

En quoi l'intégrité du prélèvement biologique est-elle essentielle dans les essais cliniques ?

[Quotidien du médecin n° 8128](#)

Synthèse

Plus de 80 professionnels de la Santé ont assisté au premier petit-déjeuner Expert organisé par CEMO, le 8 février dernier à Paris. Ce fut pour eux l'occasion de débattre de l'importance de l'intégrité du prélèvement biologique dans les essais cliniques, en présence d'experts, venus apporter des réponses concrètes et pratiques. Ces rencontres étaient animées par Marianne PERDRIJAT, Responsable des Opérations de CEMO, avec la participation de Pascale RABERGEAU, Responsable Qualité chez MARKEN, de Habib N'KONOU, Office Manager (MARKEN Paris) et enfin, du Docteur Gilles BIALOT, Associé gérant des laboratoires EXCELBIO (Laboratoire Thébault - Bialot).

En recherche biomédicale, les prélèvements biologiques sont une matière précieuse : d'abord, parce qu'ils sont un don volontaire et gratuit de personnes saines ou malades qui se prêtent à la recherche et également parce que de leur qualité dépend la qualité de la recherche elle-même. Est-il nécessaire de rappeler qu'au-delà des tubes, il y a des patients ? que les coûts engagés sont conséquents et que les enjeux sont stratégiques ? Pour toutes ces raisons, il est donc primordial de maintenir l'intégrité du prélèvement biologique tout au long de son cycle de vie. « Du consentement du patient participant à un essai clinique, à l'exploitation des résultats biologiques, quels sont les impondérables et que faut-il mettre en oeuvre afin de verrouiller tous les maillons de cette chaîne ? », s'interroge Marianne PERDRIJAT, Responsable des Opérations de CEMO, en guise d'introduction.

Réfléchir à l'organisation en amont de l'écriture du protocole

L'objectif est d'anticiper les points critiques en vue d'éviter les difficultés : limiter l'influence de l'environnement préanalytique, définir les conditions analytiques, connaître les acteurs du projet

et les contraintes budgétaires.

Tout d'abord, l'influence de l'environnement pré analytique : de nombreux éléments physiologiques peuvent interférer sur des paramètres biologiques et avoir des répercussions non négligeables sur l'essai clinique. Parmi ces éléments, on peut retenir le rythme circadien, le stress et la position du sujet au moment du prélèvement, l'alimentation, la prise de médicaments...

D'autres facteurs tels que le tabac et l'alcool sont également à prendre en considération. Egalement, le matériel de prélèvement doit être validé avec les différents intervenants : sont pris en compte les aspects quantitatifs (volume défini selon les contraintes protocolaires, les limites physiologiques...) et qualitatifs (nature du prélèvement : plasma, sérum, type de tube : verre, plastique...), sans oublier les aspects pratiques comme les contraintes liées aux automates (diamètre des tubes, fond rond...).

Ensuite l'influence des conditions analytiques : les conditions optimales d'analyse requises imposent des choix de méthodologie tenant compte des alertes protocolaires en rapport avec la variabilité des résultats pour une technique donnée. « Il est primordial de faire analyser les prélèvements par un même laboratoire central, afin de conserver les mêmes techniques et méthodologies durant toute la durée de l'étude, précise le Docteur Gilles BIALOT, Associé gérant des laboratoires EXCELBIO. Toutes ces conditions doivent être réunies pour obtenir des résultats cohérents, homogènes et reproductibles ».

Egalement l'influence des acteurs du projet est prépondérante: « d'une manière générale, il est vraiment nécessaire de bien connaître tous les acteurs du projet c'est à dire les investigateurs, les laboratoires et les transporteurs, pour se servir ou s'adapter au mieux à leurs spécificités », résume Marianne PERDRIJAT.

Enfin, l'influence des contraintes budgétaires : celles-ci étant un facteur limitant bien connu, autant optimiser les flux afin de concilier coût économique et efficacité logistique : « d'où l'importance de consolider les transports afin d'éviter les erreurs de destination et de diminuer le nombre des envois depuis les centres investigateurs, mais aussi de choisir une exécution différée ou immédiate en fonction de la stabilité du paramètre testé ou de la finalité de l'analyse ».

Penser à l'organisation en amont, c'est finalement prendre en considération l'ensemble de ces éléments en les intégrant dans des procédures écrites comme par exemple : définir des horaires stricts de prélèvements, exiger un statut à jeun strict dès que nécessaire, renseigner les informations relatives au prélèvement lui-même et à la condition du patient pouvant influencer sur l'interprétation des résultats...

Concevoir et rédiger des procédures opératoires

Garantir l'intégrité des prélèvements impose la rédaction de procédures écrites comme le manuel investigateur qui décrit en détail les modalités de prélèvement, de traitement des échantillons, de conditionnement et des conditions d'acheminement.

De même, il est primordial de s'appuyer sur des partenaires fiables et expérimentés capables d'accompagner les expéditeurs dans des démarches telles que l'obtention du permis import/export, des déclarations spécifiques, la mise en place de la documentation IATA/ADR ou des factures pro forma, la formation du personnel...

Par ailleurs, la complexité croissante de la logistique dans les essais cliniques justifie le concours de partenaires capables de proposer des formules sur-mesure, susceptibles de maintenir les objectifs fixés en terme de recrutement par exemple ou d'efficacité logistique.

Garantir la traçabilité des prélèvements

L'activité « Transport » est régie à la fois par un comité d'experts pour le transport des marchandises dangereuses (UNCETDG), l'Organisation de l'aviation civile internationale (OACI), l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Association internationale du transport aérien (IATA) et un accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR). « Mais pouvoir classer les substances biologiques en fonction de leur potentiel de contamination suppose de savoir au préalable s'il s'agit de matières infectieuses », souligne Pascale RABERGEAU, Responsable Qualité de MARKEN. L'OMS propose une définition selon laquelle sont infectieuses « les matières dont on sait ou dont on a des raisons de penser qu'elles contiennent des agents pathogènes, ceux-ci étant définis comme des micro-organismes (y compris les bactéries, les virus, les rickettsies, les parasites et les champignons) et d'autres agents tels que les prions, qui peuvent provoquer des maladies chez l'homme ou chez l'animal ». Est donc classée dans la catégorie A, la matière biologique infectieuse qui, de la manière dont elle est transportée, peut, lorsqu'une exposition se produit, provoquer une invalidité permanente ou une maladie mortelle ou potentiellement mortelle chez l'homme ou l'animal, et dans la catégorie B, toute autre matière biologique. « Une marchandise dangereuse doit présenter un numéro ONU, une désignation officielle de transport, une instruction d'emballage », énonce Pascale RABERGEAU. « La réglementation exige un emballage avec un marquage précisant le contenu du colis, la nature du risque, les normes utilisées, ainsi qu'un étiquetage mentionnant le risque et les conditions de manutention. »

Transporter les échantillons en toute sécurité

L'amélioration de la qualité des résultats biologiques passe par un transport d'échantillons qui se doit d'être le plus rapide possible. Les causes d'altération de la qualité d'un échantillon sont en effet nombreuses : on peut retenir des phénomènes physiques comme l'évaporation, des phénomènes chimiques liés à l'activité métabolique des hématies dans l'échantillon, mais aussi des processus de décompositions microbiologiques, les effets des UV, des processus osmotiques...

La prise en compte de ces interactions peut imposer des mesures particulières comme l'information des acteurs du projet sur la conduite à tenir en cas d'impossibilité d'enlèvement du prélèvement ambiant le jour J (par exemple, réalisation d'un frottis sur lame, ...)

« Il est essentiel également de choisir des solutions logistiques pertinentes en réponse aux exigences du protocole, à savoir un dispositif d'enregistrement de température contrôlée, le maintien en température en cas d'impossibilité de chargement ou de livraison (changement des gels packs, recharge en carboglace), un délai d'acheminement en adéquation avec la stabilité des paramètres, des conditions d'acheminement clairement définies, la validation de l'identité des opérateurs, le monitoring individuel de chaque expédition et la livraison en main propre » souligne Habib N'KONOU, Office Manager chez MARKEN Paris.

A réception, la conformité doit être vérifiée et documentée en ce qui concerne à la fois l'emballage (étiquetage des colis, contrôle de l'intégrité de l'emballage), la documentation sur le transport (type de substance déclarée, conditions de transport) et les échantillons (hémolyse, tube non identifié, volume recueilli...).

Valider et communiquer les résultats

Le processus analytique s'achève par la validation des résultats biologiques, étape sous la responsabilité du biologiste. Cette validation s'appuie sur des contrôles de qualité internes et externes, sur la pertinence des résultats en tant que tels mais aussi par rapport aux antériorités et ce, dans le respect de l'application des procédures écrites pour chaque étape de l'analyse. Les résultats validés peuvent être transmis via différents supports : fax ou base de données (par exemple) pour lesquelles les spécifications sont clairement définies.

Coordonner : gérer et ajuster les procédures en temps réel

La coordination logistique a plusieurs finalités, entre autres, permettre de minimiser le temps de transit, définir le meilleur chemin, prévoir un plan de secours... Il est donc essentiel d'avoir des interlocuteurs capables de coordonner les différents acteurs du projet.

Pour conclure ...

« Dans la mesure du possible, il faut impliquer les acteurs du projet le plus en amont possible, s'appuyer sur des équipes expertes capables de communiquer, de coordonner et de former les intervenants. Garantir l'intégrité des échantillons biologiques exige une démarche qualité qui peut se résumer dans la formule des « 3A » : appréhender, analyser, agir, conclut Marianne PERDRIJAT. C'est la raison pour laquelle CEMO s'appuie sur l'expertise de médecins, biologistes et logisticiens afin de proposer à ses clients des solutions logistiques sur-mesure et clé en main. »