

1.	Introduction	1
2.	Le CRB du CHU de Nantes	1
2.1	Présentation	1
2.2	Périmètre des prestations du CRB.....	2
3.	Modalités d'entrée et de sortie des échantillons	3
3.1	Demande de dépôt d'une Collection au CRB	3
3.1.1	Demande pour un projet interne	3
3.1.2	Demande pour un projet externe	4
3.1.2.1	Essai clinique	4
3.1.2.2	Cohorte multicentrique	5
3.2	Demande de sortie des échantillons:	5
3.2.1	Demande de sortie pour un projet interne	5
3.2.1.1	Demande d'accès aux échantillons par le Déposant	6
3.2.1.2	Demande d'accès aux échantillons par un Tiers	7
3.2.2	Demande de sortie pour un projet externe	8
3.2.2.1	Essai clinique	8
3.2.2.2	Cohorte multicentrique	8
4.	Devenir des échantillons à la fin du projet	9
5.	Facturation	9
5.1	Projet interne.....	9
5.1.1	Réception, préparation et conservation des échantillons	9
5.1.2	Mise à disposition des échantillons	9
5.1.2.1	Sortie d'échantillons pour leur Déposant	9
5.1.2.2	Sortie d'échantillons pour un tiers	9
5.2	Projet externe.....	9
6.	Nos engagements mutuels	10
6.1	Engagements du CRB	10
6.2	Engagements du Déposant de la Collection	10
6.3	Engagements de l'Utilisateur des échantillons	11

1. Introduction

La présente charte a vocation :

- à présenter le Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHU de Nantes et son périmètre d'activité ;
- à régir les rapports entre le CRB et les personnes qui utilisent ses services et ce, dans le respect à la fois des principes éthiques présidant au recueil des éléments du corps humain, des dispositions légales et réglementaires gouvernant l'activité de prélèvement, de traitement et de stockage desdits éléments et des informations qui y sont associées.

Cette charte s'adresse à toute personne demandant accès aux prestations du CRB, que ce soit en dépôt ou en mise à disposition de ressources biologiques.

2. Le CRB du CHU de Nantes

2.1 Présentation

Le Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHU de Nantes est rattaché à la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) et permet d'organiser et de structurer les Collections d'échantillons biologiques humains à visée de recherche :

- sur un site unique ;
- dans une structure doublement certifiée, selon les référentiels qualité de l'Afnor NF S96/900 et ISO 9001 :2015 ;
- de façon mutualisée et ouverte à toutes les thématiques de recherche du site hospitalo-universitaire de Nantes, ainsi qu'à des projets externes, qu'ils soient académiques ou privés ;
- permettant de professionnaliser la gestion des Collections ;
- garantissant la qualité et la traçabilité des échantillons et de leurs données (hors données clinico-biologiques).

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
Geraldine GALLOT BICHON (Responsable - DRI\Centre de ressources biologiques (CRB))	Charlotte L'HELGOUALC'H (Responsable qualité - DRI\Centre de ressources biologiques (CRB))	Samy HADJADJ (Coordonnateur - DRI\Centre de ressources biologiques (CRB)), Anne JOLIVET (Responsable - DRI\Dept/Investigation et recherche translationnelle)	26/09/2022

2.2 Périmètre des prestations du CRB

Préambule : nos prestations s'inscrivent dans le cadre d'une obligation de moyens et non de résultats, compte-tenu de la variabilité d'un prélèvement biologique à un autre.

- **Information et recueil du consentement des donneurs** : sous l'entière responsabilité du Déposant
- **Prélèvements frais** : préparation et conservation des échantillons
- **Echantillons déjà préparés** :
 - « Gestion à l'unité » = chaque échantillon est répertorié et enregistré par le CRB pour une gestion et une traçabilité à l'unité
 - « Gestion à la boîte » = les échantillons sont transférés dans des boîtes non contrôlées par le CRB, pour une conservation sécurisée et transitoire → la gestion et la traçabilité des échantillons à l'unité sont assurées par le Déposant

Réception



- **Aliquotage** : liquides biologiques (\pm centrifugation) et selles
- **Gradient de ficoll et congélation des cellules** (DMSO, culot sec, Trizol ou tampon RLT + β -ME)
- **Tris magnétiques de sous-populations cellulaires**
- **Buffy-coat**
- **Extraction d'ADN** : sang, salive, selles, écouvillons
- **Extraction d'ARN** : à partir de tubes PAXgene ou de cellules
- **Dosage ADN/ARN** : spectrophotométrie
- **Préparations secondaires** : normalisation, dilution, ré-aliquotage, ...
- **Autres techniques** : possible, après une étude de faisabilité

Préparation



- **Températures** :
 - Température ambiante $+20^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5^{\circ}\text{C}$)
 - Réfrigérateur $+4^{\circ}\text{C}$ ($+2^{\circ}\text{C} \geq t^{\circ} \leq +8^{\circ}\text{C}$)
 - Congélateurs -25°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$)
 - Congélateurs -80°C ($\pm 15^{\circ}\text{C}$)
 - Cuves d'azote liquide (température maximale $< -130^{\circ}\text{C}$)
- **Conservation sécurisée** :
 - Surveillance du froid (1 mesure toutes les 15 min)
 - Report des alarmes et astreinte 24/24h et 7/7j
 - 1 congélateur de secours pour 5 congélateurs pleins
 - Cuves d'azote à remplissage automatique
- **Duplication du stockage** : possible après étude de faisabilité

Conservation



- **Données sur les échantillons** :
 - Données de traçabilité depuis la réception au CRB jusqu'à la sortie (identifiant unique, dates et heures de prélèvement/réception/préparation/stockage, température(s) de conservation, ...)
 - Données techniques : volume, concentration, contrôles qualité, format du tube, ...
 - Gérées par le CRB (Logiciel MO-Crb)
- **Données clinico-biologiques associées aux patients** :
 - Gérées par le Déposant de la Collection → Bases de données externes au CRB
 - Liées au patient et à sa pathologie
 - Spécifiques au(x) projet(s) de recherche(s) initié(s) par le Déposant de la Collection

Données associées aux échantillons



3. Modalités d'entrée et de sortie des échantillons

Le CRB intervient dans divers types de projets de recherche pour lesquels les modalités d'entrée et de sortie des échantillons peuvent varier :

Promotion	Finalité	Demande de dépôt	Demande de sortie pour le Déposant	Demande de sortie pour un Tiers
Interne	Biocollection adossée à une cohorte	Formulaire CRB-IM-001 et signature d'un devis	Formulaire CRB-IM-004	Contrat de MAD
	Biocollection adossée à une étude clinique	Formulaire CRB-IM-001 et signature d'un devis	Formulaire CRB-IM-004	Contrat de MAD
	Etude clinique	Formulaire CRB-IM-001 et signature d'un devis	Formulaire CRB-IM-004	Contrat de MAD
Académique externe	Biocollection adossée à une cohorte	Accord de consortium ou contrat de prestation	Décrit dans les procédures de la cohorte	Décrit dans les procédures de la cohorte
	Etude clinique	Convention unique académique	Convention unique académique	NA
Industrielle	Etude clinique	Convention unique industrielle	Convention unique industrielle	NA

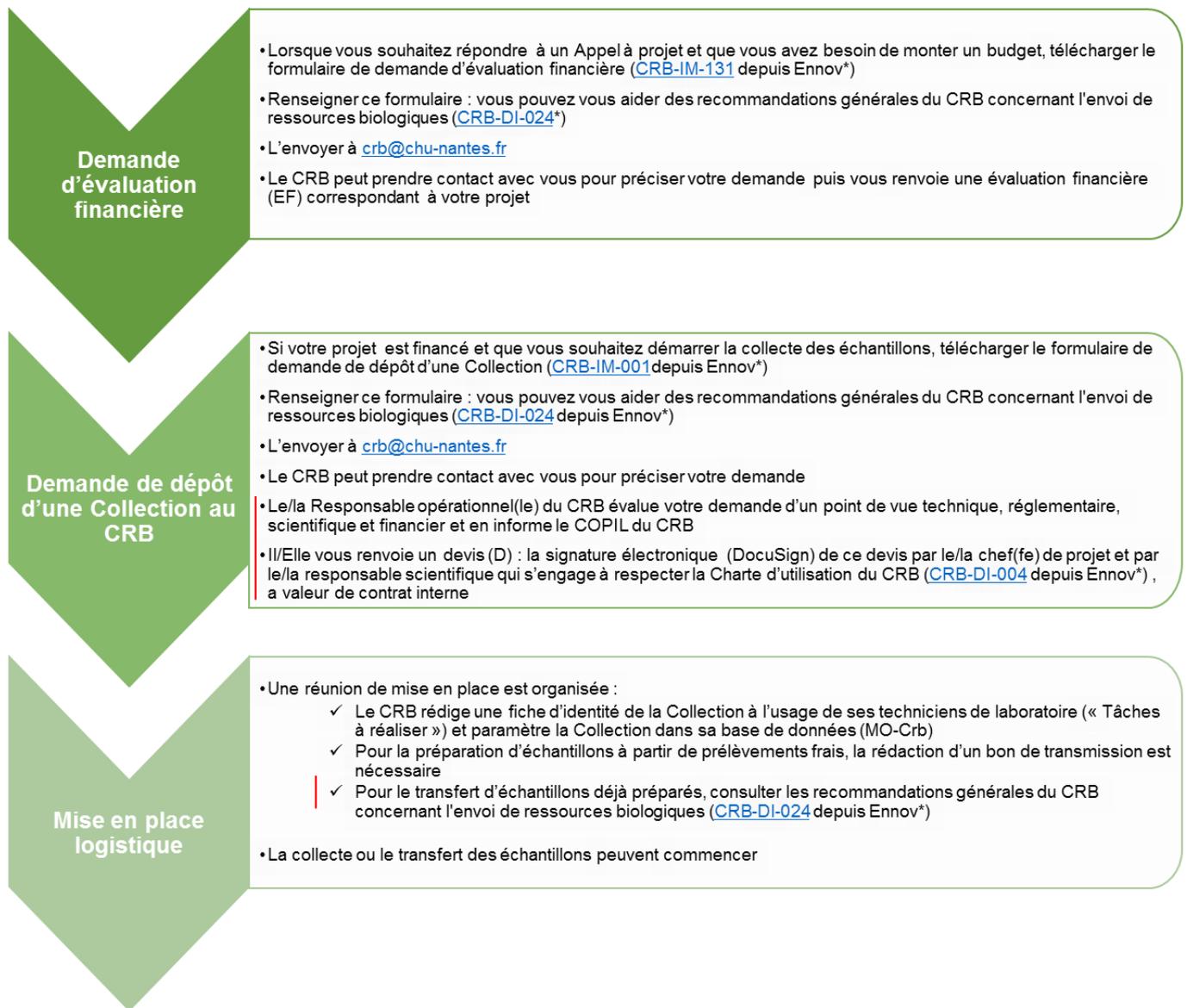
3.1 Demande de dépôt d'une Collection au CRB

3.1.1 Demande pour un projet interne

Vous souhaitez confier la gestion de votre Collection au CRB. L'information et le recueil du consentement des donneurs (par non opposition ou par consentement écrit) sont sous l'entière responsabilité de l'investigateur de la Collection qui s'organise afin :

- Qu'ils soient réalisés avant tout acte de prélèvement et d'utilisation des échantillons à visée de recherche ;
- De pouvoir les respecter lors de l'utilisation des échantillons (périmètre de recherche, envoi à un tiers et à l'étranger, ...).

Vous trouverez ci-dessous les différentes étapes et la conduite à tenir :



* si vous n'arrivez pas à télécharger le document, vous pouvez nous le demander en écrivant à crb@chu-nantes.fr

3.1.2 Demande pour un projet externe

3.1.2.1 Essai clinique

Le CRB peut être sollicité par un service de soin pour la préparation ou la conservation transitoire d'échantillons dans le cadre d'un essai clinique promu par un établissement de santé publique ou privé à but non lucratif ou par un industriel. Dans ce cas, le CRB est contacté par le technicien de recherche clinique (TEC) de l'unité d'investigation clinique (UIC) concernée pour valider le « manuel de laboratoire » et les « surcoûts » proposés par le promoteur.

La signature d'une convention entre le CHU de Nantes et le promoteur de l'étude est gérée par la « Cellule de promotion externe » de la DRI du CHU de Nantes (Convention unique académique ou Convention unique industrielle). Les « surcoûts » négociés sont paramétrés dans le module « investigation » du logiciel institutionnel Easydore.

Le CRB participe à la réunion de mise en place de l'étude, rédige les documents nécessaires à la prise en charge des prélèvements et paramètre la collection dans son logiciel métier.

La collecte ou le transfert d'échantillons peut commencer. Pour le transfert de boîtes destiné à une conservation transitoire et sécurisée d'échantillons déjà préparés, il n'y aura pas d'inventaire de la part du CRB, juste une vérification du nombre d'aliqots entrés.

La gestion des consentements est assurée par les techniciens d'études cliniques (TEC) au sein des unités d'investigation clinique (UIC), et sous la responsabilité du promoteur.

3.1.2.2 Cohorte multicentrique

Le CRB peut être sollicité par un investigateur interne qui souhaite participer à la constitution d'une biocollection adossée à une cohorte multicentrique. Le projet peut être promu par un établissement de santé publique ou par un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST).

La signature d'un contrat entre le CHU de Nantes et le promoteur du projet est encadrée par le « Service juridique valorisation entrepreneuriat affaires publiques » de la DRI du CHU de Nantes (ex : Accord de consortium). Le CRB valide les aspects réglementaires, financiers et opérationnels qui concernent son activité.

Le CRB participe à la réunion de mise en place de la cohorte, rédige ou diffuse les documents nécessaires à la prise en charge des ressources biologiques, paramètre la collection dans son logiciel métier ou habilite son personnel à l'utilisation d'une autre base de données externe.

La collecte d'échantillons peut commencer.

3.2 Demande de sortie des échantillons :

3.2.1 Demande de sortie pour un projet interne

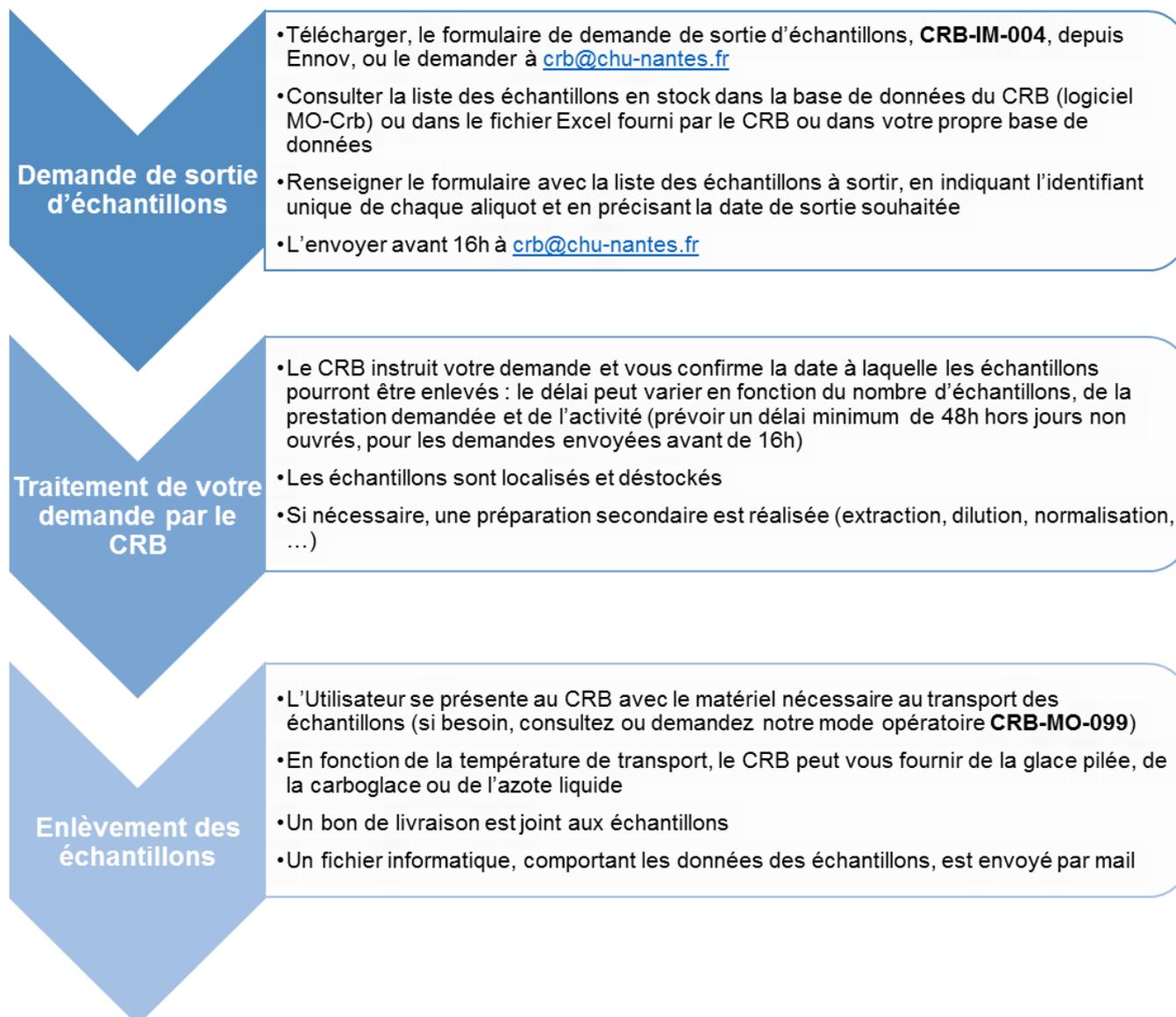
Le CRB recommande d'éviter le retour d'échantillons, dans la mesure où il ne sera plus en capacité de garantir leur traçabilité. Si possible, il proposera plutôt une préparation secondaire d'aliquotes pour ne mettre à disposition que la quantité nécessaire au projet de recherche.

La gestion des consentements n'étant pas assurée par le CRB, c'est le Déposant qui attestera à chaque demande de sortie d'échantillons :

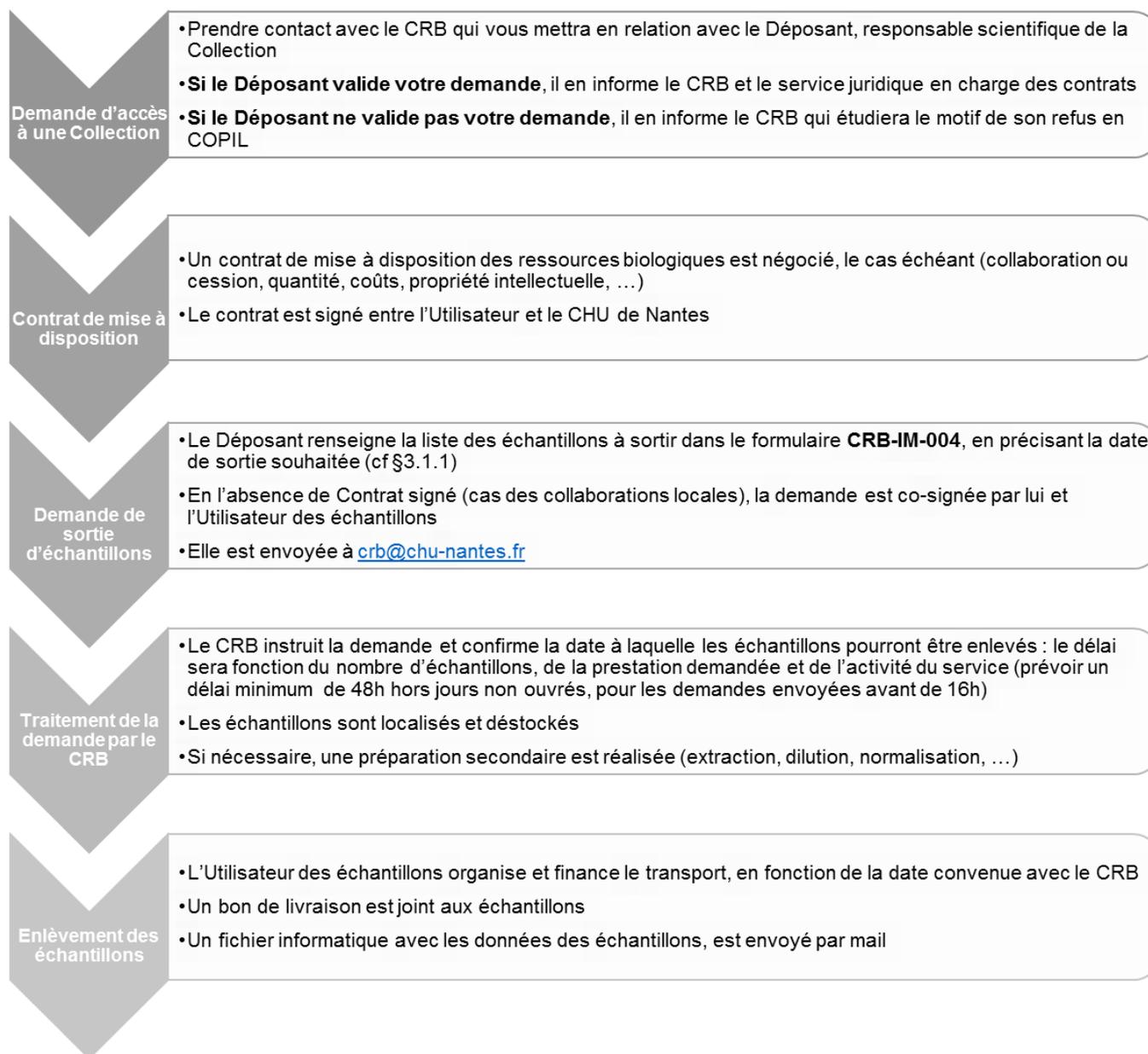
- De l'obtention et de la conformité du consentement des personnes (par non opposition ou consentement signé), sinon de l'obtention d'une dérogation auprès d'un CPP ;
- Que l'utilisation des échantillons sera conforme à l'information et au consentement des donneurs (finalité scientifique, cession à un tiers, envoi à l'étranger, ...).

Il est convenu que le CRB pourra vérifier de manière ponctuelle et aléatoire le consentement des donneurs concernés par la demande de sortie. En cas d'absence ou de non-conformité bloquante, la sortie des échantillons sera refusée jusqu'à ce que la situation soit régularisée. En cas d'impossibilité à régulariser la situation, les échantillons seront détruits.

3.2.1.1 Demande d'accès aux échantillons par le Déposant



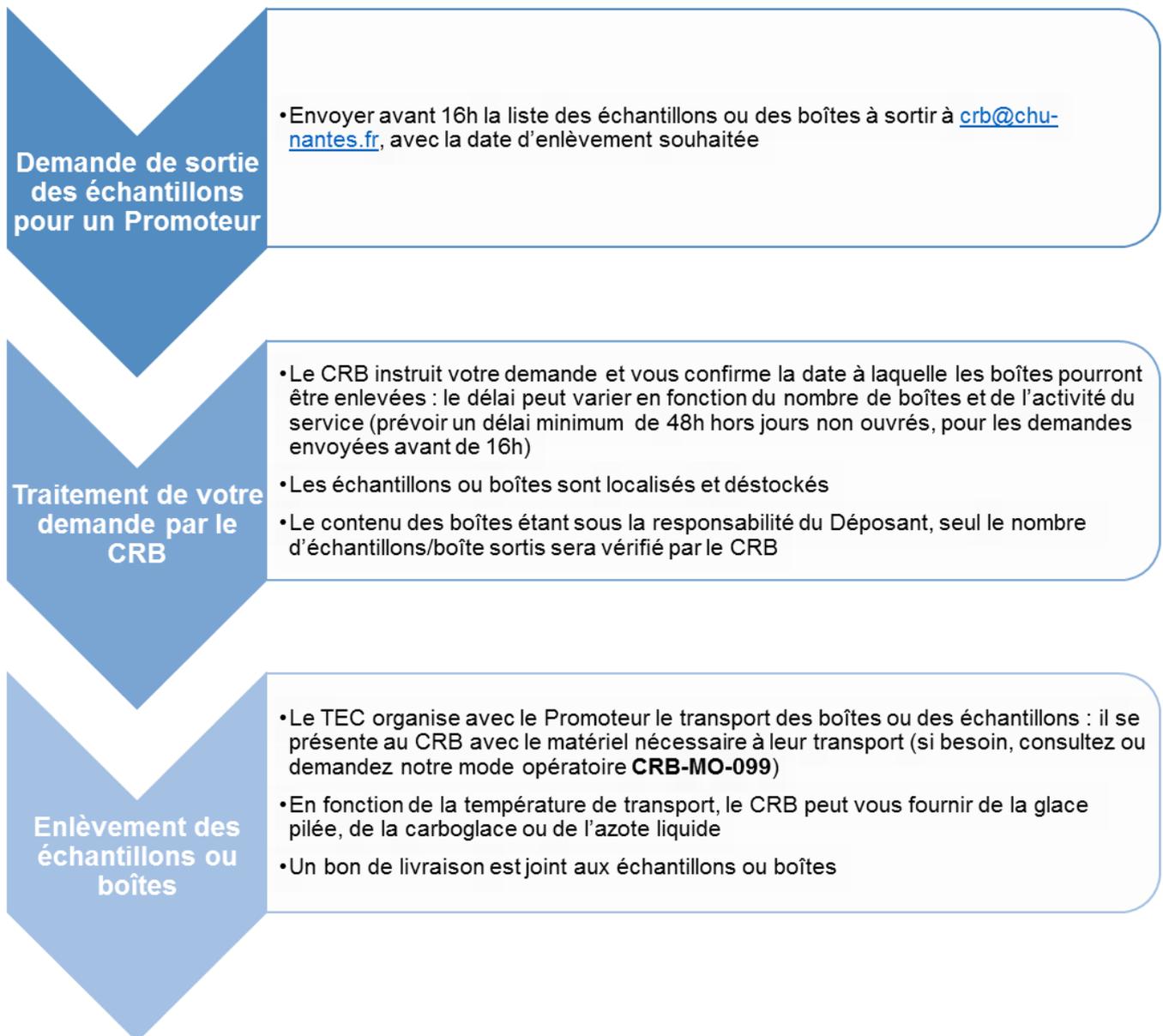
3.2.1.2 Demande d'accès aux échantillons par un Tiers



3.2.2 Demande de sortie pour un projet externe

3.2.2.1 Essai clinique

Ce sont les TEC des UIC qui viennent chercher les échantillons ou les boîtes d'échantillons au CRB et qui s'occupent des envois en lien avec le Promoteur de l'étude.



3.2.2.2 Cohorte multicentrique

Le CRB suit les modalités de sortie des échantillons qui sont demandées par le promoteur. Elles sont, en général, décrites dans les procédures propres à la cohorte.

4. Devenir des échantillons à la fin du projet

La durée de conservation d'une Collection est définie dans la demande de dépôt interne ou dans le contrat signé. Elle sera dépendante des moyens disponibles en termes de places, d'équipements et de financements : elle est étudiée au cas par cas.

En fin de projet, ou à la date de fin de conservation, un bilan sera effectué pour évaluer le devenir de la Collection, au regard de certains indicateurs (intérêt scientifique, absence de sortie de ressources biologiques, etc.) et des financements disponibles.

Une décision de conservation, de sortie ou de destruction de la Collection sera prise collégalement entre le Déposant de la Collection et le comité de pilotage du CRB.

5. Facturation

Les prestations du CRB sont facturables (tarifs différentiels selon les projets internes, externes ou industriels et selon qu'il s'agit d'une collaboration ou d'une prestation). La grille de tarifs du CRB est issue du groupe de travail des CRB de la Commission recherche et innovation de la Conférence des DG de CHU. Ces tarifs peuvent évoluer, en lien avec la politique de financement ministérielle, les évolutions réglementaires ou l'inflation, un nouveau devis pourra être renégocié le cas échéant, une fois par an, entre les parties. Si les parties ne parviennent pas à s'entendre sur de nouvelles conditions tarifaires, chacune d'entre elles pourra mettre un terme au contrat.

5.1 Projet interne

5.1.1 Réception, préparation et conservation des échantillons

Pour les projets internes, une évaluation financière (EF) peut être réalisée sur simple demande lors des réponses aux Appels à projet (cf §3.1). Par la suite, si la demande de dépôt est confirmée, un devis est élaboré à partir de la grille de tarifs en vigueur, et signé.

Une fois par an (fin d'année civile), un relevé de prestation en interne, ou une facturation en externe, est envoyée au Déposant.

5.1.2 Mise à disposition des échantillons

5.1.2.1 Sortie d'échantillons pour leur Déposant

La demande de sortie d'échantillons sera facturable selon les mêmes modalités que celles décrites au § précédent. Cette facturation correspondra au traitement administratif de la demande et au déstockage physique et informatique des échantillons.

5.1.2.2 Sortie d'échantillons pour un tiers

La mise à disposition (MAD) d'échantillons à un tiers fera l'objet d'une facturation, conformément aux coûts négociés au contrat. Ce coût pourra comprendre :

- Le coût des échantillons (prélèvement, préparation et conservation des échantillons) ;
- Le coût des données clinico-biologiques associées aux échantillons (information et recueil du consentement du donneur, expertise médicale et saisie des données informatisées) ;
- la prestation de sortie des échantillons par le CRB : traitement administratif et déstockage physique et informatique des échantillons.

5.2 Projet externe

Pour les projets de cohortes multicentriques, les modalités de facturation sont décrites dans le contrat ou la convention financière s'y rattachant. La convention financière s'établit sur la base des tarifs de la grille nationale du groupe de travail des CRB de la Commission recherche et innovation de la Conférence des DG de CHU

Pour les essais cliniques à promotion externe, les tarifs appliqués sont ceux de la grille de surcoûts de la convention unique validée par la DGOS. Ce sont les TEC des UIC qui saisissent les actes du CRB au fur et à mesure des inclusions, dans le module « investigation » du logiciel institutionnel Easydore. Tous les trimestres, la CPE se charge de la facturation.

6. Nos engagements mutuels

6.1 Engagements du CRB

Le CRB s'engage :

- A gérer le biobanking de façon à préserver l'impartialité
- A veiller au respect des droits des donneurs (information et recueil du consentement, sinon obtention d'une dérogation à l'information d'un CPP, codification ou anonymisation des données, ...)
- A veiller au respect de la législation en vigueur pour les activités de gestion de Collections d'échantillons biologiques humains à des fins scientifiques ;
- A respecter la confidentialité de toutes les informations qui lui seront fournies dans le cadre de son activité ;
- A poursuivre une démarche qualité, dans le respect de la norme NF S 96-900, ISO 9001 et ISO 20387 ;
- A travailler avec du personnel qualifié, formé et habilité à la réception, préparation, conservation et mise à disposition des échantillons biologiques ;
- A contrôler autant que possible la qualité des ressources biologiques (échantillons et données) mises à la disposition des équipes de recherche ;
- A réaliser la préparation et la conservation des échantillons selon les modalités convenues lors de la demande de dépôt, dans le cadre de son obligation de moyens précitée (cf §2.2) ;
- A détruire tout échantillon et données associées gérés par le CRB à la demande d'une des parties intéressées et à en informer le Déposant ;
- A ne pas satisfaire une quelconque demande d'accès à une Collection par un tiers sans l'autorisation expresse du Déposant ;
- A assister le Déposant dans la valorisation de sa Collection, en lien avec la DRCI du CHU de Nantes.

6.2 Engagements du Déposant de la Collection

Le Déposant d'une Collection s'engage :

- A se conformer à la législation applicable en France et à l'étranger pour la collecte des ressources humaine ;
- A veiller à ce que les donneurs soient informés et donnent leur consentement sous forme d'une non-opposition ou d'un consentement signé (forme conseillée par la DRI du CHU) pour le projet de recherche, la mise en banque, le recueil et le traitement de leurs données médicales, ... Sinon, à obtenir un avis favorable pour dérogation auprès d'un CPP ;
- A vérifier la présence, la conformité et l'adéquation au projet de recherche du consentement des donneurs (obtenu par non opposition ou par consentement écrit) lors de l'utilisation de leurs ressources biologiques (échantillons et données) ;
- A respecter les consignes du CRB concernant les conditions de prélèvement, de conditionnement et d'acheminement des prélèvements frais : tout prélèvement frais sera accompagné d'un Bon de transmission dûment complété ;
- A respecter les besoins du CRB concernant le transfert d'échantillons déjà préparés, pour lesquels il devra assurer une gestion à l'unité : une liste informatisée de ces échantillons devra être fournie (trame d'un tableur Excel fournie par le CRB) ;
- A respecter les besoins du CRB concernant le transfert d'échantillons déjà préparés, pour lesquels il devra assurer une gestion à la boîte : une liste informatisée de ces boîtes devra être fournie (trame d'un tableur Excel fournie par le CRB) ;

- A informer le CRB en cas d'abandon de la Collection ;
- A traiter toute demande d'accès à des échantillons avec impartialité
- A motiver son refus d'accès à sa Collection par un tiers au comité de pilotage du CRB, en vue de la communication de ladite décision au demandeur d'accès ;
- A accepter la publication de sa Collection au catalogue internet du CRB (Pathologie, nombre de patients inclus, nature, nombre et température de conservation des échantillons en stock, avec une mise à jour régulière) ;
- A mentionner le CRB à l'occasion de communications scientifiques (publications, posters, présentations orales), dans la partie « matériels et méthodes », les remerciements ou au rang d'auteur, selon son degré d'implication :

« We thank the biological resource centre for biobanking (Nantes Université, CHU Nantes, Centre de ressources biologiques (CRB), F-44000 Nantes, France) (BRIF : BB-0033-00040) »

- A respecter l'engagement pris avec le CRB pour financer la Collection.

6.3 Engagements de l'Utilisateur des échantillons

L'Utilisateur d'échantillons s'engage :

- A respecter la réglementation en vigueur pour l'utilisation des échantillons biologiques dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine ;
- A n'utiliser les échantillons que pour réaliser la recherche mentionnée dans la demande de sortie des échantillons ;
- A ne céder les échantillons en aucun cas à qui que ce soit ;
- A détruire les échantillons restants à la fin de la recherche, dans le respect de la réglementation. Une attestation pourra être demandée par le CRB, si nécessaire ;
- A informer le CRB des résultats qu'il a obtenus dans le cadre de sa recherche (publications, brevets, ...) ;
- A faire un retour au CRB sur de nouvelles données biologiques pouvant enrichir celles des échantillons frères toujours en stock au CRB, ou en cas de problème sur la qualité des échantillons transmis ;
- A valoriser le Déposant de la Collection et le CRB, conformément aux dispositions définies contractuellement. Les éventuelles publications scientifiques découlant des résultats obtenus à partir des ressources biologiques (échantillons et données) devront par exemple associer le Déposant de la Collection et le CRB dans la partie « matériels et méthodes », les remerciements ou au rang d'auteur, selon leur degré d'implication respectif. Pour le CRB, il devra être cité comme suit :
- **« We thank the biological resource centre for biobanking (Nantes Université, CHU Nantes, Centre de ressources biologiques (CRB), F-44000 Nantes, France) (BRIF : BB-0033-00040) »**
- A informer le CRB en cas de résultats pouvant influencer la prise en charge du donneur ;
- A respecter l'engagement pris avec le Déposant et le CRB pour le financement de la mise à disposition des ressources biologiques (échantillons et données associées).