

Table des matières

| | |
|---|----------|
| I. Acronymes | 2 |
| II. Préambule | 2 |
| III. Présentation du laboratoire | 2 |
| 1) Laboratoire | 2 |
| 2) Liste des examens proposés | 2 |
| 3) Organisation | 4 |
| 4) Horaires de réception | 4 |
| IV. Demande d'analyse | 5 |
| 1) Identification du patient | 5 |
| 2) Prestation de conseil avant demande d'examen | 5 |
| 3) Bon de demande d'examen | 5 |
| 4) Consentement | 5 |
| 5) Questionnaires de renseignements cliniques | 6 |
| 6) Prélèvement | 6 |
| V. Conditions de transport et de conservation des prélèvements | 6 |
| 1) Réglementation | 6 |
| 2) Règles de conservation, transport et de délais | 6 |
| 3) Gestion des non-conformités | 7 |
| VI. Résultats | 8 |
| 1) Validation et transmission des résultats | 8 |
| 2) Prestation de conseil | 8 |
| 3) Délai de rendu de résultats | 8 |
| 4) Conservation post-analytique des échantillons | 8 |
| VII. Procédure de réclamation | 8 |
| VIII. RGPD | 8 |

| Rédaction | Validation | Approbation | Application |
|--------------------|------------------|-----------------|-------------|
| ALLEGAERT Frédéric | BONNEFOND Amélie | GIRARD Corentin | 17/04/2025 |
| | 16/04/2025 | 17/04/2025 | |

I. Acronymes

- ADR : Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route
- ANPGM : Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
- SFD : Société Francophone du Diabète
- NSFA : Nouvelle société francophone d'athérosclérose
- EAS : European Atherosclerosis Society
- ESC : Société européenne de cardiologie
- FIRENDO : Filière maladies rares endocriniennes
- G2M : La filière nationale de santé Maladies Héréditaires du Métabolisme

II. Préambule

Le manuel de prélèvement définit les informations nécessaires et les règles à respecter lors d'une demande d'examen de biologie médicale. Ce document est mis à disposition de l'ensemble des prescripteurs et des préleveurs dans le but de définir les règles garantissant un traitement pré-analytique optimal.

Chaque prescription médicale doit être analysée avant la réalisation du prélèvement afin de prélever la quantité de matériel nécessaire et suffisante pour la réalisation de l'ensemble des examens prescrits. Le prélèvement doit impérativement être accompagné d'un bon de demande d'examen de génétique moléculaire dûment rempli, du formulaire de consentement éclairé signé par le patient s'il est majeur, ou par l'un de ses parents s'il est mineur, pour l'utilisation et la conservation des échantillons et un questionnaire de renseignements cliniques approprié. Un remplissage incomplet de ces trois documents pourra conduire au refus du prélèvement le cas échéant. Le bon de demande d'examen comporte différentes informations obligatoires et indispensables au traitement de l'échantillon mais également à l'interprétation et à la validation des résultats.

Le manuel de prélèvement, le bon de demande d'examen, le formulaire de consentement et les questionnaires sont disponibles sur le site internet de la plateforme LIGAN-PM (*Lille Integrated Genomics Advanced Network for personalized medicine*) ainsi que sur simple demande auprès du laboratoire (cf contacts ci-dessous).

III. Présentation du laboratoire

1) Laboratoire

La plateforme de génomique LIGAN-PM fait partie de l'UMR8199 au sein de l'Institut EGID (*European Genomic Institute of Diabetes*). Notre laboratoire est équipé des technologies les plus performantes et innovantes dédiées à la génétique et génomique.

2) Liste des examens proposés

Les examens proposés portent sur :

- Recherche de cause(s) génétique(s) via un séquençage d'exome entier (séquençage haut débit) avec un focus sur le(s) panel(s) de gènes identifié(s)
(Identification de mutations ponctuelles codantes [incluant petites insertions/délétions] et de mutations d'épissage).

Une validation des mutations classées pathogènes ou probablement pathogènes sera faite via séquençage Sanger

- La recherche **de cause génétique ciblant un locus défini par le médecin prescripteur** – Séquençage Sanger

Les pathologies associées à ces examens sont :

- Diabète*
- Obésité*
- Dyslipidémies*

Un examen complémentaire d'une/des complication(s) associée(s) à ces trois pathologies peuvent être analysées avec consentement du patient. En revanche le rendu de cet examen ne sera pas accrédité Cofrac.

Les complications comprennent les pathologies suivantes :

- Trouble neuro-développementaux
- Maladie Rénale
- Maladie Cardiaque
- Maladie Hépatique
- AVC
- Pancréatite
- Syndrome d'Hypogonadisme
- Lymphoedème
- Hyperinsulinisme
- Insulino-résistance/Lipodystrophie
- Syndrome des Ovaires Polykystiques
- Hypothyroïdie

* : Examens accrédités, portée disponible sous le n° 8-4219 sur le site du COFRAC www.cofrac.fr

La liste des gènes de l'ensemble des pathologies est disponible sur le site internet LIGAN-PM (<http://ligan.good.cnrs.fr/espace-diagnostic/>).

Le type d'échantillon biologique peut être du sang EDTA, de la salive ou de l'ADN pour l'ensemble des examens proposés. Voir paragraphe IV.5)

Dans le cas où un patient a bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques, quelle que soit l'ancienneté de la greffe, nous accepterons exclusivement les prélèvements salivaires.

Nous conseillons de ne faire un prélèvement de salive qu'en cas d'impossibilité ou de difficulté à réaliser un prélèvement de sang.

Si vous réalisez l'extraction d'ADN vous-même, nous conseillons d'utiliser une méthode d'extraction sans phénol-chloroforme. Privilégiez les méthodes sur colonne (par ex : Macherey nagel), par bille magnétique (par ex : Chemagen) ou par précipitation (par ex : Qiagen Gentra Puregene).

3) Organisation

| Interlocuteurs | Fonction | Contact |
|----------------------------|--|---|
| Philippe FROGUEL | Directeur EGID & UMR8199 | p.froguel@imperial.ac.uk Secretariat UMR: 03.74.00.81.00 03.74.00.81.02 |
| Odile CREPIN | Biologiste Responsable Directeur du laboratoire de biologie médical | odile.crepin@univ-lille.fr 03.74.00.81.00 |
| Pascale BENLIAN | Généticien moléculaire agréé par l'agence de biomédecine Conseils sur le choix et l'utilisation des examens initiaux et/ou complémentaire Conseils sur l'interprétation des examens | pascale.benlian@inserm.fr 03.74.00.81.00 |
| Amélie BONNEFOND | Responsable de la plateforme Conseils sur les critères d'acceptation des échantillons | amelie.bonnefond@cnsr.fr 03.74.00.81.18 |
| Martine VAXILLAIRE | Conseils sur les critères d'acceptation des échantillons | martine.vaxillaire@cnsr.fr 03.74.00.81.03 |
| Corentin GIRARD | Responsable Qualité | corentin.girard@univ-lille.fr 03.20.62.68.22 |
| Bénédicte TOUSSAINT | Suppléant qualité | benedicte.toussaint@cnsr.fr 03.74.00.81.23 |
| Naomie RAMPHFT | Relation client | naomie.ramphft@univ-lille.fr 03.74.00.81.34 |
| Frédéric ALLEGAERT | Responsable BioBanque Conseils sur les critères d'acceptation des échantillons | banque-good@listes.egid.fr 03.74.00.80.71 Interphone : BIOBANQUE |

Pour toute nouvelle demande d'examen veuillez contacter l'adresse contact-good@cnsr.fr

4) Horaires de réception

| |
|---|
| <p>BioBanque LIGAN - UMR 1283/8199 Bâtiment EGID - 1er étage Bd du professeur Jules Leclercq 59045 Lille Cedex</p> <p>Tel : 03.74.00.80.71 Interphone : BIOBANQUE</p> |
|---|

Les prélèvements sont réceptionnés par la BioBanque du laboratoire, du lundi au vendredi de 9h à 16h. En dehors des horaires d'ouvertures, les échantillons sont réceptionnés par le Centre de Biologie et Pathologie de Lille.

IV. Demande d'analyse

1) Identification du patient

L'identification du patient est fondamentale. La concordance entre la prescription médicale et le patient à prélever doit être obligatoirement vérifiée : nom de naissance, nom d'usage, prénom, date de naissance et le sexe. Une étiquette avec toutes ces informations doit être apposée sur le prélèvement. L'étiquetage des échantillons doit se faire en présence du patient après vérification de l'identité de celui-ci. Toute identification a posteriori doit être bannie pour limiter les erreurs d'identité du patient.

Comme la traçabilité des échantillons doit être optimale (exigence de la norme NF EN ISO15189), le laboratoire ne peut accepter et traiter des échantillons qui ne sont pas correctement identifiés. Les échantillons doivent être traçables jusqu'à un individu identifié. Toute discordance ou absence d'information conduit à une procédure de prélèvement non conforme, voire au rejet de la demande.

2) Prestation de conseil avant demande d'examen

Une prestation de conseil pré-analytique concernant le choix de l'analyse face aux données cliniques du patient pourra être effectuée avant toute demande d'examen (cf contact ci-dessus).

3) Bon de demande d'examen

Le bon de demande d'examen est disponible sur le site de la plateforme : <http://ligan.good.cnrs.fr/> dans l'onglet Espace Diagnostic >> Analyses proposées .

Ce formulaire a pour objectifs :

- Identifier le prescripteur
- Identifier le patient : le nom de naissance, le prénom, le nom d'usage, la date de naissance et le sexe
- Identifier le préleveur
- Indiquer la date et l'heure de prélèvement
- Préciser le type d'échantillon
- Indiquer précisément la nature des examens prescrits
- Remplir la fiche clinique (accompagnant le bon de demande d'examen)

**!/ \ AUCUN EXAMEN NE SERA REALISE EN L'ABSENCE DE CES INFORMATIONS !/ **

Les informations relatives au prescripteur et au préleveur sont essentielles pour connaître le destinataire du compte-rendu et pour contacter le préleveur si le prélèvement n'est pas conforme. Il s'agit d'une exigence de la norme NF EN ISO15189. Ces données permettent également de contacter le prescripteur en cas de nécessité (précisions cliniques...).

4) Consentement

Les tests génétiques sont soumis au recueil du consentement du patient. Pour cela, le consentement complété par le patient, ou l'un de ses parents s'il est mineur, ou son tuteur s'il est majeur sous tutelle, et par le médecin prescripteur est obligatoirement joint au bon de demande d'examen. Les panels in silico cochés dans le bon de demande d'examen doivent être écrits dans le consentement.

**!/ \ AUCUN EXAMEN NE SERA REALISE EN L'ABSENCE DE CONSENTEMENT COMPLET !/ **

5) Questionnaires de renseignements cliniques

Les questionnaires de renseignements cliniques sont essentiels pour l'interprétation des résultats. Un/des questionnaire(s) doit(vent) être rempli en fonction de/des (l') examen(s) demandé(s). Par exemple si l'examen demandé concerne le panel Obésité, le questionnaire à remplir est celui de l'Obésité.

!/ AUCUN EXAMEN NE SERA REALISE EN L'ABSENCE DE QUESTIONNAIRE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES !/

6) Prélèvement

Tout prélèvement reçu au laboratoire et absent de cette liste fera l'objet d'une non-conformité. Son acceptation sera dépendante du caractère particulier de la demande d'analyse de génétique moléculaire et de la rareté de l'échantillon à l'égard de l'âge ou de l'état de santé du patient prélevé.

| | |
|---------------|--|
| Sang | Au minimum 4 ml sur EDTA |
| Salive | Prélèvement sur tube Oragene OG500 |
| ADN | Exome entier : 1 µg ADN génomique Sanger : 200 ng ADN génomique dans un tube « low-binding » |

Une fiche technique pour le prélèvement salivaire Oragene est disponible sur le site <http://ligan.good.cnrs.fr/> dans l'onglet Espace Diagnostic >> Analyses proposées.

V. Conditions de transport et de conservation des prélèvements

1) Réglementation

Les préleveurs, les sociétés de transport et les laboratoires doivent respecter les normes ADR version 2009 (instruction P650 relative au transport des échantillons biologiques de catégorie B ; règlement international sous l'égide de l'ONU) pour le transport des matières biologiques.

Il est important de respecter les règles de triple emballage pour des conditions de sécurité et d'hygiène. Ce triple emballage est composé des éléments suivants :

- Premier emballage : le tube contenant l'échantillon
- Deuxième emballage : un sachet, avec un absorbant, identifié au nom du laboratoire et portant les identifications « UN3373 » et « Matière biologique de catégorie B »
- Troisième emballage : le sachet plastique individuel, le carton ou la mallette de transport identifiés au nom du laboratoire et portant les identifications « UN3373 » et « Matière biologique de catégorie B »

Cette réglementation ne concerne pas l'ADN extrait : n'étant pas considérée comme une substance infectieuse de catégorie B, il est tout de même préconisé que son transport soit réalisé par un transporteur spécialisé.

La personne ou le service réalisant l'expédition est responsable du bon respect de la réglementation. Tout envoi ne respectant pas cette réglementation sera susceptible d'être refusé ou détruit à réception.

2) Règles de conservation, transport et de délais

Les échantillons prélevés doivent être conditionnés dans la partie hermétique du sachet de transport, et le bon de demande d'examen dans la partie non hermétique. En cas de doute sur les températures de stockage et de

transport susceptibles d'altérer la réalisation des examens, le laboratoire peut être amené à refuser la réalisation des analyses.

Les délais et conditions d'acheminement au laboratoire sont les suivants :

| | | Température de transport | Délais d'acheminement* |
|------------------------------|---------|--------------------------|------------------------|
| Prélèvement sanguin** | Ambiant | [15°C – 28°C] | 3 jours |
| | Frais | [2°C – 8°C] | 30 jours |
| Prélèvement salivaire | Ambiant | [15°C – 30°C] | 5 ans |
| ADN | Frais | [2°C – 8°C] | 1 an |

* Le délai d'acheminement est le délai maximal entre le prélèvement et la réception dans le service.

** de préférence à envoyer les échantillons à +5°C

En cas de non-respect de ces critères, un contact pourra être effectué avec le prescripteur afin d'étudier la faisabilité de l'analyse ; en cas de prélèvement non reproductible il sera demandé une confirmation écrite afin de pouvoir réaliser les analyses.

3) Gestion des non-conformités

Les échantillons reçus au laboratoire de génétique moléculaire font tous l'objet d'une vérification de conformité par rapport :

- A l'emballage
- L'échantillon
- Les documents nécessaires : bon de demande d'examen, formulaire de consentement éclairé
- Renseignements cliniques

| Absence d'identification sur l'échantillon | Examen refusé |
|--|--|
| Discordance d'identification sur prescription/échantillon | Réalisation de l'analyse si accord écrit du prescripteur |
| Absence du bon de demande d'examen ou manque d'informations | Acceptation à réception des informations manquantes |
| Absence du formulaire de consentement signé | Acceptation à réception des informations manquantes |
| Absence de renseignements cliniques | Acceptation à réception des informations manquantes |
| Non-respect des conditions et du délai d'acheminement de l'échantillon | Contact prescripteur pour étudier la faisabilité |
| Tube cassé | Examen refusé |
| Quantité d'échantillon insuffisante | Examen différé ou refusé selon la technique utilisée |

Dans les cas de figure cités ci-dessus, les personnes en charge de la biobanque déclareront une non-conformité et contacteront le prescripteur et/ou le laboratoire préleveur afin de résoudre le ou les problèmes.

Les prélèvements seront conservés en attente de réponse pendant un mois, une fois cette échéance passée ils seront détruits.

VI. Résultats

1) Validation et transmission des résultats

La validation d'un résultat d'examen de biologie médicale est réalisée par un biologiste médical agréé par l'Agence de Biomédecine. Les résultats sont transmis au médecin prescripteur sous forme écrite constituant le compte-rendu de résultat d'examen de génétique moléculaire.

L'interprétation des résultats est réalisée sur la base des recommandations des Sociétés Savantes de spécialités (ANPGM, SFD, NSFA, EAS, ESC), des Filières de Soins « Maladies Rares » pour les patients suivis en Centres de Référence ou de Compétence (FIRENDO, G2M) ou de l'état de l'art.

La transmission des résultats se fait sous pli par voie postale ou par messagerie sécurisée de santé.

La transmission des résultats au patient est effectuée par le médecin prescripteur. Aucun résultat d'examen de génétique moléculaire n'est directement transmis au patient depuis le laboratoire.

2) Prestation de conseil

Une prestation de conseil peut être donnée après le rendu d'un résultat, après une demande du prescripteur ou à l'initiative du biologiste. Cela peut concerner l'interprétation du résultat, une implication thérapeutique ou un examen complémentaire (chez le patient ou dans sa famille).

3) Délai de rendu de résultats

Le délai de rendu d'un résultat est de 6 mois, à compter de la date de réception du dossier complet et conforme

4) Conservation post-analytique des échantillons

L'ADN génomique reçu ou extrait des échantillons est conservé sans limitation de durée ; l'intérêt étant d'éviter un nouveau prélèvement en cas d'examen complémentaire par le prescripteur. L'emballage primaire est jeté.

VII. Procédure de réclamation

Les réclamations faites par les clients concernant le laboratoire de biologie médicale représentent une première opportunité pour identifier les faiblesses dans le système de management de la qualité ainsi que les opportunités d'amélioration.

Le laboratoire garde un enregistrement de la réclamation qui peut être faite par téléphone, courriel à contact-good@cnrs.fr ou oralement. Cet enregistrement devra inclure la nature de la réclamation, la date de survenue, les individus impliqués, toutes les investigations entreprises pour sa résolution et la communication envers le demandeur.

VIII. RGPD

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à l'analyse des résultats. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant par courrier à la plateforme ou par courriel (cf contact ci-dessus).