

CHU de Nantes



Présentation du Centre de ressources biologiques

Séminaire SFR du 27/02/2023

Samy Hadjadj - coordinateur médical et scientifique
Géraldine Gallot - PhD, responsable opérationnelle



CHU de Nantes
Centre de ressources biologiques
Séminaire SFR 27/02/2023

Centres de ressources biologiques (CRB)



Structures assurant une gestion professionnelle
de collections d'échantillons biologiques
à des fins de recherche, de conservation du patrimoine génétique,
d'éducation ou de valorisation économique



Ressource biologique

Matériel biologique

+

Données médicales



Biocollection

= regroupement, à des fins de recherche, de matériels biologiques sélectionnés sur la base de caractéristiques cliniques ou biologiques communes (Extrait des Lignes directrices de l'OCDE relatives aux CRB)



Série d'échantillons

≠



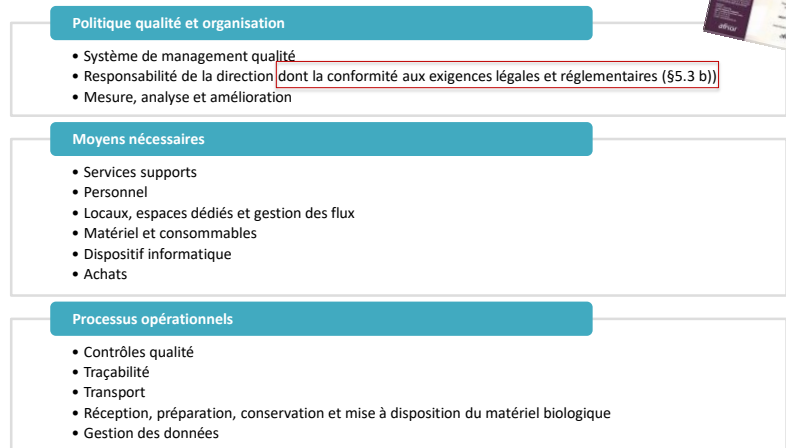
Collection d'échantillons

Référentiels qualité des CRB

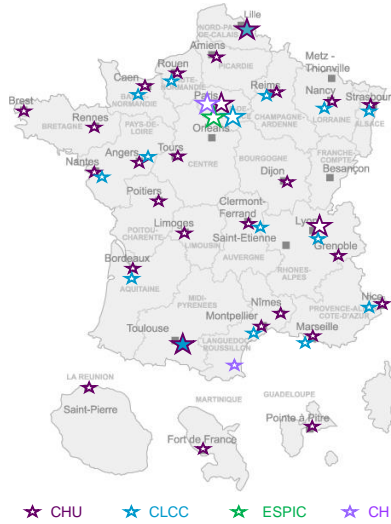
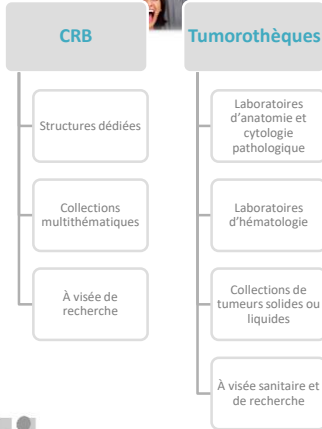


5

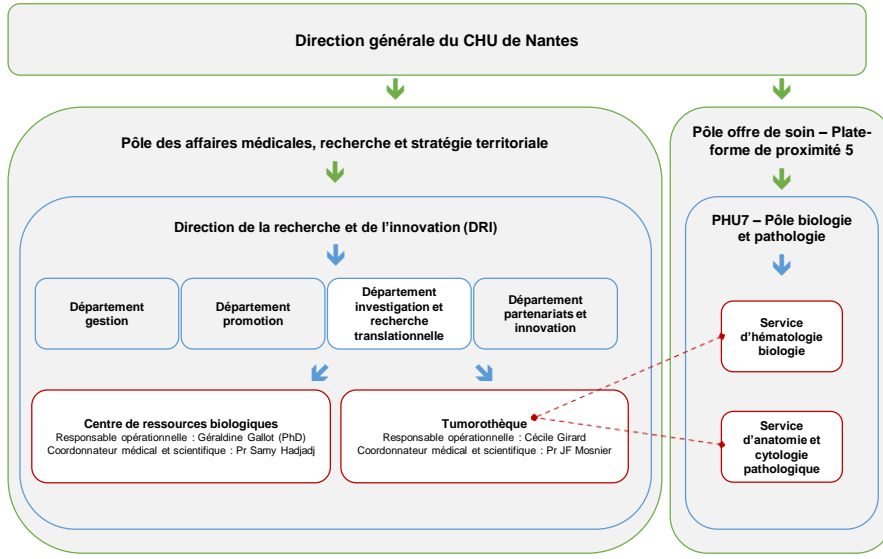
CRB = 1 cahier des charges à respecter



Réseau hospitalier de CRB humains



Organigramme de direction



Une équipe opérationnelle



10 personnes :

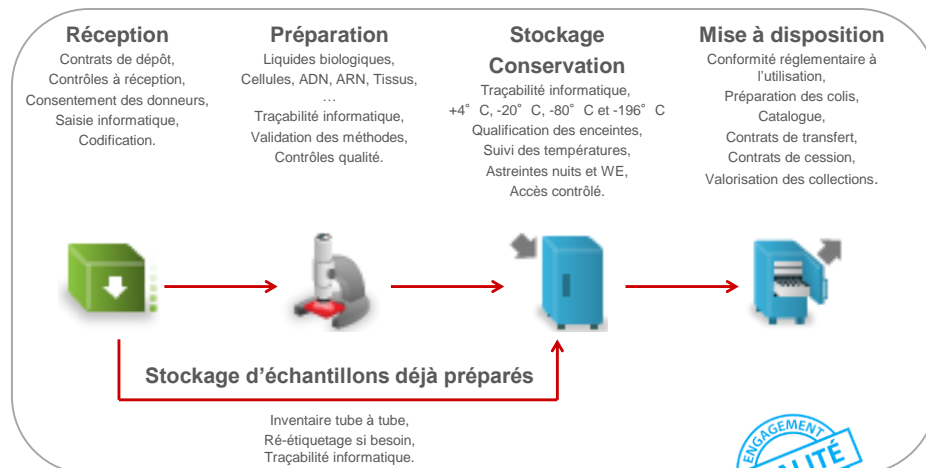
- ✓ 6 technicien.nes de laboratoire
- ✓ 1 lab-manageuse
- ✓ 1 secrétaire
- ✓ 1 ingénieure qualité
- ✓ 1 responsable opérationnelle

Sûreté des échantillons



- ✓ Accès contrôlés
- ✓ Déploiement d'un système pour la **surveillance du froid** en continue
- ✓ **Report des alarmes** (température, porte ouverte, taux d'O₂, niveau d'N₂ liquide, ...)
- ✓ Mise en place des **astreintes du froid** 24/24h et 7/7j assurées par le personnel du CRB, en lien avec le PC sécurité du CHU
- ✓ Enceintes de **secours** : 1 congélateur vide pour 5 congélateurs pleins

Processus opérationnels



Préparation d'échantillons

Oropharynx :

- Congélation d'écouvillon

Bouche :

- Aliquotage de salive
- Congélation d'écouvillon
- Extraction ADN génomique

Peau :

- Congélation d'écouvillon

Poumons :

- Aliquotage de sécrétions pulmonaires

Intestins :

- Congélation de biopsies

Placenta :

- Congélation de biopsies

Cheveux :

- Stockage direct

Moelle épinière :

- Aliquotage du liquide cérébro-spinal

Sang :

- Extraction acides nucléiques (ADN ou ARN)
- Buffy coat
- Isolement des PBMC sur gradient de ficoll et congélation en DMSO, Trizol, culot sec, ...
- Aliquotage du plasma ou du sérum

Seins :

- Aliquotage du lait

Reins :

- Congélation de biopsies

Vessie :

- Aliquotage de l'urine total
- Aliquotage du surnageant +/- antiprotéase
- Culot sec
- Extraction ADN du microbiote

Vagin :

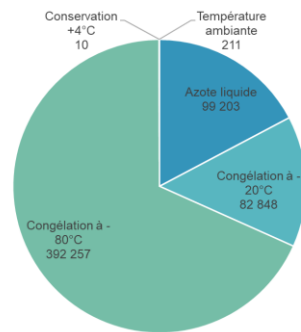
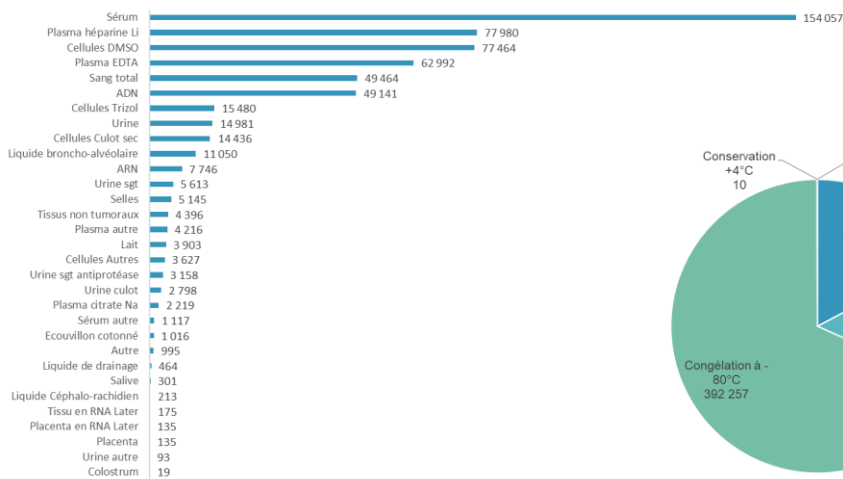
- Congélation d'écouvillon

Rectum :

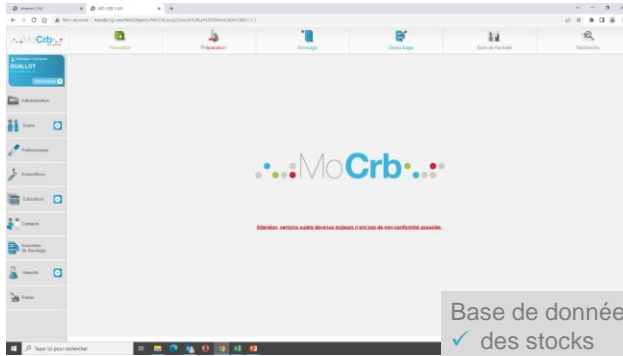
- Aliquotage des selles
- Congélation d'écouvillon
- Extraction ADN du microbiote



575 000 échantillons



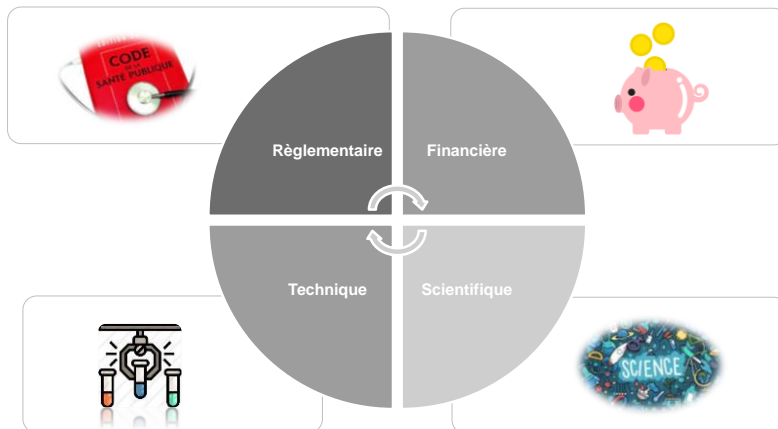
Logiciel métier du CRB



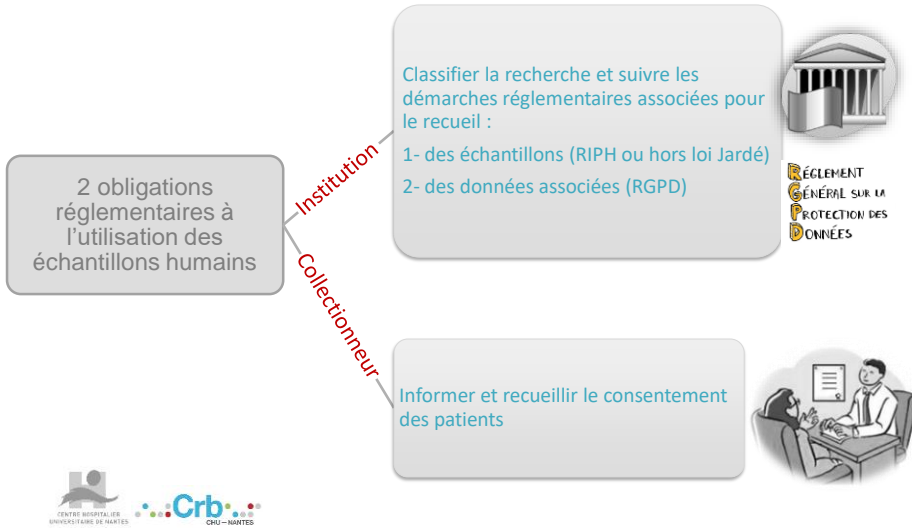
Base de données pour la gestion :

- ✓ des stocks
- ✓ des données associées aux échantillons et à leur traçabilité

Validation du dépôt d'une biocollection



Validation réglementaire



Participation financière

	PARTICIPATION demandée selon les liens avec le CHU				
	COÛT complet	INTERNE	COLLABORATIONS EXTERNES		PRESTATION
		Académique	Académique	Privé	Académique/Privé
T1- Personnel	xx	(x)*	x*	x*	xx
T2- Réactifs et consommables, maintenance des éqpts labo. et du logiciel métier	x	x	x	x	x
T3- Frais généraux et hôteliers	x	-	-	x	x
T4- Dotation à l'amortissement des éqpts de labo.	x	-	x	x	x
T4- Dotation à l'amortissement du logiciel métier	x	-	-	x	x
T4- Dotation à l'amortissement des locaux	x	-	-	x	x
T4- Frais de structure	x	-	-	x	x
Tarif =	T1+T2+T3+T4	T1_{22,5% tech. Labo.}+T2	T1_{tech. labo.}+T2+T4_{éqpts}	T1_{tech. labo.}+T2+T3+T4	T1+T2+T3+T4

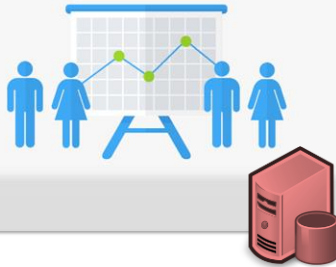
* hors personnel nécessaire au management et à la démarche qualité du service (compter 0,5 ETP ingénieur pour 1 ETP technicien)



Base de données cliniques

Cohorte ou étude clinique

= 1 base de données pour le suivi d'une population de patients

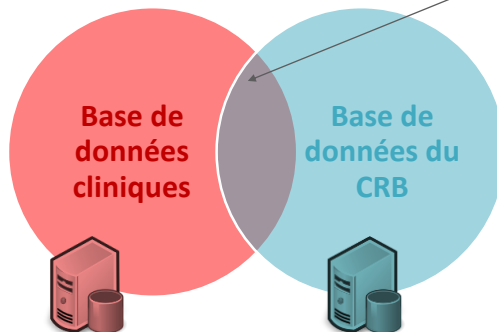


+/-

Biocollection



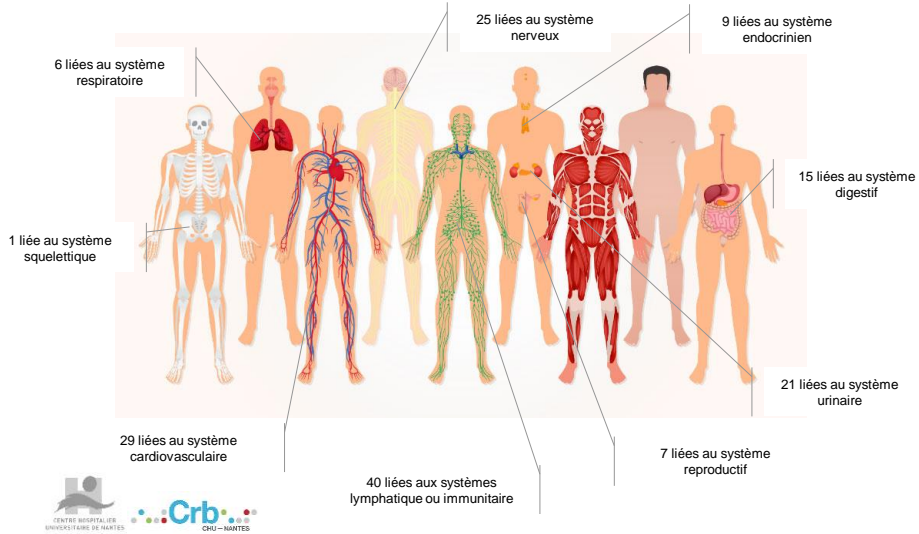
Interopérabilité des bases de données



Données communes :

- Code du patient
- Date et heure du prélèvement

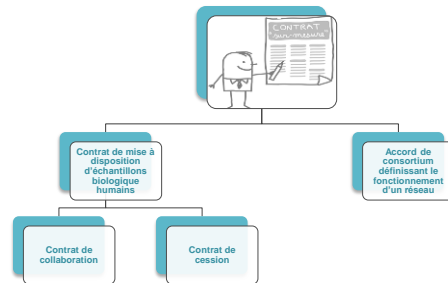
154 biocollections



Demande de sortie d'échantillons



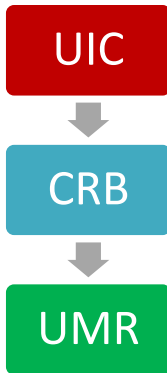
- Veiller au respect du droit des patients : quelle information et quel consentement ?
- En conformité avec la déclaration (ou autorisation) faite auprès du Ministère de la santé ou du ministère de la recherche (dépend de la classification de la RIPH) ?
- Si utilisation par un tiers, c'est-à-dire par une équipe de recherche sans lien avec le CHU de Nantes → à encadrer par un contrat



Non patrimonialité des biocollections = « bien commun »



Demande de sortie d'échantillons en local



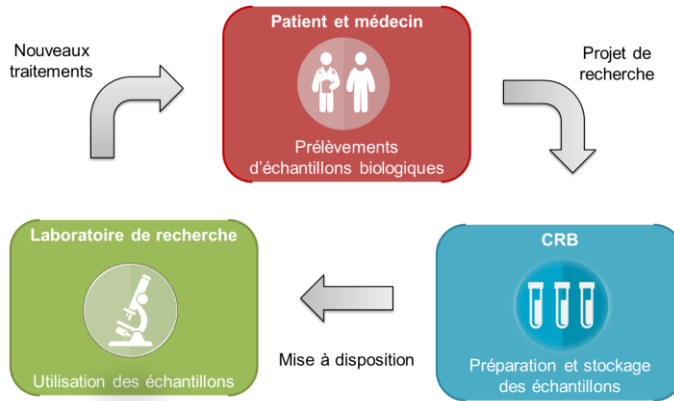
Académiques	24
CRB	1
UIC 1 - HEMATO-CANCEROLOGIE	3
UIC 14 - FEMMES, ENFANTS, ADOS	6
UIC 17 - BIOLOGIE	1
UIC 20 - MEDICINE PHYSIQUE ET READAPTATION	1
UIC 3 - IMAD	3
UIC 4 - ITUN	2
UIC 5 - THORAX	3
UIC 8 - SAMU / URGENCES	2
UIC 9 - IMMUNO-INFECTIONOLOGIE	2
Privés ou assimilés	3
UIC 1 - HEMATO-CANCEROLOGIE	3
U1087 - Iix	120
Externe	4
UIC 1 - HEMATO-CANCEROLOGIE	11
UIC 11 - ODONTOLOGIE	2
UIC 12 - OPHTALMOLOGIE	2
UIC 14 - FEMMES, ENFANTS, ADOS	8
UIC 17 - BIOLOGIE	2
UIC 18 - PSYCHIATRIE ET SANTE MENTALE	4
UIC 19 - GERONTOLOGIE CLINIQUE	2
UIC 21 - SANTE PUBLIQUE / SANTE AU TRAVAIL	1
UIC 22 - DOULEUR ET NEUROCHIRURGIE	1
UIC 24 - EXPLORATIONS FONCTIONNELLES	2
UIC 3 - IMAD	3
UIC 4 - ITUN	16
UIC 5 - THORAX	32
UIC 6 - NEUROLOGIE	12
UIC 7 - MEDECINE INTERNE / MALADIES RARES ET DE SYSTEME	2
UIC 8 - MEDECINE INTENSIVE REANIMATION	13
UIC 8 - SAMU / URGENCES	1
UIC 9 - IMMUNO-INFECTIONOLOGIE	2
U1280 - PIRAN	1
UIC 14 - FEMMES, ENFANTS, ADOS	1
U1064 - CRZTI	4
Externe	1
UIC 5 - THORAX	2
UIC 8 - MEDECINE INTENSIVE REANIMATION	1
U1307 - CRCl2NA	2
UIC 1 - HEMATO-CANCEROLOGIE	1
UIC 5 - THORAX	1

Pas un contrat mais demande de sortie à signer



Cf. Charte d'utilisation du CRB

<https://www.chu-nantes.fr/documents-1>



D'après T. Liney et al., m/s n° 3, vol. 36, mars 2020

Exemple de la cohorte EDIT

«Epidemiology of Diabetes complications and comorbidities»

L'épidémiologie des complications et comorbidités associées au Diabète
par Samy Hadjadj (PU-PH)

chef du service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition au CHU de Nantes,
qui réalise ses activités de recherche au sein de l'institut du thorax (équipe IV),
également coordinateur médical et scientifique du CRB et co-directeur du CRNH-Ouest

BACKGROUND



EDIT – Epidemiology of Diabetes complications and comorbidities

- Classical traditional diabetes complications
 - Diabetic Retinopathy
 - Diabetic Nephropathy
 - Diabetic Neuropathy (including Diabetic Foot Disease)
 - Ischemic Heart Disease
- New non-traditional complications
 - Diabetic Kidney Disease (normoalbuminuric renal failure/eGFR slope)
 - Dysmetabolic hepatic disease (NAFLD & NASH leading to hepatocarcinoma)
 - Cognitive dysfunction (MCI and dementia)
 - Heart failure (incl HFpEF)
 - Idiopathic pulmonary fibrosis



29

OBJECTIVES



AIMS OF THE EDIT – study

- TO IDENTIFY BIOMARKERS ASSOCIATED WITH/ RISK FACTORS FOR CLASSICAL AND UNCLASSICAL COMPLICATIONS
- TO STUDY THE RELATIONSHIP BETWEEN VARIOUS DIABETIC COMPLICATIONS AND COMORBIDITIES (CROSS TALKS BETWEEN END ORGAN TARGETS)
- TO STUDY THE SEQUENTIAL OCCURENCE OF DIABETIC COMPLICATIONS



30

Phénotypage clinique



Screening et inclusion médecin 25 à 40 min

Information participant	X
Consentement éclairé	X

Informations socio-économiques

Ethnie auto-déclarée	
Données socio-professionnelles	
Niveau étude	

ATCD, histoire de la maladie et TTT en cours

Antécédents familiaux structurés	X
Antécédents médicaux personnels	X
Age au diagnostic du diabète	X
Interrogatoire et examen clinique structurés – 28 items	X
Poids, taille, IMC	X
Tour de taille, tour de hanche	X
Traitement en cours	x

Synthèse médicale (2° temps) médecin 25 à 40 min



31

Phénotypage biologique (1)



Biologie locale sang (calcul Phenoage)

Anticorps anti-GAD	X
Dosage peptide C à jeun	X
Glycémie à jeun (HOMA-b, HOMA-IR)	X
Ferritine	X
HbA1c	X
NTproBNP	X
Troponine Tc	X
CRP-us	X
EAL et Lp(a)	X
GGT	X
ASAT	X
ALAT	
Ph Alc	X
Créatinine et urée	X
NFS – Plaquettes (leuco/lympho%/distribution GR)	X
Hémostase TP/TCA	X
Albumine sérique	X
Biocollection (55,5 mL)	X



32

Phénotypage biologique (2)



Biologie locale urine

Albumine	X
créatinine	X
Urée	X
Ionogramme urinaire (Na/K/Cl)	X
Biocollection	X



33

Evaluation cardiovasculaire



Evaluation cardiovasculaire

Vitesse de l'onde de pouls (système pop mètre)	X
Indice de pression systolique de cheville	X
Pouls et Pression artérielle, Sat O2 AA	X
ECG de repos	X
Echographie cardiaque transthoracique	X
Calcul risque RECODE	X
SCC si prevention primaire à distance	sb



34

Phénotypage neurologique (et cognition)



Evaluation neurologique

MNSI pour évaluation de la neuropathie périphérique	X	
Tests d'Ewing NAC (Vagus tm)	X	
MMSE – GP-COG	X	



35

Phénotypage pneumo/ophtalmologique



Evaluation pneumologique

SAOS +/- si abs, Qr Berlin	X	
CV/VEMS/ étude diffusion (DL _{CO})	X	

Evaluation ophtalmologique

Rétinographie - stade de RD selon SFD	X	
---------------------------------------	---	--



36

Phénotypage hépatique et musculaire



Evaluation hépatique

Score FIB-4	X	
FibroScan	X	

Evaluation fonctionnelle musculaire

Hand grip (Z score)	X	
6 minutes sur steppeur (VO2 max estimée)	X	



37

Questionnaires complémentaires



Questionnaires

EPICES	X	
EQ-5D-5L	X	
HLS EU 16	X	
HAD (anxiété dépression)	X	
PSQI (qualité sommeil)	X	
MCTQ version courte (chronotype)	X	
Echelle spécifique d'activité de Goldman	X	
Evaluation activité physique (IPAQ)	X	
Echelle de Stress	X	
Nordic questionnaire	X	
Questionnaire PESS (santé bucco-dentaire)	X	
RPAQ	X	
Constances Nutrition	X	
Questionnaire de Rosenberg	X	



38

EDIT – key outcomes



14 outcomes

- All-cause death
- CV death / cause-specific death
- Myocardial infarction
- Stroke
- Major amputation
- Arterial revascularisation : coronary / carotid / lower limb artery
- Heart failure : HFH with distinction between HFpEF and HFrEF
- Renal outcome : ESRD / 40% GFR Drop / macroalbuminuria/ eGFR slope
- Retinal outcome : visual function / laser panphotocoagulation/ retinal surgery / intra vitreal injection
- Neuropathy outcome : pain / foot ulcer
- Hepatic outcome : diagnosis of cirrhosis / hepatocarcinoma / hospitalisation for edema-ascitic decompensation / Digestive hemorrhage
- Development of Mild Cognitive Impairment /Dementia
- Respiratory failure : leading to hospitalisation
- Incidence of cancer and metastatic disease

MACE

MALE



39

Biobanking



PRELEVEMENTS	ECHANTILLONS	FINALITES
1 tube EDTA de 6 ml	Sang total : 3x2 ml	contenu érythrocytaire CE
3 tubes EDTA de 10 ml	PBMC : 2 x 15 millions de cellules	épigénétique/Immunophénotypage
	Plasma EDTA : 3 x 0,5 mL et 1 x 1,8 mL	BM /métabolomique/miRNOMique
2,5 mL de sang total	1 Tube PAXgene de 10 ml	transcriptomique
10 ml sur tube sec	Sérum : 2 x 0,5 mL et 1 x 1,8 mL	BM /métabolomique
Salive	2 x 1 mL	microbiote buccal
Urines	4 x 2 mL	BM rein
Cheveux	1 mèche	contenu N15/N14 - effet nutrition
2 tubes citratés de 3,5 ml	2 x 0,5 mL et 1 x 1,8 mL	PPP – EV et communication inter-organes (Angers)



40

Accès aux données



Denrées rares

- Pas pour mise au point (autres sources) mais pour hypothèse construite
- Minimisation des prises d'essai
- Travail sur données couplées à des issues cliniques (maturation des cohortes)
- Approche privilégiée - répllication => 2 cohortes et pas une !!

Accès aux ressources

- Accès simplifié aux échantillons pour les équipes considérées site nantais (si CHU Promoteur, il faut un CHU Nantes dans l'équipe)
- Ne peut pas sortir – sauf MTA / autorisation export
- Données cliniques associées doivent elles sortir ? RGPD et DTA

Importance des approches complémentaires

- On n'en a jamais assez – pas de tissu/biopsie
- On n'a pas de tous les fluides – pas de LCR/ pas de selles
- On n'a jamais toute la clinique/biologie/imagerie Mais on a de quoi bien s'amuser ...

41

CHU de Nantes
Centre de ressources biologiques
Séminaire SFR 27/02/203



EDIT : validation financière pour 1 500 patients

	COÛT complet	Financement CHU	Collectionneur
T1- Personnel technicien de labo.	xx	x (77,5%)	x (22,5%)
T2- Réactifs et consommables, maintenance des éqpts labo. et du logiciel métier	x	-	x
T3-Frais généraux et hôteliers	x	x	-
T4- Dotation à l'amortissement des éqpts de labo.	x	x	-
T4- Dotation à l'amortissement du logiciel métier	x	x	-
T4- Dotation à l'amortissement des locaux	x	x	-
T4- Frais de structure	x	x	-
Tarif =	392 027€	268 544 €	123 483 €



↓
Réponse à des appels à projets par S. Hadjadj
AO NEXT talent + AO SFD

EDIT : validation réglementaire pour la réalisation des prélèvements

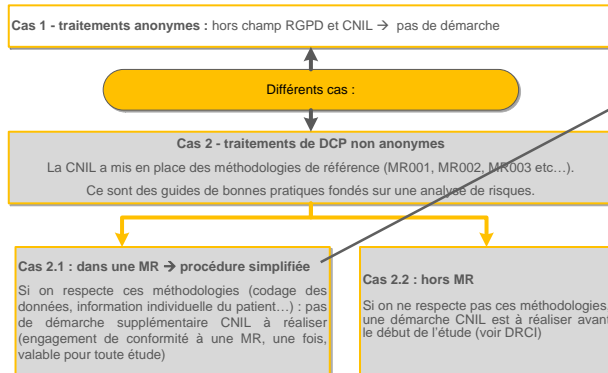
Classification de la recherche		Autorités compétentes
RIPH – Cat. 1 et 2	→	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'un n° d'enregistrement ID-RCB • Autorisation de l'ANSM • Avis favorable CPP • Assurance
RIPH – Cat. 3	→	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'un n° d'enregistrement ID-RCB • Information de l'ANSM • Avis favorable CPP
Recherche n'impliquant pas la personne humaine	→	<ul style="list-style-type: none"> • Déclaration auprès du MESR (CODECOH) • Déclaration auprès de l'ARS • Avis favorable CPP

Démarches réalisées par le dpt Promotion de la DRI du CHU

EDIT



EDIT : validation réglementaire pour la collecte de données médicales



EDIT : vérification réalisée par le dpt Promotion de la DRI du CHU

RÈGLEMENT GÉNÉRAL SUR LA PROTECTION DES DONNÉES

Messages clés

Plus-value des collections d'échantillons biologiques (CEB)

- Identifier le besoin de CEB (travail en amont avec cliniciens)
- Rechercher les CEB et les données cliniques pour répondre à la question
- CEB existant (CHU Nantes / Extérieur) ou pas (organisation CEB)

Facilité d'accès aux échantillons

- Lien direct entre CHU et unités (« site nantais » ; 1 HU dans l'unité = périmètre CHU)
- Mais pas de partage possible sans MTA/DTA
- Coût accès aux CEB à considérer

Démarche qualité

- Sécurité échantillons/ QC
- Traçabilité +++
- Données cliniques, biologiques et ... pré-analytiques