité déclarée n'inclut pas la constitution ou l'utilisation de collections d'échantillons biologiques et porte uniquement sur des échantillons anonymisés de façon irréversible, l'organisme peut indiquer seulement la thématique générale de recherche.

7. Devenir envisagé des échantillons ou de la collection à la fin des travaux de recherche :

- Conservation sur site.
- Transfert à une autre équipe de recherche appartenant au même organisme.
- Transfert à un autre organisme pour les programmes de recherche de cet organisme.
- Destruction.

Procédure de déclaration

- **Saisie électronique du dossier / site MESR (CODECOH)**

- **Envoi du dossier de déclaration par courrier**

- au ministère de la recherche, à l'ARS et au CPP (*avis consultatif*)
- + formulaire d'information ou consentement

- **Délai d'instruction : 3 mois** (après accusé de réception d'un dossier complet)

– Dans ce délai, informations manquantes et compléments peuvent être demandés. Toute demande suspend l'instruction et fixe un délai de réponse. Si les éléments ne sont pas fournis au-delà de ce délai, l'organisme est réputé avoir renoncé à sa déclaration.

A l'issue du délai de trois mois, l'activité déclarée peut commencer (sauf si opposition notifiée d'une des instances)

N° de déclaration + attestation (transmis au chercheur pour publication)

Rapport d'activité à 5 ans au MESR : retour vers responsable de collection

Procédure de déclaration

Cas particuliers :

- Prélèvements sur personnes décédées

Dossier de **déclaration** à l'Agence de la Biomédecine

Délai de réponse = 2 mois

- Cellules souches embryonnaires humaines et embryon

Demande d'**autorisation** à l'Agence de la Biomédecine

Délai de réponse = 4 mois

Chronologie d'une collection

- Déclaration de la collection
 - **Information de la personne**
 - Recueil prélèvements + données
 - Préparation et conservation
 - Utilisation par l'initiateur de la collection
- ↓ Transport
- Mise à disposition/cession à d'autres équipes

Comment réaliser une collection biologique?

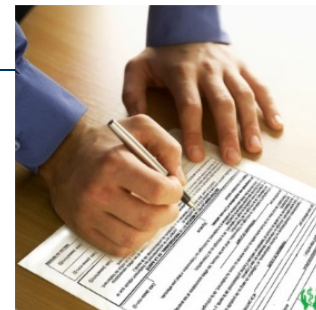
Information des personnes dans RBM

Consentement donné par **écrit** et **co-signé** par la personne et le médecin

Information complète sur prélèvements réalisés, nécessité, modalité de conservation éventuelle

Anticiper l'utilisation secondaire de la collection lors de la rédaction du consentement (réutilisation à la fin de la recherche dans d'autres programmes de recherche dans le même domaine)

Changement de finalité (pathologie différente) : nécessité de recherche de non-opposition



Comment réaliser une collection biologique?

Information des personnes hors RBM

Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits **ne peuvent être pratiqués sans la non-opposition ou le consentement préalable du donneur**. L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés [...] est possible, sauf opposition exprimée par la personne [...], dûment informée au préalable de cette autre fin. Art. L1211-2 du CSP

Les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une **intervention chirurgicale** pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, [...] peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, **sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée** des finalités de cette utilisation Art. L1245-2 du CSP

Information des personnes hors RBM

- Information **préalable orale et écrite**

⇒ lieu de conservation de l'échantillon, usage, modalités et finalités

- Recueil de non opposition

Traçabilité : noter dans le dossier médical qu'un document d'information a été donné (en garder une copie) et que le patient n'a pas exprimé son opposition à l'utilisation du prélèvement, en précisant la date

Au CHU de Tours, mise à disposition d'un formulaire d'information type (à adapter au service et à la pathologie) validé par CPP

Gestion plus simple

La non-opposition suffit **sauf** si génétique ou si prise de sang supplémentaire ou cellules souches embryonnaires ou embryons (consentement exprès)


Information des personnes

Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée (y compris les personnes décédées), ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Art L1211-2 du CSP

En pratique : Dérogation généralement accordée dans le cas des pathologies sévères avec décès à court terme, dans le cas des « vieilles » collections, pour éviter tout stress inutile aux patients.

Particularité des analyses génétiques

« Examen des caractéristiques génétiques » Art R1131-1 du CSP :
L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales consiste à analyser ses caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

( cette définition permet d'éliminer la génétique des tumeurs)

Le consentement exprès de la personne doit être recueilli **par écrit préalablement à la réalisation de l'examen**, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité.

En pratique, l'analyse génétique est impossible sur des personnes décédées sauf accord exprès de la personne de son vivant

Analyse génétique sans consentement passible **d'un an d'emprisonnement et de 15000 euros d'amende**. Art 226-25 du CP



Chronologie d'une collection

- Déclaration de la collection
 - Information de la personne
 - **Recueil prélèvements + données**
 - Préparation et conservation
 - Utilisation par l'initiateur de la collection
- ↓ Transport
- Mise à disposition/cession à d'autres équipes

Recueil prélèvements

Lieux de recueil : service clinique, CIC, centre de prélèvement...

Documents de traçabilité qui doivent impérativement accompagner les prélèvements :

- Feuille d'accompagnement : nom du protocole, identifiant patient, date et heure de prélèvement
- Feuille de transport : personne en charge de l'envoi, date et heure de réception dans le service

Recueil prélèvements

Il existe des recommandations concernant le volume de sang qu'il est possible de prélever :

Pour les mineurs (recommandations de la Commission Européenne):

- pas plus de 3% du volume total de sang sur une période de 4 semaines
- pas plus de 1% en une fois
- volume total de sang estimé à 80-90ml / kg de poids corporel.

3% = 2,4ml de sang /kg

Pour les adultes : < à 400 ml au cours de la totalité de l'étude

Cas des personnes vulnérables

Liste des personnes « vulnérables » :

- femmes enceintes, parturientes ou mères qui allaitent,
- mineurs ou majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou
- hors d'état d'exprimer leur consentement,
- personnes privées de liberté,
- personnes faisant l'objet de soins psychiatriques
- personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que la recherche

En pratique : ces personnes sont à exclure des projets de recherche réalisés sur des populations qui n'appartiennent pas à cette catégorie de personnes vulnérables

Chronologie d'une collection

- Déclaration de la collection
 - Information de la personne
 - Recueil prélèvements + **données**
 - Préparation et conservation
 - Utilisation par l'initiateur de la collection
- ↓ Transport
- Mise à disposition/cession à d'autres équipes

Traitement des données à caractère personnel

Les personnes auprès desquelles sont recueillies des données à caractère personnel [...] sont, avant le début du traitement de ces données, individuellement informées:

- 1- de la nature des informations transmises
- 2- de la finalité du traitement de données
- 3- des personnes physiques ou morales destinataires des données
- 4- du droit d'accès et de rectification [...]
- 5- du droit d'opposition [...] ou de l'obligation de recueillir leur consentement

Art. 57 de la loi 78-17

En pratique : mention dans le formulaire d'information ou le consentement

Traitement des données à caractère personnel

Obligation de codage (attention au terme « anonymisation ») et de respect de la confidentialité des données recueillies

Type de base	Procédure	Délai
Monocentrique	Déclaration CNIL (ou CIL)	15 jrs par le CIL
Multicentrique	Autorisation CNIL (après avis CCTIRS)	1 mois (CCTIRS) + 2 mois (CNIL) renouvelable 1 fois

Dans le cadre d'une recherche biomédicale : démarche simplifiée par le biais de la MR-001

Chronologie d'une collection

- Déclaration de la collection
 - Information de la personne
 - Recueil prélèvements + données
 - **Préparation et conservation**
 - Utilisation par l'initiateur de la collection
- ↓ Transport
- Mise à disposition/cession à d'autres équipes

Préparation et conservation

Préparation des échantillons :

- la méthode de préparation dépend de l'utilisation envisagée. Un CRB pourra proposer les méthodes reconnues selon l'état de l'art
- le conditionnement doit permettre une conservation de longue durée

Conservation de la collection :

- température adaptée à la nature des échantillons
- enceintes de conservation surveillées 24h/24, enregistrement des températures en continu, présence d'enceintes de secours + intervention possible d'une personne d'astreinte

Chronologie d'une collection

- Déclaration de la collection
- Information de la personne
- Recueil prélèvements + données
- Préparation et conservation
- **Utilisation par l'initiateur de la collection**
 - ↓ Transport
- Mise à disposition/cession à d'autres équipes

Utilisation secondaire

= Changement de finalité

L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés [...] est possible, sauf opposition exprimée par la personne [...], dûment informée au préalable de cette autre fin. Art. L1211-2 du CSP

En pratique : bien rédiger la lettre d'information/ le consentement pour envisager certaines utilisations ultérieures. Sinon, il faut revenir vers le patient pour l'informer de cette utilisation secondaire, et s'assurer qu'il ne s'y oppose pas

Facteur de nombreux blocages

Chronologie d'une collection

- Déclaration de la collection
 - Information de la personne
 - Recueil prélèvements + données
 - Préparation et conservation
 - Utilisation par l'initiateur de la collection
- ↓ Transport
- **Mise à disposition/cession à d'autres équipes**

Mise à disposition/cession

En pratique : un Accord de Transfert de Matériel (MTA) est signé lors d'une mise à disposition, l'utilisation des échantillons biologiques et des données associées est encadrée.

Lors d'une cession, l'organisme qui cède n'a aucune visibilité sur le devenir des ressources transmises. L'organisme à qui sont cédées les ressources doit tout de même respecter la finalité d'utilisation dont le donneur a été informé (sinon, obligation de retour vers le patient).

Le CHRU de Tours a fait le choix de ne pas faire de demande d'autorisation de cession, nous ne réalisons que des mises à disposition.

Autorisation des cessions

Cession ne peut se faire qu'à un autre établissement qui a déclaré des activités similaires Art. L1243-3 du CSP (en pratique : il faut s'assurer de ce point)

Demande d'autorisation de cession est à déposer

Préalablement à la cession : obligation de demande auprès du Ministère de la Recherche (+ copie au CPP + copie à l'ARS)

Délai : 4 mois, rapport d'activité à fournir tous les 2 ans MESR

En cas d'absence d'autorisation (Art. 511-5-2 du CP) : peine encourue de 5 ans d'emprisonnement et 75.000€ d'amende

Chronologie d'une collection

- Déclaration de la collection
 - Information de la personne
 - Recueil prélèvements + données
 - Préparation et conservation
 - Utilisation par l'initiateur de la collection
- ↓ **Transport**
- Mise à disposition/cession à d'autres équipes

Transport des échantillons

Réglementation différente selon le mode de transport :

- Par mer : code IMDG : code Maritime International des Marchandises Dangereuses
- Par voie ferroviaire : RID : règlement pour le transport international ferroviaire des marchandises dangereuses
- Par air : IATA : International Air Transport Association
- Par route : ADR : accord européen pour le Transport international des marchandises Dangereuses par Route
- Par voie fluviale ou par canalisation



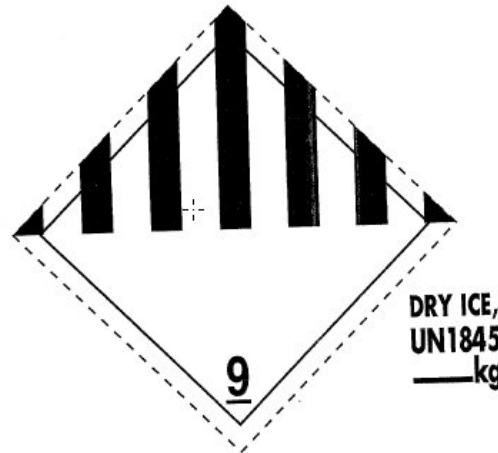
Transport des échantillons

Le personnel doit avoir reçu une formation traitant des risques et dangers présentés par les marchandises dangereuses, qui doit être adaptée à la gravité du risque. La formation dispensée aura pour but de sensibiliser le personnel aux procédures à suivre pour la manutention dans des conditions de sécurité et les interventions d'urgence. Chapitre 1.3 de l'ADR

En pratique : même le personnel préparant des colis d'échantillons doit être formé, notamment pour assurer un étiquetage adéquat des colis



Biological substance, Category B



Importation/exportation

Seuls peuvent importer ou exporter des tissus et cellules à des fins scientifiques les organismes autorisés par le ministre chargé de la recherche. Art L1245-5 du CSP

Il existe un modèle [dossier de demande d'autorisation](#), renouvellement tous les 5 ans Arrêté du 20 avril 2000

Autorisation délivrée par le MESR dans un délai de 3 mois (maximum)

Art R1245-2 du CSP relatif aux informations à apposer sur le colis.

En pratique : c'est au « promoteur » de demander cette autorisation MESR. Une copie de l'autorisation d'importation à insérer dans le colis

Points clés à retenir

Comment réaliser une collection biologique?

Points clés à retenir

- Bien anticiper les délais nécessaires aux formalités administratives

Comment réaliser une collection biologique?

Points clés à retenir

Activité	Procédure	Délai à prévoir
Constitution d'une collections (hors RBM)	Déclaration (MESR)	3 mois
Prélèvement sur une personne décédée (finalité scientifique)	Déclaration (Agence de Biomédecine)	2 mois
Traitement de données - base monocentrique	Déclaration CNIL (ou CIL)	15 jrs (CIL)
Traitement de données – base multicentrique	Autorisation CNIL (après avis CCTIRS)	5 mois
Import/export d'échantillons	Autorisation (MESR)	3 mois maximum

Points clés à retenir

- Bien anticiper les délais nécessaires aux formalités administratives
- Bien rédiger le formulaire d'information/consentement pour envisager l'utilisation secondaire de la collection sans avoir à revenir vers la personne
- Les revues demandent le n° de déclaration de la collection, l'avis d'un comité d'éthique, l'exemple du formulaire d'information. Les formalités administratives sont lourdes mais nécessaires pour les publications.



Comment réaliser une collection biologique?



Merci pour votre attention