



La biobanque Constances

Joseph Henny

Journée des cohortes GAZEL & Constances

Paris 9 avril 2015

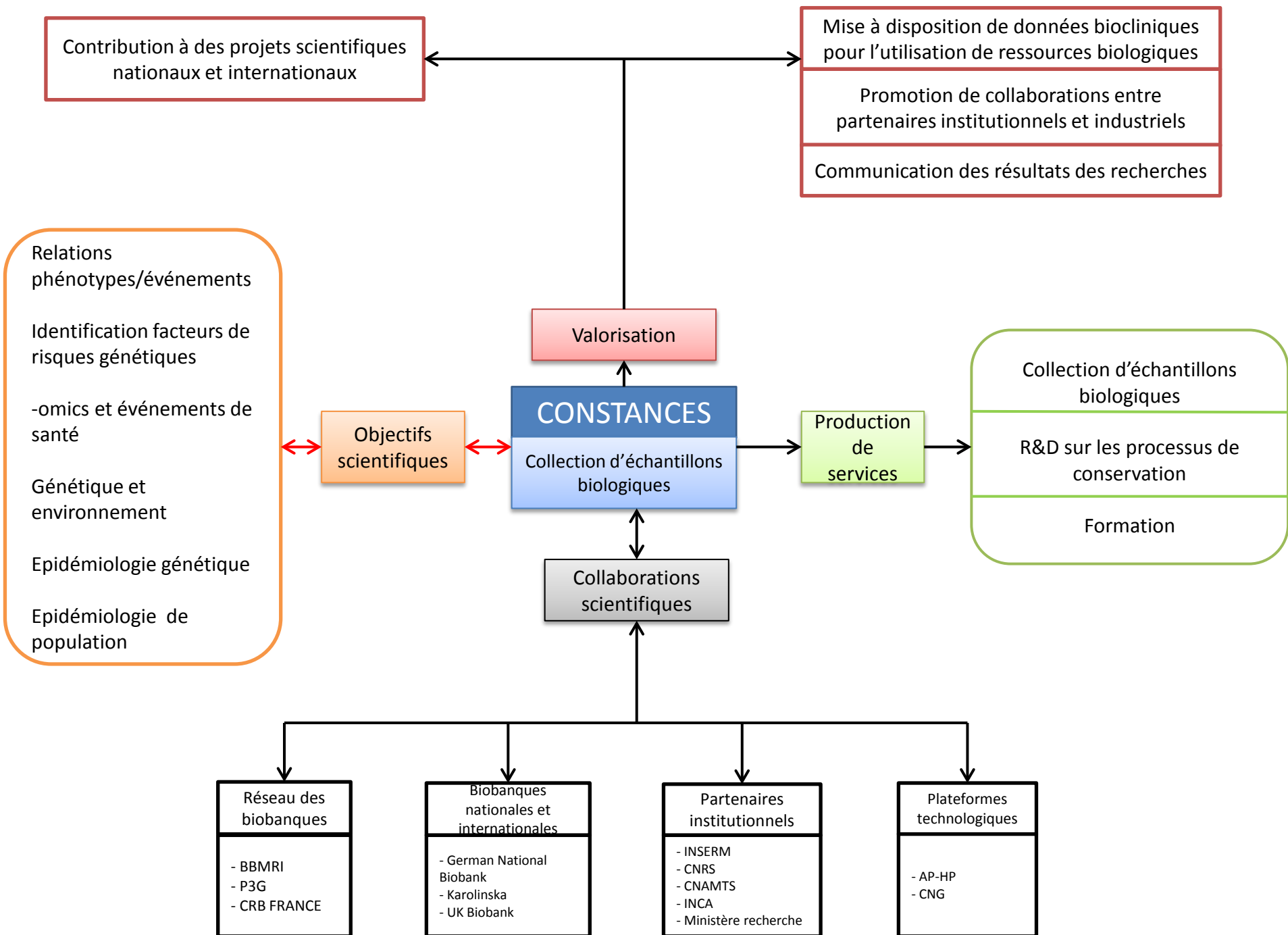


Une Biobanque ?

- Collections d'échantillons biologiques (sang, urine, acides nucléiques, cellules...)
- et**
- Informations associées (données cliniques, biologiques, mode de vie, socio-professionnelles, environnementales...)
- ⇒ **Outil de recherche puissant**
- Mis à disposition de la communauté scientifique
 - Pour valoriser les progrès scientifiques et techniques
 - Pour faciliter le transfert des résultats de la recherche vers l'application clinique

Quelques objectifs d'une biobanque

- Mettre en place des stratégies de prévention, de diagnostic précoce des maladies et de traitement des maladies adaptés aux patients et à leurs facteurs de risques
- Identifier de nouveaux biomarqueurs
- Contribuer à la compréhension des mécanismes des maladies complexes et rares
- Contribuer aux études épidémiologiques (par ex: enquêtes de prévalence)
- Elucider les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux responsables de pathologies
- Étudier les influences des facteurs génétiques sur les effets et les résultats des traitements pour produire des médicaments sûrs et adaptés aux particularités individuelles: « médecine ciblée (personnalisée) »
- Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques



Méthodologie: état des lieux

– des biobanques européennes

- National German Cohort D
- UK Biobank UK
- Hunt N
- Karolinska S
- IBBL L
- Biostorage D
- Linde NL
- Fisher Bioservices UK & CH
-

– Des CRB en France

- Ferdinand Cabanne Dijon
- Biobanque de Picardie Amiens
- Génethon Evry
- IPL Lille
- Cell & Co Clermont Ferrand
- EFS
-

– Des techniques de conservation

- Température
- Mode de congélation

– Des fournisseurs et équipementiers

- Une cinquantaine consultés
- Étude des solutions proposées
- Évaluation financière

– Des utilisateurs potentiels

– « Infrastructure Biobanque »

Analyse des demandes potentielles

- Etudes longitudinales

- Peu de demandes
- Nombre restreint de patients inclus, probablement plusieurs aliquots pour un même patient
- Attente de la survenue d'outcomes
- *Conséquences:*
 - Conservation sur une longue période
 - Challenges
 - i. Changements des techniques d'analyse
 - ii. Conditions préanalytiques *ad hoc*
 - iii. Anticiper les nouveaux marqueurs

- Etudes transversales et/ou prospectives

- Nombreuses demandes attendues
 - Populations témoins
 - Études de prévalence
 - Surveillance épidémiologique
 - Biomarqueurs
 - Environnement
- Demandes survenant au fil de l'eau
- Nombre de patients inclus élevés, plusieurs milliers
- *Conséquences:*
 - Adaptation du design nécessaire: type de produits biologiques, nombre et volume d'aliquots, données recueillies
 - Une collecte adaptée à la demande

Pour aboutir à

- Rapport de faisabilité de la biobanque Constances
 - Recension des différentes solutions techniques
 - Projet de gouvernance et de valorisation
 - Pré-étude économique

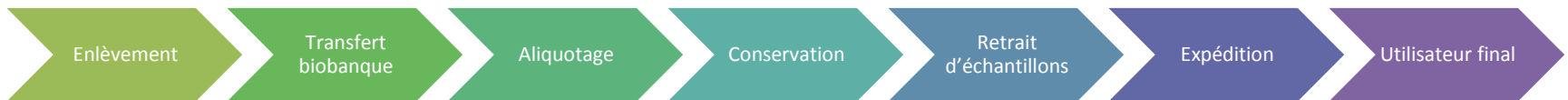
=> ouvrage généraliste (Lavoisier ed. Paris)
- Plusieurs scénarii étudiés pour le design de la biobanque

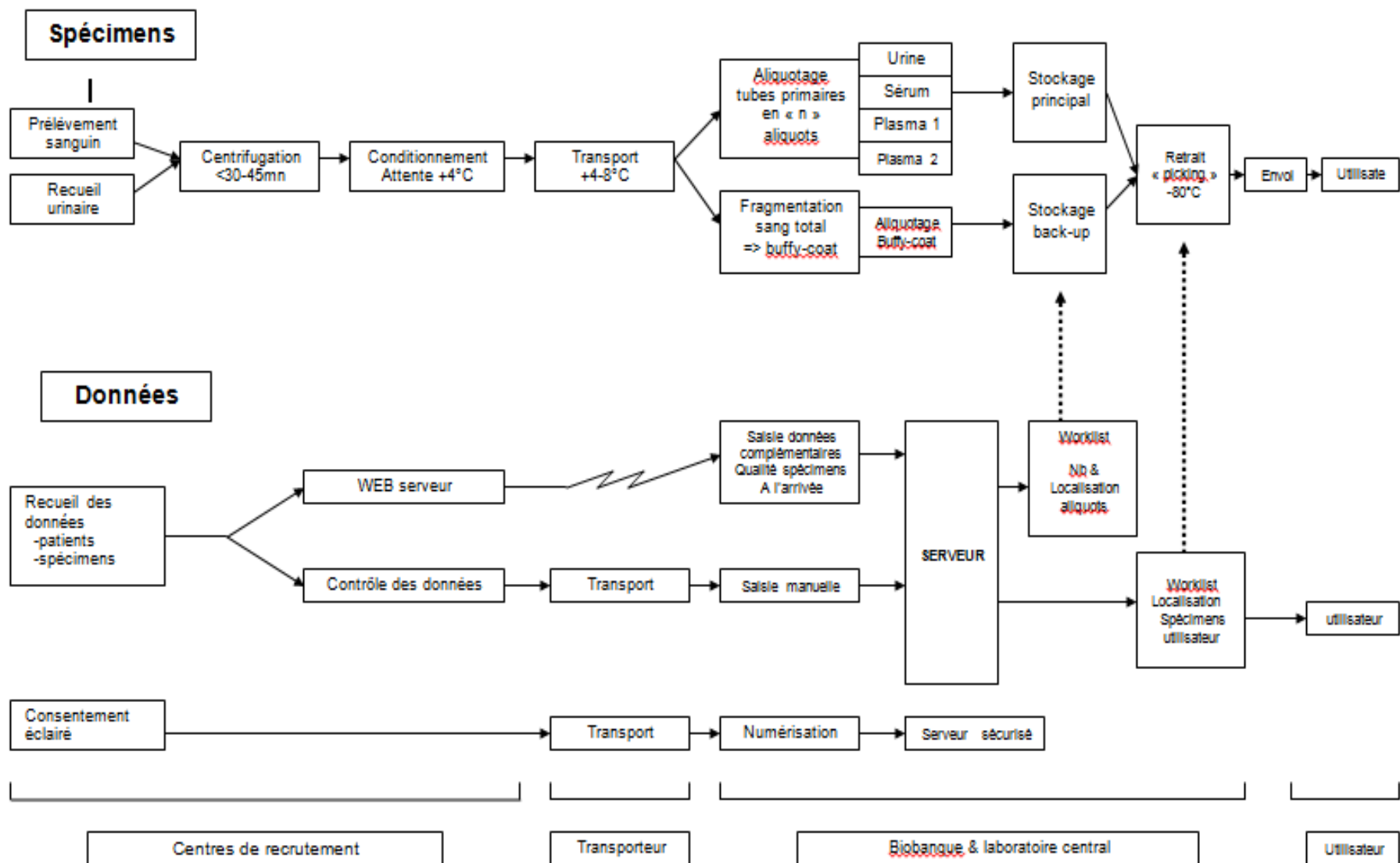
Biobanque: schéma des opérations

CES

Biobanque

Labo
recherche





Workflows spécimens & données

Biobanque Constances: objectifs

- Anticiper
 - Les recherches futures des 10-15 prochaines années
 - L'évolution des techniques analytiques et de conservation
- Offrir une qualité de conservation élevée et garantir l'intégrité des échantillons biologiques

Dans le but de partager les ressources biologique à une très grande échelle

- Quels domaines de recherche?
 - -omics
 - Génomique
 - Transcriptomique
 - Protéomique
 - Metabolomique
 - ...
 - Biomarqueurs candidats
 -

Un vrai challenge !

Pourquoi est-ce un défi?

- Anticiper les matériaux biologiques les plus pertinents dans le futur:
 - Sérum, plasma, urine?
 - DNA? cDNA?
 - RNA?
 - Cellules isolées?
 - Phanères?
 - Selles?
- Anticiper les méthodes analytiques du futur

Objectifs opérationnels

- S'assurer de la qualité des échantillons biologiques
- Adapter en permanence les méthodes de conservation aux besoins (évaluation et validation de nouvelles méthodes/technologies)
- S'assurer du respect des règles éthiques, réglementaires, de la confidentialité
- Optimiser l'architecture de la biobanque

Optimiser le design de la biobanque

Logistique

- Harmoniser la collecte des spécimens
- Monitorer le phase de pré conservation

Optimiser la
préconservation:
limiter les
artefacts
potentiels

- Sortie de composants intracellulaires et de métabolites
- phénomènes d'hémoconcentration intracellulaires (métabolisme cellulaire)
- dégradation enzymatique de protéines si exposition prolongée à basse température (4°C)
- Altération de la conformation des protéines

Garantir l'intégrité des échantillons biologiques (1)

Phase de préconservation: minimiser les artefacts dus à la lyse cellulaire, au métabolisme cellulaire et à la dégradation enzymatique

- Temps réduit entre prélèvement et centrifugation (45mn max)
- Séparation complète et rapide des cellules sanguines du sérum/plasma
- Transport de chaque site de prélèvement à la plateforme biobanque dans les 24 H à 4-8°C
- Robotisation de l'aliquotage
- Aliquotage en tubes de 0.3mL/0.5mL pour sérum, plasma, buffy-coat; 3.0mL pour urine: éviter cycle congélation/décongélation

Stabilité des analytes à 4-8°C

- Sang (sérum/plasma)
 - 345 analytes étudiés
 - 15 non stables < 2 jours
 - 21 non stables < 4 heures
- Urine
 - 45 analytes étudiés
 - 0 non stables < 2 jours
 - 4 non stables < 4 heures

Recommandation WG on Preanalytical Quality
German Society for Clinical Chemistry and Laboratory
Medicine
3rd revised edition 2010
4th revised edition 2015 (in preparation)

Garantir l'intégrité des échantillons biologiques (2)

- Des programmes de recherche peuvent exiger des protocoles particuliers de traitement de la phase préconservation:
 - Collecte du prélèvement sanguin sur glace
 - Traitement préanalytique immédiat
 - Congélation sur site de collecte
 - Isolement des cellules mononuclées
 - Etc,
- La collecte de ces prélèvements sera réalisée sur des sites spécialement formés et équipés

Biosamples

Basic program (whole cohort)

- *Serum*: proteins, hormones, nutrients, biomarkers
- *Plasma (Lithium Heparine)*: biomarkers
- *Plasma (EDTA)*: biomarkers
- *Buffy-coat*: genomics, epigenetics or DNA after extraction
- *Urine*: biomarkers

Optional program (on subsets of participants)

- *Washed erythrocytes*
- *cDNA*
- *RNA (Ex: Paxgene or other specific tube)*
- *Proteins (P 100 or other specific tube)*
- *Mononuclear cells (+ cryoprotectant)*
- *Saliva*
- *Hair, nails, feces*

Nb of aliquots	Option 1	Option 2
Serum	2	4
Plasma hép. Li	2	4
Buffy-coat	2	4
Plasma EDTA	2	4
Urine	2	4

Working volume:

- Serum: 0.5 mL
- Plasma :0.5 mL
- Buffy-coat: 0.5 mL
- Whole Blood: 0.5 mL
- Urine: 3.0 mL

Continuous adaptability required !

Biobanque CONSTANCES: schéma général

- La biobanque sera divisée en deux entités :
 - Une **biobanque active** pour la conservation à court et moyen terme
 - entrées/sorties fréquentes et régulières
 - < 5 ans, de préférence <-150°C
 - Une **biobanque passive** (pour la « postérité ») pour la conservation à long terme
 - Entrées/sorties exceptionnelles (études « outcomes »)
 - > 10 ans, <-150°C, Azote liquide (vapeur)
 - Back-up
- Pour des raisons de sécurité les deux entités de la biobanque seront localisées sur deux sites géographiquement séparés.

Assurance qualité

- Formation du personnel
- SOPs
- Plan de maintenance
- Audits qualité
- Traçabilité totale
- Certification/accréditation

- Traçabilité
 - Tous les événements de « vie » d'un échantillon
 - Enregistrement dans la base de données

- Contrôles de qualité
 - des équipements
 - des bio spécimens
 - Localisation
 - stabilité

- Agréments
 - NF 96-600
 - Centre de ressources biologiques (biobanque infrastructure)
 - BBMRI
 - FDA: CFR 21 part 11

Traceability

- Each “life event” of each biosample will be recorded in the Biobank Information System
 - Sampling
 - Pre analytical phase on the recruitment center
 - Transportation
 - Reception in the biobank
 - Aliquoting steps
 - Storage management: in- and outputs
 - Shipping to the final user

Examples

Date and hours

- Blood sampling
- Centrifugation
- Shipping from recruitment centers to biobank
- Arrival at the central repository
- Input in the central repository
- in the back-up repository
- Retrieval
- Shipping to the final user

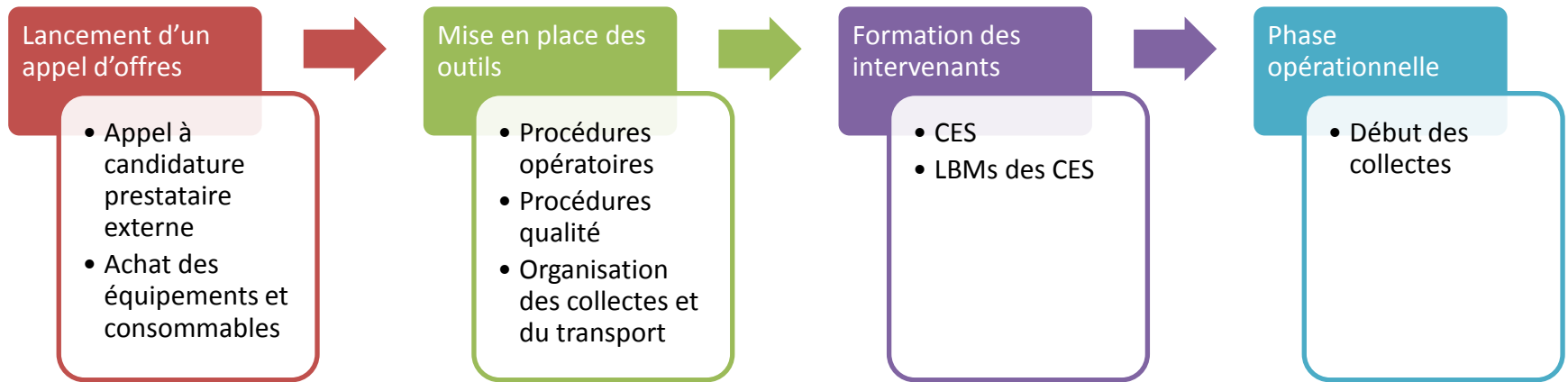
Specimens

- Quality of the specimens (checked in the central lab')
- Lipaemic, haemolized, icteric,
- Number of aliquots for each biological fluids

Biobank Information System (BIS)

- ID number within the biobank DB different from ID used for the central DB of the cohort
- Password-secured interface for linkage of biological and epi data for the same individuals
- In-and output of specimens
- Location and traceability of samples
- Robots interfaced
- Risk assessment management:
 - quality assurance scheme monitoring
 - alarms
- Back-up storage of the data
- Achievement of interoperability between the biobank data base and the epidemiological data base
- Interoperability of the Constances data base will facilitates its integration in national and international biobank networks

Séquence des opérations



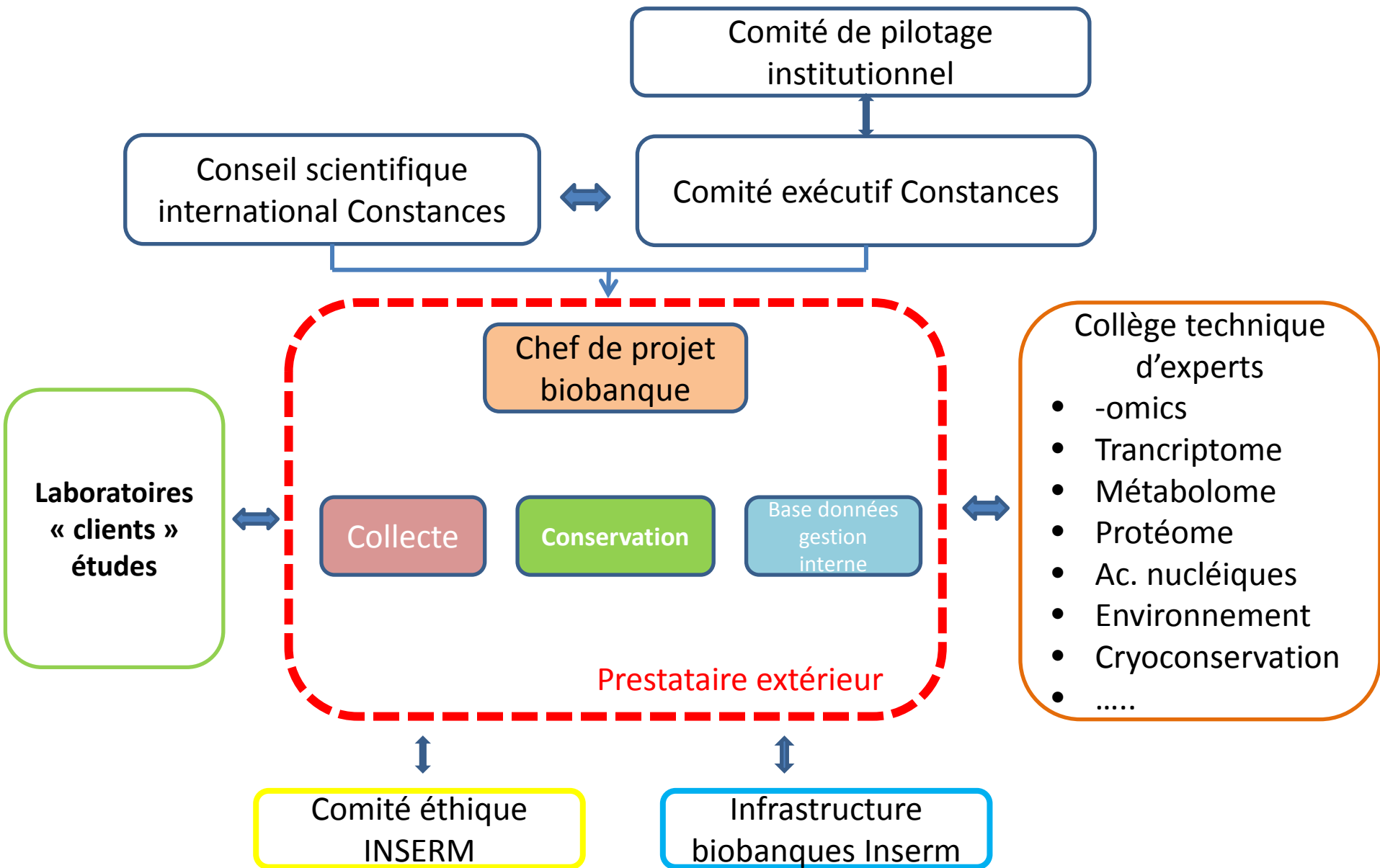
Quel rôle pour les CES?

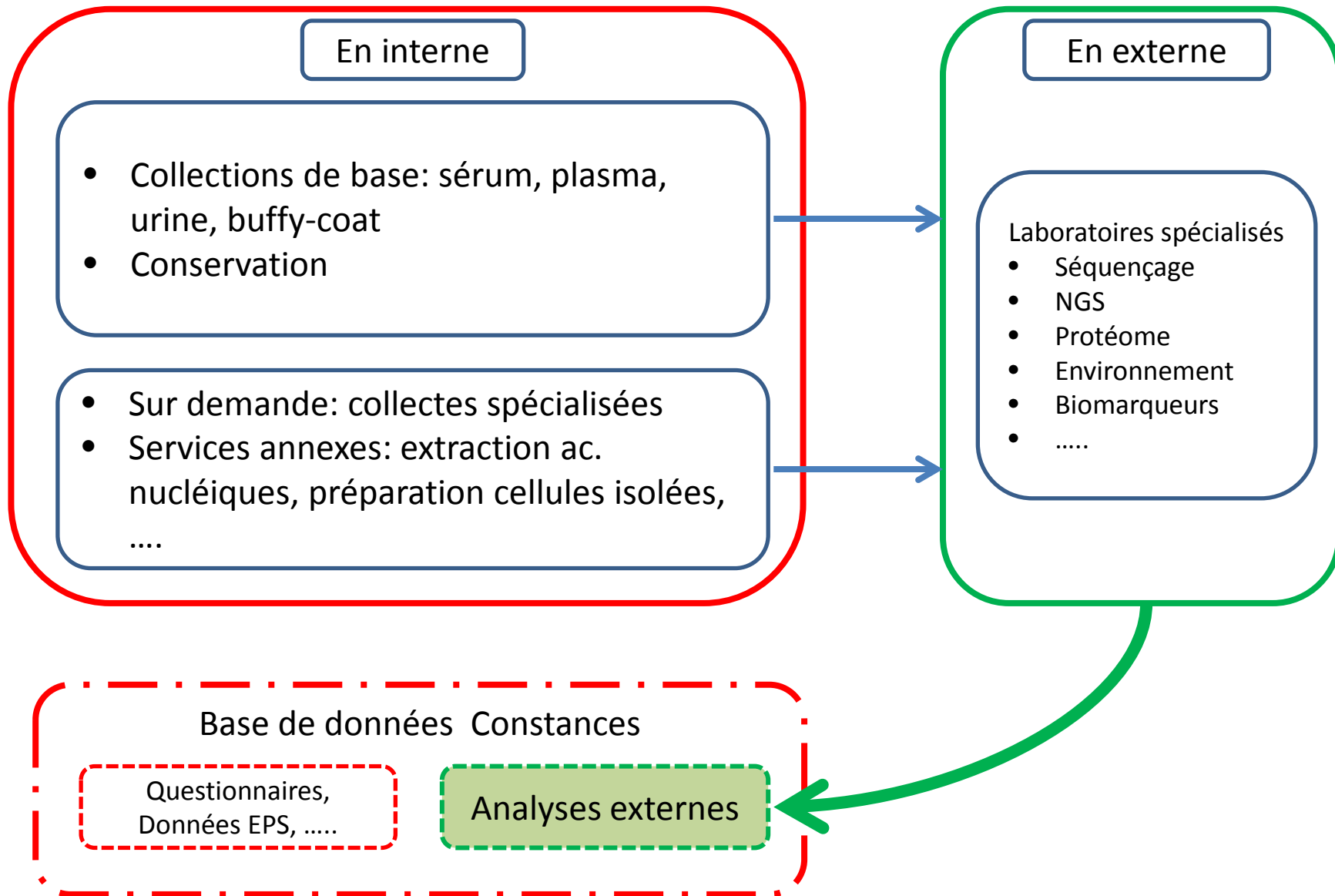
- Effectuer les prélèvements sanguins et les recueils urinaires dans des conditions rigoureusement standardisées
- S'assurer de l'identification et de sa traçabilité (en conformité avec la CNIL)
- Assurer la phase préconservation (pour ce qui les concerne)
 - Centrifugation
 - Vérification de la conformité des prélèvements (lipémie, hémolyse, ictérique)
 - Renseigner les informations de traçabilité (WEB serveur)
 - Préparer les échantillons pour le transport
- S'assurer de la qualité des prélèvements et de leur traitement

Gouvernance

- **Principe**
 - L'équipe Constances délègue à un prestataire extérieur la réalisation des opérations techniques
 - Opérations sur le site de la biobanque principale
 - Opérations sur le site de la biobanque back-up
- **En pratique**
 - Constances
 - Définit les objectifs scientifiques
 - Recueille les besoins des équipes scientifiques
 - Assure la liaison avec les centres de recrutement
 - L'opérateur (=prestataire extérieur)
 - Propose les modalités d'organisation et de réalisation

Gouvernance





Conclusion: des choix raisonnés

- **Considérant:**
 - L'impossibilité de proposer une solution complète
 - Une absence de solution universelle
 - Une capacité limitée pour anticiper le futur
- **En conséquence:**
 - Trouver un compromis entre une biobanque idéale et les coûts d'une biobanque d'une « très grande cohorte »
 - Adapter la taille et le « design » aux contraintes financières
 - Valoriser les collections en facilitant l'accès des « produits » de base à une communauté scientifique diversifiée
 - Ouvrir la porte à de futures demandes spécifiques
 - Harmoniser nos choix en accord avec les recommandations de bonne pratique (nationales, internationales)

DES QUESTIONS ?